

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imreplys 250 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 250 µg sargramostymu*.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 250 µg sargramostymu.

*Sargramostym to ludzki czynnik wzrostu stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) wytwarzany za pomocą technologii rekombinowanego DNA w systemie ekspresji drożdży (*S. cerevisiae*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań).

Liofilizowany proszek o barwie białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Imreplys jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów w każdym wieku z podzespołem hematopoetycznym ostrego zespołu popromiennego (H-ARS), którzy są narażeni na gwałtowną ekspozycję na dawki mielosupresyjne promieniowania.

Produkt leczniczy Imreplys należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami radiologicznymi/zaleceniami dotyczącymi medycyny nuklearnej w sytuacjach nagłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Imreplys należy rozpocząć jak najszybciej u osób dorosłych, młodzieży, dziecka lub niemowlęcia, które zostały poddane gwałtownej ekspozycji na dawki mielosupresyjne (ponad 2 greje [Gy]) promieniowania z podejrzeniem H-ARS na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych lub potwierdzonym H-ARS na podstawie badań laboratoryjnych. Jeśli to możliwe, w punkcie wyjściowym należy wykonać badanie morfologiczne krwi (morfologia krwi) z rozmazem.

O ile to możliwe, należy oszacować przyjętą dawkę promieniowania (tj. poziom ekspozycji na promieniowanie) na podstawie informacji od organów publicznej ochrony zdrowia, testów biodozymetrycznych, jeśli są dostępne, lub cech klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, takich jak kinetyka deplecji limfocytów.

Nie należy wstrzymywać leczenia w przypadku podejrzenia lub rozpoznania H-ARS, nawet jeśli szacowana dawka przyjętego promieniowania wynosi mniej niż 2 Gy. Nie należy opóźniać podania produktu leczniczego Imreplys, jeśli morfologia krwi nie jest łatwo dostępna lub nie można oszacować dawki pochłoniętej promieniowania.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Imreplys należy podawać raz na dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, a dawkowanie jest uzależnione od masy ciała w następujący sposób:

- 7 mikrogramów/kg mc. u dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 40 kg i dorosłych
- 10 mikrogramów/kg mc. u dzieci i młodzieży o masie ciała od 15 kg do 40 kg
- 12 mikrogramów/kg mc. u noworodków, niemowląt lub dzieci o masie ciała poniżej 15 kg

Wskazówki dotyczące czasu trwania leczenia produktem Imreplys znajdują się w części *Odpowiedź na leczenie*.

Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8) dawkę produktu Imreplys należy zmniejszyć do 50% lub przerwać podawanie produktu leczniczego do czasu ustąpienia działania niepożądanego, a następnie wznowić podawanie 50% dawki. Należy wdrożyć inne środki i w razie potrzeby kontynuować ich stosowanie w celu leczenia działania niepożądanego. Jeśli działanie niepożądane stopnia 3. lub 4. utrzymuje się lub nawraca po dostosowaniu/wznowieniu dawki, należy trwale przerwać podawanie produktu Imreplys.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 1. lub 2. (patrz punkt 4.8) należy kontynuować podawanie sargramostymu, zapewniając uważną obserwację pacjenta i leczenie działań niepożądanych.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku, tj. w wieku ≥ 65 lat.

Odpowiedź na leczenie

Należy wykonać morfologię z rozmazem w punkcie wyjściowym, a następnie przeprowadzić seryjne badanie morfologii krwi mniej więcej co trzeci dzień (jeśli jest to możliwe), dopóki bezwzględna liczba neutrofili (ANC) pozostanie na poziomie powyżej $1\,000/\text{mm}^3$ w 3 kolejnych badaniach morfologii krwi. Po pierwszym osiągnięciu poziomu ANC powyżej $1\,000/\text{mm}^3$ seryjne badania morfologii krwi należy wykonywać codziennie (jeśli jest to możliwe), aby uniknąć niepotrzebnego leczenia i zminimalizować ryzyko wystąpienia leukocytozy (patrz punkt 4.4). Nie należy opóźniać rozpoczęcia ani kontynuowania podawania produktu leczniczego Imreplys, jeśli wyniki badania morfologii krwi nie są dostępne.

Kontynuować podawanie produktu leczniczego Imreplys do momentu, gdy bezwzględna liczba neutrofili pozostanie na poziomie powyżej $1\,000/\text{mm}^3$ w 3 kolejnych badaniach morfologii krwi lub przekroczy $10\,000/\text{mm}^3$ po nadirze wywołanym przez radioterapię. Jeśli wyniki badania morfologii krwi nie są dostępne lub nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, podawanie produktu leczniczego Imreplys może zostać przerwane po 23 kolejnych dniach dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Imreplys należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch, udo lub ramię.

Produkt leczniczy Imreplis może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna.

Imreplis należy rozpuścić w 1 ml wody do wstrzykiwań. Instrukcje dotyczące przygotowywania i podawania odtworzonego proszku Imreplis znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania, punkt 3, „Jak stosować lek Imreplis”.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzone w wywiadzie ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, na ludzkie GM-CSF lub produkty pochodne drożdży lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Produkt Imreplis można stosować w leczeniu H-ARS w połączeniu z innymi lekami wspomagającymi.

Biorąc pod uwagę, że mechanizm toksyczności promieniowania rozpoczyna się w momencie ekspozycji, leczenie produktem Imreplis należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po ekspozycji na promieniowanie. Jednak badania skuteczności produktu Imreplis podawanego wcześniej niż 24 godziny po ekspozycji na dawki mielosupresyjne promieniowania nie były prowadzone w modelu H-ARS wywołanym przez napromieniowanie całego ciała (ang. Total body irradiation, TBI) dużych zwierząt.

Nadwrażliwość i anafilaksja

Podczas stosowania sargramostymu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. Leczenie sargramostymem należy przerwać u osób, u których wystąpiła anafilaksja po wcześniejszej dawce sargramostymu.

Obrzęk hemodynamiczny, wysięk i przeciążenie płynami

U pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi po podaniu sargramostymu zgłaszano obrzęk, zespół przesiąkania włósniczek oraz wysięk opłucnowy i/lub osierdziowy.

U pacjentów z istniejącym wcześniej wysiękiem opłucnowym i osierdziowym podawanie sargramostymu może nasilać zatrzymanie płynów. Zatrzymanie płynów w organizmie związane z zastosowaniem sargramostymu lub pogarszające się po jego zastosowaniu było odwracalne po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki sargramostymu z zastosowaniem lub bez stosowania leków moczopędnych.

Produkt leczniczy Imreplis należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącym zatrzymaniem płynów, naciekami płucnymi lub zastoinową niewydolnością serca. Podczas podawania sargramostymu należy uważnie monitorować masę ciała i stan nawodnienia pacjenta.

Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca

W niekontrolowanych badaniach odnotowano przypadki nadkomorowych zaburzeń rytmu serca podczas stosowania sargramostymu u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie. Te zaburzenia rytmu serca były odwracalne po przerwaniu leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Imreplys u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nowych lub pogarszających się zaburzeń rytmu serca należy skonsultować się z lekarzem lub innym pracownikiem ochrony zdrowia.

Potencjalny wpływ na komórki nowotworowe

Sargramostym jest czynnikiem wzrostu stymulującym normalne prekursorzy szpikowe. Nie można jednak wykluczyć możliwości, że sargramostym może działać jako czynnik wzrostu dla każdego typu guza, w szczególności dla nowotworów szpiku kostnego. Pacjenci z występującym wcześniej lub w wywiadzie nowotworem powinni jak najszybciej zostać poddani leczeniu produktem leczniczym Imreplys po ekspozycji na promieniowanie ze względu na zagrażający życiu charakter ekspozycji oraz jak najszybciej skonsultować się z onkologiem.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności.

Leczenie sargramostymem u osób, które nie były narażone na działanie dawek mielosupresyjnych promieniowania, może doprowadzić do powstania neutralizujących przeciwciał przeciwciałowych, które mogą być związane z czasem ekspozycji na sargramostym.

