

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imreplys 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține sargramostim* 250 mcg.

După reconstituire, fiecare ml conține sargramostim 250 mcg.

*Sargramostim este un factor uman de stimulare al coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant într-un sistem de expresie în levuri (*S. cerevisiae*).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă).

Pulbere liofilizată, albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imreplys este indicat pentru tratamentul pacienților de toate vârstele expuși acut la doze mielosupresive de radiații cu subsindrom hematopoietic al sindromului de iradiere acută (H-ARS).

Imreplys trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale radiologice/nucleare de urgență.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Imreplys trebuie inițiat cât mai curând posibil la orice adult, adolescent, copil sau sugar care a fost expus în mod acut la doze mielosupresive (mai mari de 2 gray [Gy]) de radiații cu H-ARS suspectată pe baza semnelor și simptomelor clinice sau H-ARS confirmată pe baza testelor de laborator. Dacă este posibil, trebuie obținută o hemogramă completă (CBC) diferențiată la intrarea în studiu.

Dacă este posibil, estimați doza de radiații absorbită a unui pacient (adică nivelul de expunere la radiații) pe baza informațiilor primite de la autoritățile de sănătate publică, a biodozimetriei, dacă sunt disponibile, a caracteristicilor clinice și a rezultatelor de laborator, cum ar fi cinetica depleției limfocitare.

Tratamentul nu trebuie întrerupt dacă se suspectează sau se diagnostichează H-ARS, chiar dacă doza de radiații absorbită este estimată ca fiind mai mică de 2 Gy. Administrarea Imreplys nu trebuie amânată dacă nu este disponibilă o hemogramă completă sau dacă nu se poate estima doza de radiații absorbite.

Doze

Imreplys trebuie administrat o dată pe zi sub formă de injecție subcutanată și administrarea dozelor se bazează pe greutatea corporală, după cum urmează:

- 7 micrograme/kg la copii și adolescenți cu greutatea mai mare de 40 kg și la adulți
- 10 micrograme/kg la copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 15 kg și 40 kg
- 12 micrograme/kg la nou-născuți, sugari sau copii cu greutatea sub 15 kg

Consultați *Răspunsul la tratament* pentru îndrumări privind durata tratamentului cu Imreplys.

Modificarea dozei

Pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.8), doza de Imreplys trebuie redusă la 50% sau întreruptă până la atenuarea reacției adverse și apoi reluată la 50% din doză. Trebuie instituite și continuate și alte măsuri pentru gestionarea reacției adverse, după cum este necesar. Dacă o reacție adversă de gradul 3 sau 4 persistă sau reapare după ajustarea/reluarea dozei, Imreplys trebuie întrerupt permanent.

Pentru reacțiile adverse de gradul 1 sau 2 (vezi pct. 4.8), administrarea de sargramostim trebuie continuată cu monitorizarea atentă a pacientului și gestionarea reacției adverse.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice cu vârsta ≥ 65 de ani.

Răspunsul la tratament

Trebuie efectuată o hemoleucogramă la intrarea în studiu și apoi o serie de hemoleucograme aproximativ o dată la trei zile (când este posibil) până când numărul absolut de neutrofile (NAN) rămâne mai mare de $1\,000/\text{mm}^3$ pentru 3 hemoleucograme consecutive. După prima atingere a valorii NAN mai mare de $1\,000/\text{mm}^3$, trebuie recoltate zilnic hemoleucograme în serie (când este posibil) pentru a evita tratamentul inutil și a reduce la minimum orice risc de leucocitoză (vezi pct. 4.4). Inițierea sau continuarea administrării Imreplys nu trebuie amânată dacă nu este disponibilă o hemoleucogramă.