Ryzyko wystąpienia leukocytozy

U pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi otrzymujących sargramostym zaobserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Po zaprzestaniu leczenia sargramostymem leukocytoza ustąpiła w ciągu 3 do 7 dni. Jeśli liczba białych krwinek u któregośkolwiek pacjenta przekroczy $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Imreplys.

Ograniczenia skuteczności

Skuteczność sargramostymu może być ograniczona u pacjentów z obniżoną odpornością oraz u pacjentów ze schorzeniami podstawowymi wpływającymi na czynność szpiku kostnego. Pacjenci z istniejącą wcześniej supresją szpiku kostnego, tacy jak pacjenci z nowotworami hematologicznymi, zaburzeniami autoimmunologicznymi lub pacjenci poddawani chemioterapii/radioterapii mogą wykazywać suboptymalną odpowiedź na sargramostym z powodu zmniejszonych rezerw komórek progenitorowych lub upośledzonej hematopoezy. Ponadto istnieje niepewność co do skuteczności sargramostymu u osób narażonych na gwałtowną ekspozycję na wysokie dawki promieniowania przekraczające 7,3 Gy (patrz punkt 5.1, „Skuteczność niekliniczna”). Ekspozycja na wysokie dawki promieniowania może powodować nieodwracalną niewydolność szpiku kostnego, ograniczając potencjalne korzyści stosowania produktu Imreplys w procesie regeneracji komórek hematopoetycznych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji między lekami. U pacjentów otrzymujących zarówno sargramostym, jak i produkty lecznicze, które indukują leukocytozę (np. kortykosteroidy, inne czynniki stymulujące tworzenie kolonii, lit) może występować zwiększone ryzyko wystąpienia leukocytozy (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Już ekspozycja na wysokie dawki mielosupresyjne promieniowania ma toksyczny wpływ na płodność i rozwój zarodka/płodu. Należy to uwzględnić w ocenie klinicznej dotyczącej stosowania produktu Imreplys u kobiet w ciąży i/lub karmiących piersią.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sargramostymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Imreplys można stosować u kobiet w ciąży z H-ARS, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sargramostym/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Podczas leczenia produktem Imreplys można rozważyć karmienie piersią, pamiętając, że noworodki również mogą wymagać leczenia.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących sargramostymu i płodności u ludzi. Badania na królikach wykazały niekorzystny wpływ na płodność samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Imreplys nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania sargramostymu oceniano przy użyciu wszystkich dostępnych źródeł, w tym na podstawie badań klinicznych z udziałem dorosłych i dzieci w różnych wskazaniach, badań z udziałem zdrowych ochotników oraz planowanych i nieplanowanych zgłoszeń oraz zdarzeń opisanych w publikacjach.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku (ADR), które wystąpiły podczas leczenia sargramostymem, były:

- ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja;
- obrzęk hemodynamiczny, wysięk i przeciążenie płynami;
- nadkomorowe zaburzenia rytmu serca,

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z sargramostymem podawanym dożylnie są: gorączka (bez zakażenia; do 95%), biegunka (do 88%), wymioty (do 84%), reakcje skórne (do 77%), wysypka (do 70%), astenia (do 69%), nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (do 58%), złe samopoczucie (do 58%), wysokie stężenie glukozy (do 49%), ból brzucha (do 38%), spadek masy ciała (do 37%), niski poziom albumin (do 36%), świąd (do 23%), krwotok z przewodu pokarmowego (do 27%), dreszcze (do 25%), zapalenie gardła (do 23%), ból kości (do 21%), ból w klatce piersiowej (do 15%), hipomagnezemia (do 15%), krwawe wymioty (do 13%), artralgia (ból stawów; do 11%), niepokój (do 11%), krwotok z oka (do 11%). U niektórych osób choroba podstawowa mogła się przyczynić do wystąpienia tych ADR.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela ADR opiera się na 5 badaniach klinicznych z udziałem 182 pacjentów z nowotworami hematologicznymi wpływającymi na poziom białych krwinek w podobny sposób jak w przypadku gwałtownej ekspozycji na dawki mielosupresyjne promieniowania. W badaniach tych sargramostym podawano dożylnie.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u dorosłych i dzieci z nowotworami hematologicznymi leczonych sargramostymem podawanym dożylnie w ramach kontrolowanych badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Niepokój				
Zaburzenia oka	Krwotok z oka				
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie gardła				
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha				
	Biegunka				
	Krwotok z przewodu pokarmowego				
	Krwawe wymioty				
	Wymioty				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd				
	Wysypka				
	Reakcje skórne				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości				
	Ból stawów				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia				
	Ból w klatce piersiowej				
	Dreszcze				
	Gorączka (przy braku zakażenia)				
	Złe samopoczucie				
	Utrata masy ciała				
Badania diagnostyczne	Wysokie stężenie glukozy				

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	Niski poziom albumin				
	Hipomagnezemia				
	Niesprecyzowane nieprawidłowości w wynikach metabolicznych prób czynnościowych				

Dzieci i młodzież

Łącznie 332 pacjentów pediatrycznych ze schorzeniami hematologicznymi, wcześniaków i z chorobą Leśniowskiego-Crohna było leczonych sargramostymem podawanym dożylnie w ramach 15 badań klinicznych, z których 5 było badaniami kontrolowanymi, 190 pacjentów było w wieku 0-1 miesiąca, 6 pacjentów było w wieku od >1 miesiąca do <2 lat, 1 pacjent był w wieku <1 roku (nie określono inaczej), 86 pacjentów było w wieku od 2 do <12 lat, a 49 pacjentów było w wieku od 12 do <18 lat. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Działania niepożądane zgłaszane podczas podskórnego podawania sargramostymu

Dodatkowe ADR obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem zdrowych dorosłych ochotników i dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w przypadku których większość pacjentów otrzymywała sargramostym drogą podskórną. W tych badaniach, oprócz działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 1, ADR obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia (do 91%), ból głowy (do 50%) ból pleców, (do 47%), nudności (do 23%), skurcze brzucha (do 17%), duszność (do 12%) i ogólny ból ciała (do 13%).

Planowane i nieplanowane zgłoszenia dotyczące pacjentów leczonych sargramostymem (różne drogi podawania)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, duszność, nudności, ból w klatce piersiowej, wymioty, biegunka, dreszcze, wysypka, niedociśnienie, ból brzucha, gorączka neutropeniczna, posocznica, zapalenie płuc, zawroty głowy i omdlenia.

W przypadku stosowania sargramostymu u pacjentów z różnymi schorzeniami zgłaszano poważne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, obrzęk hemodynamiczny, wysięki i przeciążenie płynami oraz nadkomorowe zaburzenia rytmu serca.

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy doniesieniami z populacji dorosłych i dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dawki do 100 µg/kg mc./dobę (4 000 µg/m² pc./dobę lub około 16-krotność zalecanej dawki)

podawano 4 pacjentom z guzami litymi w niekontrolowanym badaniu fazy I w postaci ciągłego wlewu dożylnego przez 7 do 18 dni. Obserwowano wzrost liczby białych krwinek do 200 000 komórek/mm³.

Zgłaszano duszność, złe samopoczucie, nudności, gorączkę, wysypkę, tachykardię, zaburzenia oddechowe, małopłytkowość, ból głowy i dreszcze, które ustępowały po odstawieniu sargramostymu.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Imreplis i monitorować pacjenta pod kątem wzrostu liczby białych krwinek i objawów ze strony układu oddechowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Immunostymulanty, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, kod ATC: L03AA09

Mechanizm działania

Sargramostym jest rekombinowanym ludzkim GM-CSF. Wiązanie z receptorami GM-CSF ulegającymi ekspresji na powierzchni komórek docelowych (progenitorów hematopoetycznych i dojrzałych komórek odpornościowych) inicjuje kaskadę sygnalizacyjną wewnątrzkomórkową, która indukuje odpowiedzi komórkowe (tj. podział, dojrzewanie, aktywację). GM-CSF jest czynnikiem wieloliniowym, a oprócz zależnego od dawki wpływu na linię mielomonocytową może promować proliferację i dojrzewanie komórek progenitorowych megakariocytów i erytrocytów.

Skuteczność niekliniczna

Nie można było przeprowadzić badań skuteczności sargramostymu we wskazaniu H-ARS u ludzi, ponieważ prowadzenie takich badań jest sprzeczne z ogólnie przyjętymi zasadami etyki medycznej, a przeprowadzenie badań terenowych po przypadkowej lub celowej ekspozycji na zagrażające życiu dawki promieniowania jonizującego nie jest wykonalne. W związku z tym przeprowadzono 3 odpowiednie i dobrze kontrolowane badania (tj. randomizowane, zaślepione, kontrolowane placebo) w dobrze scharakteryzowanym modelu H-ARS wywołanym przez napromienianie całego ciała (TBI) u małp z gatunku makaka królewskiego.

Badania te zapewniły minimalną opiekę wspomagającą, naśladując ograniczone środowisko zasobów po incydencie radiologicznym lub nuklearnym z wieloma ofiarami. Nie podawano krwi pełnej, produktów krwiopochodnych ani dobieranych osobniczo antybiotyków.

We wszystkich badaniach makakom królewskim podawano 7 µg/kg mc. w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego na dobę; jest to zalecana kliniczna dawka dla dorosłych narażonych na dawki mielosupresyjne promieniowania (patrz punkt 4.2).

Pierwszorzędowe dowody skuteczności sargramostymu podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 2: Randomizowane, zaślepione, kontrolowane placebo badanie na makakach królewskich (Badanie 1)

Schemat	Randomizowane, zaślepione, kontrolowane placebo badanie skuteczności prowadzone na makakach królewskich
Liczba zwierząt	108 zwierząt z rzędu naczelných (NHP, 54 samce, 54 samice). Zwierzęta narażone na działanie 6,55 Gy (36 samców, 36 samic) lub 7,13 Gy (18 samców:18 samic)
Randomizacja	NHP zrandomizowane do grupy otrzymującej sargramostym (7 µg/kg mc./dobę) lub placebo (woda do wstrzykiwań). Leczenie rozpoczęto 48 ± 1 godzina po TBI i kontynuowano codziennie do czasu osiągnięcia ANC ≥

	1 000 komórek/ μ l przez 3 kolejne dni lub ANC $\geq$ 10 000 komórek/ μ l
Dawka promieniowania	6,55 i 7,13 Gy
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie w okresie 60 dni po napromieniowaniu
Wyniki	
Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (6,55 Gy TBI)	Sargramostym znacząco wydłużył przeżycie w okresie 60 dni: 28/36 (77,8%) osobników przeżyło w porównaniu z 15/36 (41,7%) osobnikami w grupie kontrolnej (p=0,0018, jednostronny dokładny test Fishera)
Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (7,13 Gy TBI)	Sargramostym wydłużył przeżycie w okresie 60 dni: 11/18 (61,1%) osobników przeżyło w porównaniu z 3/18 (16,7%) osobnikami w grupie kontrolnej (p=0,0076, jednostronny dokładny test Fishera)
Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych	Sargramostym poprawiał wskaźniki regeneracji leukocytów, neutrofilów i płytek krwi przy obu dawkach promieniowania (6,55 i 7,13 Gy). Zaobserwowano również zmniejszenie częstości występowania zakażeń bakteryjnych.
Średni czas trwania ekspozycji na produkt Imreplis	17,6 dnia (zakres od 12 do 23) [grupa 6,55 Gy] 16,8 dnia (zakres od 12 do 23*) [grupa 7,13 Gy]

Skróty: ANC: bezwzględna liczba neutrofilii; NHP: zwierzęta z rzędu naczelnych; TBI: napromieniowanie całego ciała

*W Tabeli 32 raportu z badania podano zakres czasu trwania od 12 do 24, jednak w dniu 16 pominięto 1 dzień w przypadku zwierzęcia, które otrzymało leczenie w dniach 2-25.

Tabela 3: Czas do regeneracji neutrofilii (ANC) i płytek krwi oraz częstość występowania zakażeń u makaków królewskich (Badanie 1)

Badanie 1	Dawka TBI	Sargramostym (N=36)	Grupa kontrolna otrzymująca rozpuszczalnik (N=36)	Istotność statystyczna (test log-rank)
Czas regeneracji (dni), mediana dni (95% CI)				
ANC ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p<0,0001
ANC ≥1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p<0,0001
Liczba płytek krwi ≥20 000/μl		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p=0,0008
ANC ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0,2076
ANC ≥1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0,0206
Liczba płytek krwi ≥20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0,0002
Częstość występowania zakażeń				
Częstość występowania zakażeń bakteryjnych (% wyników dodatnich), % 95% CI	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p<0,0001
Częstość występowania (%) dodatniego wyniku posiewu krwi	6,55 Gy	18%	45%	nd.

Skróty: ANC: bezwzględna liczba neutrofilii; CI: przedział ufności; NE: nie oszacowano

Tabela 4: Randomizowane, kontrolowane placebo badanie skuteczności w modelu H-ARS indukowanego TBI u makaków królewskich (Badanie 2)

Schemat	Badanie skuteczności, w szczególności korzyści w postaci przeżycia i opóźniona odpowiedź (oczekiwana odpowiedź w postaci regeneracji hematologicznej) sargramostymu 60 dni po śmiertelnej dawce TBI na poziomie LD _{50/60} z minimalnym leczeniem wspomagającym (antybiotyki i płyny) u makaków królewskich
Liczba zwierząt	105 samców NHP zrandomizowanych do 3 grup (n=35 na grupę)
Leczenie	Codziennie do momentu osiągnięcia ANC na poziomie $\geq 1\ 000$ komórek/ μ l
Dawka promieniowania	6,80 Gy TBI
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie w okresie 60 dni
Wyniki	
Przeżycie w okresie 60 dni grupa 24-godzinna grupa 48-godzinna	Liczba NHP leczonych sargramostymem, które przeżyły 17 z 35 (49%) (p=0,11, test log-rank) 21 z 35 (60%) (p=0,03, test log-rank)
Przeżycie w okresie 60 dni Grupa kontrolna	Liczba NHP z grupy kontrolnej, które przeżyły 10 z 34 (29%)
Średni czas trwania ekspozycji na produkt Imreplis	18 dni lub do momentu, gdy ANC wzrośnie powyżej 1 000 komórek/ μ l

Skróty: ANC: bezwzględna liczba neutrofilii; LD: dawka śmiertelna; NHP: zwierzęta z rzędu naczelnych; TBI: napromieniowanie całego ciała

W Tabeli 5 zestawiono odpowiednią i dobrze kontrolowaną (AWC) skuteczność oraz potwierdzające badania skuteczności AWC u zwierząt z rzędu naczelnych (NHP).

Tabela 5: Randomizowane, kontrolowane placebo badanie skuteczności w modelu H-ARS indukowanego TBI u makaków królewskich (Badanie 3)

Schemat	Randomizowane, kontrolowane placebo badanie skuteczności w modelu H-ARS indukowanego TBI u NHP
Liczba zwierząt	308 NHP (154 samców: 154 samice)
Leczenie	Codziennie, rozpoczynając od 48-, 72-, 96- lub 120 godzin po naświetlaniu do momentu, gdy ANC powróci do poziomu $\geq 1000/\mu$ l w okresie 3 kolejnych dni. Leczenie zostało przerwane, jeśli wartość ANC wynosiła $\geq 10\ 000/\mu$ l
Dawka promieniowania	7,13 Gy TBI
Cel główny	Ocena skuteczności sargramostymu (7 μ g/kg mc./dobę) w porównaniu z placebo po rozpoczęciu leczenia po upływie 48, 72, 96 lub 120 godzin po TBI w przypadku NHP poddanych TBI w dawce 7,13 Gy
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Przeżycie w okresie 60 dni
Cele drugorzędowe	Ocena skuteczności w zakresie parametrów hematologicznych i częstości występowania zakażeń
Wyniki	
Przeżycie w okresie 60 dni 48 godzin 72 godziny 96 godzin 120 godzin	Liczba leczonych sargramostymem NHP, które przeżyły 30 z 44 (68%) 33 z 44 (75%) 30 z 44 (68%) 37 z 44 (84%)
Przeżycie w okresie	Liczba NHP z grupy kontrolnej, które przeżyły

60 dni Grupa kontrolna	38 z 44 (86%)
Średni czas trwania ekspozycji na produkt Imreplys	Około 16 dni do czasu osiągnięcia $ANC \geq 1\ 000$ komórek/ μ l przez 3 kolejne dni lub $ANC \geq 10\ 000$ komórek/ μ l

* Wyniki dotyczące przeżycia w okresie 60 dni nie były statystycznie kontrolowane pod kątem wielokrotności. W rezultacie moc dowodów jest ograniczona, a wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Skróty: ANC: bezwzględna liczba neutrofilów; NHP: zwierzęta z rzędu naczelników; TBI: napromieniowanie całego ciała

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość immunogenności w przypadku stosowania sargramostymu.