Administrarea de Imreplys trebuie continuată până când valoarea NAN rămâne mai mare de $1\,000/\text{mm}^3$ pentru 3 hemoleucograme consecutive sau dacă depășește $10\,000/\text{mm}^3$ după o valoare minimă indusă de radiații. Dacă nu sunt disponibile hemoleucograme sau în absența răspunsului la tratament, administrarea Imreplys poate fi întreruptă după 23 de zile consecutive de administrare.

Mod de administrare

Imreplys trebuie administrat subcutanat în abdomen, coapsă sau partea superioară a brațului.

Imreplys poate fi autoadministrat sau administrat de un aparținător.

Imreplys trebuie reconstituit în 1 ml de apă pentru preparate injectabile. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea pulberii Imreplys reconstituite sunt furnizate în prospect, pct. 3, „Cum se utilizează Imreplys”.

4.3 Contraindicații

Antecedente de reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxie, la GM-CSF uman sau produse derivate din levuri, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Recomandări generale

Imreplys poate fi utilizat împreună cu altă îngrijire de susținere pentru tratarea H-ARS.

Dat fiind faptul că mecanismul de toxicitate prin iradiere începe din momentul expunerii, tratamentul cu Imreplys trebuie să înceapă cât mai curând posibil după expunerea la radiații. -Cu toate acestea, studiile de eficacitate pentru sargramostim, atunci când este administrat mai devreme de 24 de ore după expunerea la doze mielosupresive de radiații, nu au fost efectuate pe un model animal de mari dimensiuni de H-ARS indusă de iradierea totală a corpului.

Hipersensibilitate și anafilaxie

Reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv reacțiile anafilactice, au fost raportate în asociere cu sargramostim. Tratamentul cu sargramostim trebuie întrerupt la persoanele care au prezentat anafilaxie după o doză anterioară de sargramostim.

Edem hemodinamic, revărsat pleural și supraîncărcare cu lichid

S-au raportat edem, sindrom de scurgere capilară și revărsare pleurală și/sau pericardică după administrarea de sargramostim pacienților în afecțiunile hematologice.

La pacienții cu revărsat pleural și pericardic preexistent, administrarea de Imreplys poate agrava retenția de lichide. Retenția de lichide asociată cu sau agravată de sargramostim a fost reversibilă după întreruperea sau reducerea dozei de sargramostim cu sau fără tratament diuretic.

Imreplys trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu retenție de lichide preexistentă, infiltrate pulmonare sau insuficiență cardiacă congestivă. Greutatea corporală și starea de hidratare trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării de sargramostim.

Aritmii supraventriculare

Aritmia supraventriculară a fost raportată în studii necontrolate în timpul administrării de sargramostim în afecțiunile hematologice, în special la pacienții cu antecedente de aritmie cardiacă. Aceste aritmii au fost reversibile după întreruperea tratamentului. Imreplys trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală cardiacă preexistentă. Trebuie consultat un medic sau un alt cadru medical dacă se observă orice aritmie nouă sau agravată.

Efectul potențial asupra celulelor maligne

Sargramostimul este un factor de creștere care stimulează precursorii mieloizi normali. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă posibilitatea ca sargramostim să acționeze ca factor de creștere pentru orice tip de tumoră, în special pentru neoplaziile mieloide. Pacienții cu cancer preexistent sau cu antecedente de cancer trebuie tratați cu Imreplys cât mai curând posibil după expunerea la radiații, din cauza naturii care pune viața în pericol a expunerii, și să consulte un medic oncolog cât mai curând posibil.

Imunogenitate

La fel ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate.

Tratamentul cu sargramostim la persoanele care nu au fost expuse la doze mielosupresive de radiații poate induce anticorpi antimedicament neutralizanți, care pot fi asociați cu durata expunerii la sargramostim.

Risc de leucocitoză

La pacienții cărora li s-a administrat sargramostim pentru afecțiuni hematologice, a fost observat un număr de leucocite (white blood cells, WBC) $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. După întreruperea tratamentului cu sargramostim, leucocitoza s-a remis în 3 până la 7 zile. Dacă numărul de leucocite depășește $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ la orice pacient, tratamentul cu Imreplys trebuie întrerupt imediat.