U makaków królewskich narażonych na promieniowanie poniżej 2 Gy i leczonych sargramostymem w dawce 7 μ g/kg mc./dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego przez 14 dni nie obserwowano przeciwciał przeciwciałekowych. Oczekuje się, że działanie promieniowania negatywnie wpływa na zdolność ludzkiego organizmu do wytwarzania przeciwciał przeciwciałekowych.

Dotychczas nie zaobserwowano żadnych klinicznych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych z przeciwciałami przeciwciałekowymi lub neutralizującymi przeciwciałami przeciwciałekowymi u pacjentów bez mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Imreplys w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży leczeniu ostrego zespołu popromiennego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, ze względów naukowych i z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane dotyczące farmakokinetyki sargramostymu nie są dostępne dla pacjentów narażonych na gwałtowną ekspozycję na dawki mielosupresyjne promieniowania.

Modelowanie i symulacja danych farmakokinetycznych zdrowych osób dorosłych wskazuje, że oczekuje się, że C_{max} sargramostymu i pole powierzchni pod krzywą (AUC) po dawce 7 μ g/kg mc. u zdrowych osób dorosłych przekroczyć C_{max} sargramostymu (97,6% pacjentów) i AUC (100% pacjentów) ekspozycji przy tej samej dawce 7 μ g/kg mc. u makaków królewskich.

Farmakokinetyka sargramostymu u zdrowych pacjentów pediatrycznych została oszacowana poprzez skalowanie modelu farmakokinetycznego populacji dorosłych do populacji pediatrycznej.

Przewidywane w modelu średnie wartości AUC_{0-24} po dawkach 7, 10 i 12 μ g/kg mc. sargramostymu u pacjentów pediatrycznych o masie ciała powyżej 40 kg (~młodzież), 15 do 40 kg (~młode dzieci) i 0 do mniej niż 15 kg (~noworodki i małe dzieci) były podobne do wartości AUC u dorosłych po podaniu dawki 7 μ g/kg mc.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej danych dotyczących liofilizowanego sargramostymu, średnia wartość C_{max} po podaniu 7 μ g/kg mc. podskórnym (co odpowiada dawce

250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. u ludzi o masie ciała 70 kg z polem powierzchni ciała 1,96 m^2) wynosiła 3,03 ng/ml, a średnia wartość AUC_{0-24} wynosiła 21,3 ng•h/ml. Po wielokrotnym podaniu podskórnym nie dochodzi do kumulacji sargramostymu i po podaniu pojedynczej dawki podskórnej spełnione są warunki stanu stacjonarnego.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym sargramostym wykryto w surowicy wcześniej (15 min) a maksymalne stężenie w surowicy osiągnięto między 2,5 a 4 h.

Zaobserwowano większy niż proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC po podaniu podskórnym sargramostymu w zakresie dawek od 2 do 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. zdrowym mężczyznom.

Dystrybucja

W badaniu zdrowi uczestnicy otrzymywali 250 μg sargramostymu we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny. Obserwowana objętość dystrybucji (V_z) po podaniu dożylnym wynosiła 14 litrów.

Metabolizm

Nie przeprowadzono swoistych badań metabolizmu, ponieważ sargramostym jest białkiem i oczekuje się, że będzie ulegał degradacji do małych peptydów i poszczególnych aminokwasów.

Eliminacja

Kiedy sargramostym podawano podskórnym zdrowym dorosłym ochotnikom, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 1,4 h. Obserwowany całkowity klirens w organizmie/podskórna biodostępność (CL/F) wynosiły 23,9 l/h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym sargramostym podawano podskórnym makakom krabożernym w dawkach 20 i 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę przez 30 dni. Układ limfatyczny i krwiotwórczy został zidentyfikowany jako główny cel toksyczności: wzrost liczby białych krwinek i płytek krwi, a także naciek komórek zapalnych i komórek limfatycznych na śledzionie zaobserwowano po dawce ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę.

Umiarkowany do umiarkowanie ciężkiego przerost szpiku kostnego i nacieki komórek jednojądrzastych w sercu i innych narządach obserwowano po dawce 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień u zwierząt poddawanych eutanazji, a umiarkowany do umiarkowanie ciężkiego zanik grasicy obserwowano po dawce 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień zarówno u zwierząt poddawanych eutanazji, jak i w okresie rekonwalescencji. Wszystkie obserwacje uznano za związane z farmakologią sargramostymu, a zatem są one potencjalnie istotne klinicznie; większość obserwacji odnotowano jednak po dawce około 17 do 29-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna po zalecanych dawkach u ludzi (7 do 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę) w oparciu o skalowanie masy ciała.

Podobny wzorzec toksyczności, ale po niższej dawce (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę) obserwowano w trwającym 42 dni badaniu toksyczności z zastosowaniem dawki wielokrotnej, w którym makakom krabożernym podawano podskórnym preparat sargramostymu zawierający kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) w dawce 20, 63 i 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę, inny niż produkt Imreplis. W tym badaniu ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę była około 2-krotnie większa niż ekspozycja kliniczna po zalecanych dawkach u ludzi (7 do 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę).

Toksyczne działanie na rozrodczość i rozwój

Wszystkie badania toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzono z zastosowaniem preparatu sargramostymu zawierającego EDTA innego niż produkt Imreplis.

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego sargramostym podawano podskórnio królikom w dawkach 25, 70 i 200 µg/kg mc./dobę w okresie od 6 dni przed sztuczną inseminacją do 7. dnia ciąży (GD). Toksyczne działanie było widoczne u matki po dawce ≥ 70 µg/kg mc./dobę. Obserwowano zmniejszenie liczby miejsc zagnieżdżenia zarodka oraz zwiększenie utraty zarodka przed zagnieżdżeniem oraz zmniejszenie liczby żywych zarodków po dawce 200 µg/kg mc./dobę. AUC na poziomie, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) pod kątem toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój wczesnych zarodków u samic, wynosząca 70 µg/kg mc./dobę, była początkowo (na początku okresu dawkowania) około 7,2-krotnie większa od ekspozycji klinicznej po zalecanej dawce klinicznej dla dorosłych (7 µg/kg mc./dobę).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu ciężarnym samicom królika podawano sargramostym podskórnio w okresie od 6. do 19. dnia ciąży lub od 19. do 28. dnia ciąży w dawce 25, 70 i 200 µg/kg mc./dobę.

Toksyczne działanie było widoczne u matki po dawce ≥ 25 µg/kg mc./dobę. Po dawce ≥ 70 µg/kg mc./dobę obserwowano wzrost liczby późnych resorpcji i zmniejszenie masy ciała płodu. Po dawce 200 µg/kg mc./dobę obserwowano wzrost liczby samoistnych poronień i utraty płodów po zagnieżdżeniu zarodka, zmniejszenie liczby żywych płodów oraz zmniejszenie masy ciężarnej macicy i łożyska. AUC na poziomie NOAEL pod kątem toksyczności zarodkowo-płodowej na poziomie 25 µg/kg mc./dobę odpowiadała początkowo (na początku okresu dawkowania) około 2,9-krotności ekspozycji klinicznej w zalecanej dawce klinicznej dla dorosłych (7 µg/kg mc./dobę).

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego (PPND) królikom podawano sargramostym podskórnio od 6. do 19. dnia ciąży, od 19. dnia ciąży do porodu lub od 1. dnia laktacji (LD) do 14. dnia laktacji w dawce 25, 70 i 200 µg/kg mc./dobę. Toksyczne działanie na matkę obserwowano po dawce ≥ 25 µg/kg mc./dobę. Po dawkach ≥ 25 µg/kg mc./dobę zaobserwowano zmniejszenie czasu przeżycia potomstwa po urodzeniu, gdy króliki otrzymywały lek podczas laktacji. Wysokie dawki wynoszące 200 µg/kg mc. powodowały zmniejszenie masy ciała młodych, gdy króliki otrzymywały lek podczas laktacji i od 19. dnia ciąży do porodu. Leczenie od 6. do 19. dnia ciąży i od 19. dnia ciąży do porodu w dawce 200 µg/kg mc./dobę skutkowało poronieniami, natomiast po leczeniu od 6. do 19. dnia ciąży w dawce 200 µg/kg mc./dobę obserwowano również całkowitą utratę miotu, wczesne resorpcje, mniejszą liczbę urodzonych młodych oraz mniejszą wielkość miotów w dniu 0 po narodzinach. Nie określono NOAEL w przypadku toksyczności dla noworodków. AUC dla dawki 25 µg/kg mc./dobę odpowiadała początkowo (na początku okresu dawkowania) około 2,6-krotności ekspozycji klinicznej w zalecanej dawce klinicznej dla dorosłych (7 µg/kg mc./dobę).

Pod koniec okresów dawkowania ekspozycja ogólnoustrojowa zmniejszyła się z powodu wytwarzania przeciwciał przeciw sargramostymowi, osiągając jednokrotną, 0,2-krotną i 0,2-krotną ekspozycję kliniczną odpowiednio w badaniach płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego, rozwoju embrionalnego i płodowego oraz rozwoju przed- i poporodowego.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań oceniających mutagenny i rakotwórczy potencjał sargramostymu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Sacharoza

Trometamol

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Dodatkowe informacje:

- Jeśli nieotwarte fiolki osiągną temperaturę do 25 °C, zachowują stabilność przez okres do 1 roku, jeśli są chronione przed światłem.
- Jeśli nieotwarte fiolki osiągną temperaturę do 40 °C, zachowują stabilność przez okres do 1 miesiąca, jeśli są chronione przed światłem.
- Nie wystawiać na działanie promieniowania jonizującego powyżej 1 Gy. Jeśli nieotwarte fiolki są narażone na działanie promieniowania jonizującego do 1 Gy, zachowują stabilność przez 2 tygodnie w temperaturze do 40 °C, jeśli są chronione przed światłem.

Po rekonstytucji

Po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania z produktem Imreplys) wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C, chyba że rekonstytucja została przeprowadzona w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające pięć fiolek o poj. 8 ml (ze szkła typu I).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1924/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszej charakterystyki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sargramostymu w leczeniu ostrej ekspozycji na dawki promieniowania mielosupresyjne z zespołem hematopoetycznym ostrego zespołu popromiennego (H-ARS), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeprowadzi i przedłoży wyniki badania PTX-01-001, nieinterwencyjne retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sargramostymu u osób narażonych na dawki mielosupresyjne promieniowania po wystąpieniu zdarzenia związanego z promieniowaniem jonizującym, zgodnie z ustalonym protokołem.	Przedłożenie protokołu: 30 czerwca 2025 r. Termin: ostateczne wyniki badania w ciągu 6 miesięcy od zastosowania produktu w zdarzeniu.
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności sargramostymu w leczeniu ostrego narażenia na dawki promieniowania powodujące mielosupresję z zespołem ostrych objawów popromiennych (H-ARS), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien co roku przedstawiać aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności sargramostymu.	Przedłożenie protokołu: nie dotyczy Termin: zostanie przedłożony w ramach corocznej ponownej oceny.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imreplis 250 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań sargramostym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 250 µg sargramostymu.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 250 µg sargramostymu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), sacharozę, trometamol i kwas solny. Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1924/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Imreplis 250 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Imreplys 250 mikrogramów proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań
sargramostym
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Imreplis 250 mikrogramów proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań sargramostym

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty, pielęgniarki lub świadczeniodawcy.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie, pielęgniarce lub świadczeniodawcy. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imreplis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imreplis
3. Jak stosować lek Imreplis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imreplis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Imreplis i w jakim celu się go stosuje

Imreplis zawiera substancję czynną sargramostym, która jest podobna do naturalnego białka w organizmie zwanego czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). GM-CSF pomaga szpikowi kostnemu wytwarzać krwinki białe i płytki krwi, które odgrywają kluczową rolę w zwalczaniu zakażeń i gojeniu się ran. Lek ten jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci od dnia urodzenia, które zostały nagle narażone na duże ilości promieniowania. Schorzenie to nosi nazwę: podzespołu hematopoetycznego ostrego zespołu popromiennego [H-ARS]). Promieniowanie może znacznie obniżyć liczbę białych krwinek (zwiększając ryzyko zakażeń), liczbę płytek krwi (prowadząc do krwawienia) i czerwonych krwinek, powodując niedokrwistość i potencjalne uszkodzenie narządów.

Wykazano również, że sargramostym zwiększa liczbę komórek krwi u pacjentów z niektórymi nowotworami krwi poddawanych chemioterapii lub po przeszczepie szpiku kostnego. Podobnie jak pacjenci z nowotworami, osoby narażone na promieniowanie, u których rozwija się H-ARS będą mieć osłabiony układ odpornościowy i obniżoną liczbę krwinek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imreplis

Kiedy nie stosować leku Imreplis

- jeśli pacjent ma uczulenie na sargramostym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta wystąpiła poważna reakcja alergiczna, w tym reakcja anafilaktyczna, na ludzki

GM-CSF (sargramostym) lub inne produkty wytworzone z drożdży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imreplys należy omówić to z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą.

Uogólniona alergія to niezbyt częsta, ale poważna reakcja na lek Imreplys. Reakcja ta może obejmować wysypkę na całym ciele, pokrzywkę, trudności z oddychaniem, przyspieszone tętno, pocenie się i zasłabnięcia. W ciężkich przypadkach uogólniona alergія może zagrażać życiu. W przypadku podejrzenia uogólnionej alergii na lek Imreplys należy przerwać przyjmowanie leku Imreplys i natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą.

Ekspozycja na ostre lub nagłe promieniowanie w wysokiej dawce może stanowić zagrożenie dla życia. W porównaniu do możliwych zagrożeń związanych z przyjmowaniem leku należy rozważyć możliwe korzyści wynikające ze stosowania leku Imreplys w zmniejszaniu zagrożenia życia wynikającego z narażenia na wysokie dawki promieniowania.

Niektóre działania niepożądane leku Imreplys mogą również obejmować objawy narażenia na promieniowanie lub innego leczenia przyjmowanego przez pacjenta. Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą, jeżeli po przyjęciu leku Imreplys wystąpią następujące objawy:

- gorączka powyżej 38 °C;
- pacjent zauważy objawy zakażenia, w tym dreszcze, ból gardła lub niedrożność (np. niedrożność nosa);
- trudności z oddychaniem, świszczący oddech, omdlenia, rozległa wysypka skórna, pokrzywka lub reakcja alergiczna;
- nagły przyrost masy ciała lub inne objawy gromadzenia się płynów, takie jak obrzęk nóg lub stóp;
- ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej lub szybkie lub nieregularne tętno;

W razie wątpliwości dotyczących jakichkolwiek innych działań niepożądanych lub objawów należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą.

Podczas leczenia sargramostymem, jeśli jest to możliwe, lekarz, farmaceuta, pielęgniarka lub świadczeniodawca powinni monitorować liczbę krwinek. W wyniku badania dawka leku Imreplys może zostać dostosowana lub leczenie lekiem Imreplys może zostać przerwane.