Limitări ale eficacității

Eficacitatea sargramostimului poate fi limitată la pacienții imunocompromiși și la cei cu afecțiuni subiacente care afectează funcția măduvei osoase. Pacienții cu supresie medulară preexistentă, cum ar fi cei cu neoplazii hematologice, boli autoimune sau cei care urmează tratament cu chimioterapie/radiații, pot prezenta un răspuns suboptim la sargramostim din cauza rezervelor celulare precursore reduse sau a hematopoiezei afectate. În plus, există o incertitudine cu privire la eficacitatea sargramostimului la persoanele expuse acut la doze mari de radiații care depășesc 7,3 Gy (vezi pct. 5.1, eficacitate non-clinică). Expunerea la doze mari de radiații poate cauza insuficiență medulară ireversibilă, limitând beneficiul potențial al Imreplys în promovarea recuperării hematopoietice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sunt disponibile date limitate privind interacțiunile medicamentoase. Pacienții cărora li se administrează atât sargramostim, cât și medicamente care induc leucocitoză (de exemplu, corticosteroizi, alți factori de stimulare a coloniilor, litiu) pot prezenta un risc crescut de leucocitoză (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Expunerea acută la doze mielosupresive de radiații are în sine un efect toxic asupra fertilității și dezvoltării embrionare/fetale. Acest lucru trebuie luat în considerare în judecata clinică privind utilizarea Imreplys la femeile gravide și/sau care alăptează.

Sarcină

Datele provenite din utilizarea sargramostimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Imreplys poate fi utilizat la femeile însărcinate cu H-ARS dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sargramostimul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugar.

Alăptarea poate fi luată în considerare în timpul tratamentului cu Imreplys, ținând cont de faptul că nou-născuții pot avea nevoie și de tratament.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind sargramostimul și fertilitatea la om. Studiile la iepure au evidențiat efecte adverse asupra fertilității femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Imreplis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța sargramostimului a fost evaluată folosind toate sursele disponibile, inclusiv studiile clinice la adulți și copii în rândul a diverse indicații, studiile cu voluntari umani sănătoși și raportările solicitate și nesolicitate și evenimentele raportate în literatura de specialitate.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse la medicament (RAM) care au apărut în timpul tratamentului cu sargramostim au fost:

- Reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie
- Edem hemodinamic, revărsare și supraîncărcare cu lichid
- Aritmii supraventriculare

Cele mai frecvente RAM observate la pacienții cu cancer hematologic tratați cu sargramostim administrat intravenos sunt: febră (fără infecție; până la 95%), diaree (până la 88%), vărsături (până la 84%), reacții cutanate (până la 77%), erupție cutanată tranzitorie (până la 70%), astenie (până la 69%), anomalii metabolice de laborator (până la 58%), maleză (până la 58%), nivel ridicat al glucozei (până la 49%), durere abdominală (până la 38%), scădere în greutate (până la 37%), albumină scăzută (până la 36%), prurit (până la 23%), Hemoragie GI (până la 27%), frisoane (până la 25%), faringită (până la 23%), durere osoasă (până la 21%), durere în piept (până la 15%), hipomagneziemie (până la 15%), hematemeză (până la 13%), artralgie (durere articulară; până la 11%), anxietate (până la 11%), hemoragie oculară (până la 11%). La unii subiecți, bolile pre-existente pot contribui la ocurența reacțiilor RAM respective.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul RAM sub formă de tabel se bazează pe 5 studii clinice efectuate la 182 de pacienți cu cancer hematologic, în care leucocitele sunt afectate în mod similar cu ceea ce se întâmplă în timpul expunerii acute la doze mielosupresive de radiații. În cadrul acestor studii, sargramostimul a fost administrat intravenos.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA și categoriile de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la adulți și copii cu cancere hematologice tratate cu sargramostim intravenos în studii clinice controlate