Jeśli pacjent choruje na raka, a w szczególności jeśli pacjent jest obecnie leczony na raka, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem onkologiem po ekspozycji na promieniowanie, niezależnie od tego, czy pacjent rozpoczął stosowanie leku Imreplys.

Lek Imreplys a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, pielęgniarce lub świadczeniodawcy o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Lekarz rozważy korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku Imreplys dla pacjentki i jej dziecka.

Nie wiadomo, czy sargramostym może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu leku Imreplys na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Imreplys

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty, pielęgniarki lub innego świadczeniodawcy. W razie wątpliwości należy zwrócić się do nich.

Podanie produktu Imreplys powinno nastąpić **możliwie jak najszybciej** po ekspozycji na gwałtowne wysokie dawki promieniowania.

Poniżej przedstawiono zalecaną dawkę leku Imreplys do wstrzyknięcia pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

- 7 mikrogramów/kg mc. u dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 40 kg oraz osób dorosłych
- 10 mikrogramów/kg mc. u dzieci i młodzieży o masie ciała od 15 kg do 40 kg
- 12 mikrogramów/kg mc. u noworodków, niemowląt lub dzieci o masie ciała poniżej 15 kg

Lekarz, farmaceuta, pielęgniarka lub świadczeniodawca powie pacjentowi, jaka objętość powinna zostać wstrzyknięta pacjentowi lub dziecku.

Lekarz, farmaceuta, pielęgniarka lub świadczeniodawca poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Imreplys u pacjenta lub dziecka do momentu, gdy liczba krwinek ulegnie wystarczającej poprawie, zgodnie z wynikami badań krwi. Jeśli nie jest możliwe wykonanie badań krwi w celu określenia liczby krwinek, można przerwać podawanie produktu Imreplys po 23 kolejnych dniach dawkowania.

Dawka dla indywidualnego pacjenta (µg)	Dawka dla indywidualnego pacjenta (µg) = masa ciała (kg) × dawka w µg/kg mc. • Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze używać rzeczywistej masy ciała na początku leczenia. • Podzielić całkowitą ilość µg przez 250 µg/ml, aby określić wymaganą ilość ml.
Przykład dla dorosłych lub dzieci lub młodzieży o masie ciała > 40 kg (masa ciała wynosząca 80 kg)	Dawka dla indywidualnego pacjenta (µg) = 80 kg × 7 µg/kg mc. = 560 µg Konieczne będzie podanie 560 µg leku Imreplys, tj. 2 pełnych fiolek leku Imreplys i częściowej zawartości trzeciej fiołki (lek pozostały w trzeciej fiołce należy wyrzucić). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Dlatego może być potrzebna strzykawka o poj. 3 ml.
Przykład dla dzieci lub młodzieży o masie ciała 15 – 40 kg (masa ciała wynosząca 20 kg)	Dawka dla indywidualnego pacjenta (µg) = 20 kg × 10 µg/kg mc. = 200 µg Potrzebne będzie 200 µg leku Imreplys, tj. 1 częściowa zawartość fiołki z lekiem Imreplys (lek pozostały w fiołce należy wyrzucić). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Dlatego może być potrzebna strzykawka o poj. 1 ml.
Przykład dla noworodka, niemowlęcia lub dziecka o masie ciała < 15 kg (masa ciała wynosząca 5 kg)	Dawka dla indywidualnego pacjenta (µg) = 5 kg × 12 µg/kg mc. = 60 µg Potrzebne będzie 60 µg leku Imreplys, tj. 1 częściowa zawartość fiołki z lekiem Imreplys (lek pozostały w fiołce należy wyrzucić). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Dlatego może być potrzebna strzykawka o poj. 1 ml.

Dawka	Dawka dla indywidualnego pacjenta (μg) = ____ kg $\times$ ____ $\mu\text{g/kg}$ = ____ μg ____ μg leku Imreplys będzie potrzebne (____ pełne fiolki i [1 lub nie] częściowa zawartość fiolki [jeśli wymagana jest częściowa zawartość fiolki, lek pozostały w fiolce należy wyrzucić]). ____ $\mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml}$ = ____ ml. Dlatego może być potrzebna strzykawka o poj. ____ ml.
-------	---

Wstrzyknięcie większej niż zalecana dawki leku Imreplys

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą. Świadczeniodawca może zechcieć monitorować pacjenta.

Pominięcie zastosowania leku Imreplys

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów przyjmujących sargramostym mogą wystąpić działania niepożądane, z których większość ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie ma poważnego charakteru.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest poważna reakcja alergiczna (w tym anafilaksja); jeżeli tak się stanie, należy przerwać przyjmowanie leku Imreplys i natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą.

Inne ważne działania niepożądane to wysoka gorączka (powyżej 38 °C), objawy zakażenia (takie jak dreszcze, ból gardła, niedrożność nosa, katar), trudności z oddychaniem lub świszczący oddech, uczucie omdlenia, rozległa wysypka skórna lub pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej, nagłe zwiększenie masy ciała, obrzęk nóg lub stóp lub inne objawy gromadzenia się płynu, ból w klatce piersiowej, dyskomfort lub szybkie lub nieregularne tętno. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub świadczeniodawcą.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 osób):

Biegunka, wymioty, objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia lub osłabienia, bóle mięśni, nieprawidłowe wyniki badań krwi, ból głowy, ból pleców, utrata masy ciała, ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, ból kości, niestrawność, wymiotowanie krwią, ból stawów, ból całego ciała, ból gardła, uczucie napięcia lub niepokój oraz krwawienie z oka.

Może również wystąpić łagodna gorączka (poniżej 38 °C) około jednej do 4 godzin po wstrzyknięciu lub obrzęk, zaczerwienienie i/lub dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia leku Imreplys. Skóra może stać się zaczerwieniona, bolesna lub obrzęknięta. Może to sugerować reakcję w miejscu wstrzyknięcia. Zazwyczaj nie będzie to wymagać przerwania przyjmowania sargramostymu. W przypadku wystąpienia reakcji skórnej w miejscu wstrzyknięcia należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub innym świadczeniodawcą. Aby zapobiec dalszym reakcjom skórnym w miejscu wstrzyknięcia, można podjąć następujące kroki:

- co najmniej 30 minut przed planowanym wstrzyknięciem należy wyjąć z lodówki fiolki Imreplys i wodę do wstrzykiwań i odczekać, aż osiągną temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem.
- Każde wstrzyknięcie należy podawać w inne miejsce.
- Należy unikać pocierania skóry przed i po wstrzyknięciu.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

Rozszerzenie naczyń krwionośnych.

W razie wątpliwości dotyczących tych lub innych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką lub innym świadczeniodawcą.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie, pielęgniarce lub innemu świadczeniodawcy. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Imreplys

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Specjalne środki ostrożności

- Jeśli nieotwarte fiolki osiągną temperaturę do 25 °C, zachowują stabilność przez okres do 1 roku, jeśli są chronione przed światłem.
- Jeśli nieotwarte fiolki osiągną temperaturę do 40 °C, zachowują stabilność przez okres do 1 miesiąca, jeśli są chronione przed światłem.
- Nie wystawiać na działanie promieniowania jonizującego powyżej 1 Gy. Jeśli nieotwarte fiolki są narażone na działanie promieniowania jonizującego do 1 Gy, zachowują stabilność przez 2 tygodnie w temperaturze do 40 °C, jeśli są chronione przed światłem.

W przypadku braku dostępu do lodówki, zapieczętowany produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (15 °C – 25 °C) przez okres do jednego roku. Szczelnie zamknięte fiolki z lekiem Imreplys narażone na działanie temperatur przekraczających 25 °C i nieprzekraczających 40 °C mogą być przechowywane przez jeden miesiąc.

Po rozcieńczeniu w wodzie do wstrzykiwań roztwór leku Imreplys można przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C) przez maksymalnie 24 godziny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Imreplys

- Substancją czynną leku jest sargramostym. Każda szklana fiolka zawiera 250 µg sargramostymu. Po rekonstytucji każdy 1 ml zawiera 250 µg sargramostymu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to mannitol (E421), sacharoza, trometamol i kwas solny.