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Anxietate				
Tulburări oculare	Hemoragie oculară				
Tulburări vasculare		Vasodilatație			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Faringită				
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală				
	Diaree				
	Hemoragie gastro-intestinală				
	Hematemeză				
	Vărsături				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit				
	Erupție cutanată tranzitorie				
	Reacții cutanate				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă				
	Artralgie				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie				
	Durere în piept				
	Frisoane				
	Febră (fără infecție)				
	Maleză				
	Scădere în greutate				
Investigații diagnostice	Glicemie ridicată				
	Albumină scăzută				
	Hipomagneziemie				
	Test funcțional pentru anomalii metabolice NOS				

Copii și adolescenți

În total 332 de subiecți copii și adolescenți au fost tratați cu sargramostim intravenos în cadrul a 15 studii clinice în afecțiuni de hematologice, nou-născuți prematuri și boala Chron, dintre care 5 au fost controlate, 190 de pacienți aveau vârsta cuprinsă între 0 și 1 lună, 6 pacienți aveau vârsta cuprinsă între >1 lună și <2 ani, 1 pacient avea vârsta cuprinsă între <1 an (nu se specifică altfel), 86 de pacienți aveau vârsta cuprinsă între 2 și <12 ani și 49 de pacienți aveau vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani. Profilul general de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți.

Reacții adverse la medicament raportate la administrarea subcutanată de sargramostim

În studiile clinice, s-au observat RAM suplimentare la voluntari adulți sănătoși și copii cu boală Crohn, în care majoritatea pacienților au primit sargramostim pe cale subcutanată. Din aceste studii, în plus față de Tabelul 1, RAM includ reacții la locul de injectare (până la 91%), cefalee (până la 50%), durere de spate (până la 47%), greață (până la 23%), crampe abdominale (până la 17%), dispnee (până la 12%) și durere generalizată la nivelul corpului (până la 13%).

Evenimente raportate solicitate, nesolicitate și raportate în literatura de specialitate la pacienții tratați cu sargramostim (pe diferite căi de administrare)

Cele mai frecvente RAM au fost pirexie, reacție la locul de injectare, dispnee, greață, durere în piept, vărsături, diaree, frisoane, erupție cutanată, hipotensiune, durere abdominală, neutropenie febrilă, sepsis, pneumonie, amețeală și sincopă.

Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, edem hemodinamic, revărsat pleural și supraîncărcare cu lichide și aritmii supraventriculare la utilizarea sargramostimului în diferite afecțiuni medicale.

Nu s-au observat diferențe generale în ceea ce privește profilul de siguranță între raportările provenite de la populațiile adulte și cele de copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze de până la 100 mcg/kg/zi (4 000 mcg/m²/zi sau aproximativ de 16 ori doza recomandată) au fost administrate la 4 pacienți cu tumori solide într-un studiu de fază 1 necontrolat, prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 7 până la 18 zile. S-au observat creșteri ale leucocitelor până la 200 000 celule/mm³.

S-au raportat dispnee, maleză, greață, febră, erupție cutanată, tahicardie, afectare respiratorie, trombocitopenie, cefalee și frisoane și au fost reversibile după întreruperea administrării de sargramostim.

În caz de supradozaj, întrerupeți tratamentul cu Imreplys și monitorizați pacientul pentru creșterea valorilor WBC și simptome respiratorii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, factori de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA09

Mecanism de acțiune

Sargramostim este un GM-CSF uman recombinant. Legarea de receptori GM-CSF exprimați pe suprafața celulelor țintă (precursori hematopoietici și celule imunitare mature) inițiază o cascadă de semnalizare intracelulară care induce răspunsurile celulare (adică diviziune, maturizare, activare). GM-CSF este un factor multiliniar și, pe lângă efectele dependente de doză asupra liniei mielomonocitice, poate promova proliferarea și maturizarea precursorilor megacariocite și eritroide.