Jak wygląda lek Imreplys i co zawiera opakowanie

Imreplys proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań) jest białym liofilizowanym proszkiem dostarczonym w pudełku tekturowym zawierającym pięć szklanych fiolek jednorazowych zawierających dawkę 250 µg.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Jak przygotowywać i wstrzykiwać lek Imreplys

Lek Imreplys będzie wstrzykiwany pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Lekarz, farmaceuta, pielęgniarka lub inny świadczeniodawca powie pacjentowi, jaką objętość należy wstrzyknąć (ml).

Należy przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza, farmaceuty, pielęgniarki lub innego świadczeniodawcy. Nie należy zmieniać dawki ani odstawiać leku Imreplys, chyba że zaleci to lekarz, farmaceuta, pielęgniarka lub inny świadczeniodawca.

Fiolki z lekiem Imreplys są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

W zależności od masy ciała pacjenta konieczne może być użycie więcej niż jednej fiołki z lekiem Imreplys dla każdej dawki. Na przykład, jeśli masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 80 kg, potrzebne będą trzy fiołki z lekiem Imreplys i do każdej fiołki potrzebna będzie woda do wstrzykiwań w celu rozpuszczenia leku.

Poniżej znajduje się lista elementów, które **nie zostały dołączone** do opakowania z lekiem Imreplys, ale są niezbędne do prawidłowego podania leku:

- Woda do wstrzykiwań w fiolce lub ampułce (jest to specjalny rodzaj wody, który jest produkowany specjalnie do przygotowywania leków przeznaczonych do podawania w postaci wstrzyknięcia).
- Jednorazowa strzykawka z dozownikiem i igła służąca do dodania wody do wstrzykiwań w celu rozpuszczenia leku Imreplys w fiolce. W przypadku korzystania ze szklanej ampułki z wodą do wstrzykiwań należy użyć igły z filtrem.
- Jednorazowa strzykawka i igła do wstrzyknięcia dawki roztworu leku Imreplys po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań. Należy pamiętać, że przy wyborze odpowiedniej strzykawki należy upewnić się, że jej rozmiar jest odpowiedni do wstrzyknięcia wymaganej objętości leku. Typowe rozmiary strzykawek (łącznie objętość) to 2 ml, 3 ml i 5 ml.

- Gaziki nasączone alkoholem do oczyszczenia skóry w miejscu wstrzyknięcia oraz do oczyszczenia górnej części fiolki (fiolek) i/lub ampułki (ampulek)
- Wacik bawełniany lub gazik
- Plaster samoprzylepny
- Pojemnik na igłę i strzykawkę

Podawanie przez opiekuna/samodzielne podawanie

Produkt leczniczy Imreplys może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowywania i podawania odtworzonej zawartości fiolki z lekiem Imreplys znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania, punkt 3, „Jak stosować lek Imreplys”.

Fiolkę (fiolki) z lekiem Imreplys i elementy potrzebne do prawidłowego podania leku należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Krok 1: Przygotowanie

Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem. Wysuszyć je czystym ręcznikiem.

Należy sprawdzić datę ważności na fiolce z lekiem Imreplys i innych materiałach, aby upewnić się, że produkt (produkty) nie jest (nie są) przeterminowany(-e).

Dla każdej dawki, przed przygotowaniem wstrzyknięcia należy umieścić w temperaturze pokojowej lek Imreplys i wodę do wstrzykiwań na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni i odczekać, aż osiągną temperaturę pokojową.

- **Nie** podejmować prób ogrzewania produktów za pomocą źródła ciepła, np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej.
- **Nie** narażać fiolki (fiolek) z lekiem Imreplys na bezpośrednie działanie światła. Fiolkę (fiolki) należy przechowywać w pudełku do czasu użycia.
- **Nie wstrząsać** leku Imreplys.

Zdjąć ciemnoniebieskie plastikowe wieczko z fiolki z lekiem Imreplys i wieczko/nakrętkę z fiolki (fiolek) i z wodą do wstrzykiwań. Nie zdejmować korków z fiolek. Nie zdejmować srebrnego pierścienia metalowego wokół górnej części fiolki (fiolek).

Rysunek przedstawia krok dla fiolki z lekiem Imreplys.

W przypadku stosowania ampułki(-ek) z wodą do wstrzykiwań przed otwarciem należy je oczyścić gazikiem nasączonym alkoholem. Aby otworzyć szklaną ampułkę, należy trzymać ją w pozycji pionowej. Sprawdzić, czy z szyjki ampułki spłynął cały płyn. Jeśli nie, delikatnie potrząsnąć górną częścią ampułki, aż płyn spłynie z powrotem do środka. Jeśli na ampułce znajduje się kropka, należy upewnić się, że jest skierowana w stronę przeciwną do użytkownika. Użyć gazika lub ręcznika papierowego, aby przytrzymać górną część ampułki, chroniąc palce. Trzymać ampułkę w jednej ręce, a drugą ręką odłamać szyjkę ampułki w kierunku od siebie. W przypadku stosowania ampułki plastikowej, przekręcić górną część ampułki, aż zostanie oddzielona.



Oczyścić korek każdej fiolki nowym gazikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić fiolkę do wyschnięcia (nie dmuchać na nią).

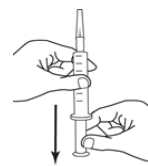


Krok 2: Pobranie wody do wstrzykiwań do strzykawki

Powtórzyć krok 2 i 3 dla każdej fiolki z lekiem Imrepuls potrzebnej do podania dawki zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty, pielęgniarki lub innego świadczeniodawcy.

Zlokalizować igłę i strzykawkę, aby pobrać wodę do wstrzykiwań. Jeśli używana jest szklana ampułka, należy użyć igły z filtrem. Jeśli igła nie jest podłączona do strzykawki, należy ją założyć na strzykawkę bez zdejmowania osłonki igły.

W przypadku użycia fiolki z wodą do wstrzykiwań: Zdjąć osłonkę igły prosto i w kierunku od siebie. Nie dopuścić, aby igła dotknęła czegokolwiek. Odciągnąć tłok strzykawki, aby dodać 1 ml powietrza do strzykawki.



Wprowadzić igłę prosto w dół w środek gumowego korka na fiolce z wodą do wstrzykiwań.

Wcisnąć tłok strzykawki, aby wypchnąć całe powietrze ze strzykawki do fiolki. Trzymać palec na tłoku, żeby powietrze nie wróciło do strzykawki.

Trzymać igłę w fiolce i odwrócić fiolkę do góry nogami. Upewnić się, że płyn zakrywa końcówkę igły.



Trzymać fiolkę do góry nogami i powoli odciągać tłok strzykawki do momentu, gdy 1 ml wody do wstrzykiwań znajdzie się w cylindrze strzykawki przed wyjęciem strzykawki i igły z fiolki. Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać palcem w cylinder strzykawki, aż pęcherzyki powietrza przesuną się do końca strzykawki od strony igły. Delikatnie wcisnąć tłok, aby wypchnąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. W razie potrzeby powtarzać te czynności do momentu, gdy w strzykawce będzie znajdować się 1 ml wody do wstrzykiwań bez pęcherzyków powietrza.

Wyjąć strzykawkę z dołączoną igłą z fiolki, wyrzucić fiolkę i przejść do kroku 3.

W przypadku użycia ampułki z wodą do wstrzykiwań: Zdjąć osłonkę igły z filtrem prosto i w kierunku od siebie. Nie dopuścić, aby igła dotknęła czegokolwiek.



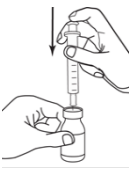
Wprowadzić igłę z filtrem prosto w dół do ampułki z wodą do wstrzykiwań. Upewnić się, że płyn zakrywa końcówkę igły z filtrem. Powoli odciągnąć tłok strzykawki do momentu, gdy 1 ml wody do wstrzykiwań znajdzie się w cylindrze strzykawki. Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, wyjąć strzykawkę z igłą z filtrem przymocowaną do ampułki i skierowaną ku górze. Delikatnie postukać palcem w cylinder strzykawki, aż pęcherzyki powietrza przesuną się do końca strzykawki od strony igły. Delikatnie wcisnąć tłok, aby wypchnąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. W razie potrzeby powtarzać te czynności do momentu, gdy w strzykawce będzie znajdować się 1 ml wody do wstrzykiwań bez pęcherzyków powietrza. Zdjąć igłę z filtrem ze strzykawki. W celu wykonania kolejnego kroku należy założyć nową igłę (filtr jest niepotrzebny). Wyrzucić ampułkę i przejść do kroku 3.