Eficacitate non-clinică

Studiile de eficacitate cu sargramostim pentru indicația H-ARS nu au putut fi efectuate la om, deoarece desfășurarea unor astfel de studii este contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale și studiilor de teren după expunerea accidentală sau deliberată la doze de radiații ionizante care pun viața în pericol nu este fezabilă. Prin urmare, s-au efectuat 3 studii adecvate și bine controlate (adică randomizate, în regim orb, controlate cu placebo) la un model bine caracterizat de H-ARS indusă de iradierea corporală totală (TBI) la maimuța Rhesus.

Aceste studii au oferit o îngrijire minimă de susținere, imitând mediul cu resurse limitate în urma unui accident cu victime radiologice și/sau nucleare. Nu au fost furnizate probe de sânge integral, produse din sânge sau antibiotice individualizate.

În toate studiile, maimuțelor Rhesus li s-au administrat 7 mcg/kg sub formă de injecție subcutanată unică zilnică, care este doza clinică recomandată pentru adulții expuși la doze mielosupresive de radiații (vezi pct. 4.2).

Dovezile primare privind eficacitatea sargramostimului sunt rezumate în Tabelele de mai jos.

Tabelul 2: Studiu randomizat, în regim orb, controlat cu placebo, la maimuța Rhesus (Studiul 1)

Design	Studiu randomizat, în regim orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea, efectuat la maimuța Rhesus
Număr de animale	108 primate non-umane (NHP [en: Non-Human Primates], 54 de masculi, 54 de femele). Animale expuse la 6,55 Gy (36 masculi:36 femele) sau 7,13 Gy (18 masculi:18 femele)
Randomizarea	NHP randomizate pentru a se li administra sargramostim (7 mcg/kg/zi) sau placebo (apă pentru preparate injectabile). Tratamentul a început la 48 ± 1 oră după TBI și a continuat zilnic până la valori $\text{NAN} \geq 1\ 000$ celule/ μl timp de 3 zile consecutive sau valori $\text{NAN} \geq 10\ 000$ celule/ μl
Doza de radiații	6,55 și 7,13 Gy
Criteriu final de evaluare primar	Supraviețuirea la 60 de zile după radiație
Rezultate	
Rezultatele criteriului final de evaluare primar (6,55 Gy TBI)	Sargramostimul a crescut semnificativ supraviețuirea la 60 de zile: 28/36 (77,8%) au supraviețuit în comparație cu 15/36 (41,7%) în grupul de control ($p=0,0018$, coeficient Fisher de precizie unilateral)
Rezultatele criteriului final de evaluare primar (7,13 Gy TBI)	Sargramostimul a îmbunătățit supraviețuirea la 60 de zile: au supraviețuit 11/18 (61,1%) în comparație cu 3/18 (16,7%) în grupul de control ($p=0,0076$, coeficient Fisher de precizie unilateral)
Rezultatele criteriului final de evaluare secundar	Sargramostimul a îmbunătățit ratele de recuperare a leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor la ambele doze de radiații (atât 6,55, cât și 7,13 Gy). De asemenea, s-a observat o reducere a incidenței infecțiilor bacteriene.
Durata medie a expunerii la Imreplis	17,6 zile (interval între 12 și 23) [grupul 6,55 Gy] 16,8 zile (interval între 12 și 23*) [grupul 7,13 Gy]

Abrevieri: NAN: număr absolut de neutrofile; NHP: primată non-umană; TBI: iradiere totală corporală

*Raportul de studiu din Tabelul 32 enumeră intervalul de durată între 12 și 24, însă s-a omis 1 zi în ziua 16 pentru animalul care a primit tratament în zilele 2-25.