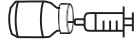


Krok 3. Rozpuszczenie proszku Imrepłys w wodzie do wstrzykiwań pobranej w kroku 2.

Wprowadzić igłę znajdującą się na strzykawce zawierającej wodę do wstrzykiwań przez środek gumowego korka fiolki z lekiem Imrepłys. Powoli wciskać tłok strzykawki, aż cała woda do wstrzykiwań ze strzykawki znajdzie się w fiolce z lekiem Imrepłys. Całkowicie wyciągnąć strzykawkę i igłę z fiolki z lekiem Imrepłys i wyrzucić do pojemnika na zużyte igły i strzykawki.	
Trzymając fiolkę Imrepłys w pozycji pionowej na płaskiej powierzchni, delikatnie obracać fiolkę z lekiem Imrepłys okrężnym ruchem, aż proszek całkowicie się rozpuści, a roztwór stanie się przezroczysty i bezbarwny. Nie wstrząsać fiolką. Po rozpuszczeniu należy go przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 do 8 °C i zużyć w ciągu 24 godzin. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 8 °C. Nie zamrażać. Powtórzyć krok 2 i 3 dla każdej fiolki z lekiem Imrepłys potrzebnej do podania dawki zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty, pielęgniarki lub innego świadczeniodawcy.	

Krok 4. Pobranie roztworu leku Imrepłys do strzykawki

Należy sprawdzić przepisaną receptę, aby potwierdzić, jaką objętość (ml) roztworu leku Imrepłys należy wstrzyknąć pod skórę.	
Umieścić fiolkę (fiolki) z roztworem leku Imrepłys na płaskiej powierzchni. Jeśli fiolka jest zimna, pozostawić do ogrzania do temperatury pokojowej na co najmniej 30 minut. Oczyścić korek fiolki z lekiem Imrepłys nowym gazikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.	
Zlokalizować igłę i strzykawkę, aby pobrać roztwór leku Imrepłys. Jeśli igła nie jest podłączona do strzykawki, należy ją założyć na strzykawkę bez zdejmowania osłonki igły. Zdjąć osłonkę igły skierowanej do góry prosto i w kierunku od siebie. Nie dopuścić, aby igła dotknęła czegośkolwiek.	
Trzymać fiolkę z roztworem leku Imrepłys pionowo na płaskiej powierzchni i wprowadzić igłę prosto w dół przez środek korka.	
Trzymać igłę w fiolce i odwrócić fiolkę do góry nogami (w razie potrzeby). Upewnić się, że roztwór leku Imrepłys zakrywa końcówkę igły. Powoli odciągnąć tłok strzykawki, aby napełnić cylinder strzykawki do właściwej objętości (ml) odpowiadającej dawce podanej na receptę. Może być konieczne użycie kilku fiolek roztworu leku Imrepłys.	

Trzymać igłę w fiolce i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza. Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać palcem w cylinder strzykawki, aż pęcherzyki powietrza przesuną się do górnej części strzykawki. Delikatnie wcisnąć tłok, aby wypchnąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. Trzymać końcówkę igły w płynie i odciągnąć tłok do poziomu odpowiadającego dawce (ml) na cylindrze strzykawki. W razie potrzeby powtórzyć te czynności.	
Ponownie sprawdzić, czy w strzykawce znajduje się właściwa dawka. Ważne jest, aby stosować dokładną dawkę przepisaną przez lekarza, farmaceutę, pielęgniarkę lub innego świadczeniodawcę. NIE wyjmować igły z fiolki. Położyć fiolkę na boku, tak aby igła nadal znajdowała się w fiolce.	

Krok 5: Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

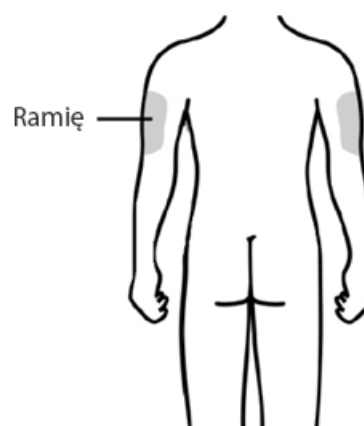
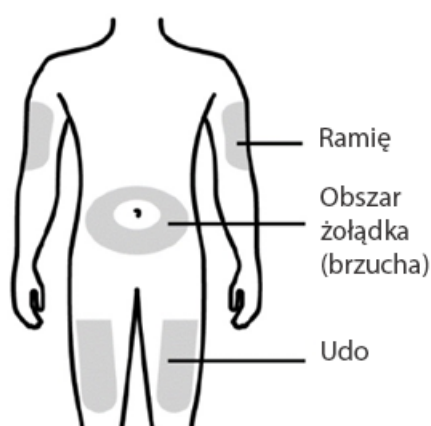
Oczyścić obszar bezpośrednio wokół miejsca wstrzyknięcia, które ma być użyte gazikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić skórę do wyschnięcia. **Nie dotykać** ponownie tego obszaru przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Nie należy używać tego samego miejsca wstrzyknięcia, co poprzednio. **Należy unikać** podawania wstrzyknięcia w miejscach, w których skóra jest oparzona lub uszkodzona (z owrzodzeniami), bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać podawania wstrzyknięć w miejsca, w których znajdują się blizny lub rozstępy.

Do wykonania wstrzyknięcia można użyć dowolnego z następujących miejsc:

- Udo
- Obszar brzucha z wyjątkiem obszaru o promieniu 5 cm, znajdującego się wokół pępka
- Zewnętrzna powierzchnia ramienia (tylko jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba)

Preferowanym miejscem podania u niemowląt i dzieci jest udo.



Krok 6: Wstrzykiwanie roztworu leku Imreplys pod skórę (podskórnie)

Wyjąć strzykawkę i igłę zawierającą przepisaną dawkę leku Imreplys z fiolki. Ścisnąć miejsce wstrzyknięcia kciukiem i pierwszym palcem. Należy uważać, aby nie dotknąć miejsca wstrzyknięcia. Podczas wstrzykiwania skóra powinna być ściśnięta. Drugą ręką przytrzymać strzykawkę. Szybko wbić igłę w skórę pod kątem 45 do 90 stopni. Im szybciej igła zostanie wprowadzona do ściśniętej skóry, tym mniejszy dyskomfort lub ból będzie odczuwać pacjent. Stosując powolny i stały nacisk, wciskać tłok strzykawki do momentu wstrzyknięcia całego roztworu leku Imreplys. Po zakończeniu delikatnie wyciągnąć igłę ze skóry. Jeśli pojawi się krew, należy zakryć miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem. W razie potrzeby nałożyć plaster samoprzylepny na bawełniany wacik lub gazik. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.	
---	--

Krok 7: Prawidłowe usunięcie odpadów

Należy wykonać następujące czynności: Należy odpowiednio wyrzucić wszystkie materiały zgodnie z poniższym opisem. Po jednym użyciu • Natychmiast wyrzucić strzykawkę z igłą do pojemnika na zużyte igły i strzykawki. • Natychmiast wyrzucić użytą fiolkę po leku Imreplys do odpowiedniego pojemnika na odpady. • Upewnić się, że wszystkie pozostałe materiały zostały wyrzucone do odpowiednich pojemników. Strzykawki, igły, fiolki z lekiem Imreplys i wody do wstrzykiwań NIGDY nie wolno używać ponownie. W przypadku braku pojemnika na zużyte igły i strzykawki można użyć pojemnika na domowe odpady, który jest odporny na przebicia i przecieki. Ważne: Pojemnik na zużyte strzykawki i igły należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.	
--	--

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ
DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.