Tabelul 3: Timpul până la recuperare pentru neutrofile (NAN) și trombocite și incidența infecției la maimuța Rhesus (Studiul 1)

Studiul 1	Doză TBI	Sargramostim (N=36)	Control cu substanță vehicul (N=36)	Semnificație statistică (test de rang logaritm)
Timpul până la recuperare (zile), zile mediane (ÎI 95%)				
$\text{NAN} \geq 500/\mu\text{l}$	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	$p < 0,0001$
$\text{NAN} \geq 1\ 000/\mu\text{l}$		18 (17, 18)	20 (19, 20)	$p < 0,0001$
Număr de trombocite $\geq 20.000/\mu\text{l}$		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	$p = 0,0008$
$\text{NAN} \geq 500/\mu\text{l}$	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	$p = 0,2076$
$\text{NAN} \geq 1\ 000/\mu\text{l}$		17 (17, 18)	19 (18, 20)	$p = 0,0206$

Număr de trombocite ≥20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0,0002
Incidența infecției				
Incidența % infecției bacteriene (ÎI 95%)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p<0,0001
Incidența hemoculturii pozitive	6,55 Gy	18%	45%	NA

Abrevieri: NAN: număr absolut de neutrofile; ÎI: interval de încredere; NE: neestimat

Tabelul 4: Studiu de eficacitate randomizat, controlat cu placebo, în modelul de H-ARS indusă de TBI la maimuța Rhesus (Studiul 2)

Design	Studiu de eficacitate, în special beneficiul supraviețuirii și răspunsul întârziat (răspunsul estimat de recuperare hematopoietică) la sargramostim 60 de zile după TBI letal la doza DL50/60 cu îngrijire minimă de susținere (antibiotice și lichide) la maimuța Rhesus
Număr de animale	105 NHP masculi randomizați în 3 grupuri (n=35 per grup)
Tratament	Zilnic până la un număr NAN ≥1 000 celule/μl
Doza de radiații	6,80 Gy TBI
Criteriu final de evaluare primar	Supraviețuire la 60 de zile
Rezultate	
Supraviețuirea la 60 de zile 24 de ore 48 de ore	Număr de pacienți cu NHP tratați cu sargramostim care au supraviețuit 17 din 35 (49%) (p=0,11, test de rang logaritm) 21 din 35 (60%) (p=0,03, test de rang logaritm)
Supraviețuirea la 60 de zile Control	Număr de control cu NHP care au supraviețuit 10 din 34 (29%)
Durata medie a expunerii la Imreplis	18 zile sau până când numărul NAN a crescut peste 1 000 celule/μl

Abrevieri: NAN: număr absolut de neutrofile; DL: doză letală; NHP: primată non-umană; TBI: iradierea totală a corpului

Studiile adecvate și bine controlate (AWC) privind eficacitatea și de confirmare a eficacității AWC la primare non-umane (NHP) sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Studiu de eficacitate randomizat, controlat cu placebo, în modelul de H-ARS indusă de TBI la maimuța Rhesus (Studiul 3)

Design	Studiu de eficacitate randomizat, controlat cu placebo, în modelul NHP al H-ARS indusă de TBI
Număr de animale	308 NHP (154 de masculi: 154 de femele)
Tratament	Zilnic începând la 48, 72, 96 sau 120 de ore după iradiere până când NAN a revenit la ≥1 000/μl timp de 3 zile consecutive. Tratamentul a fost oprit dacă NAN a fost ≥10 000/μl
Doza de radiații	7,13 Gy TBI
Obiectiv primar	Evaluarea eficacității sargramostimului (7 mcg/kg/zi) comparativ cu placebo atunci când se inițiază la 48, 72, 96 sau 120 de ore post-TBI la NHP expuse la 7,13 Gy TBI
Criteriu final de evaluare primar	Supraviețuire la 60 de zile
Obiective secundare	Evaluarea eficacității asupra parametrilor hematologici și a incidenței infecției

Rezultate	
Supraviețuire la 60 de zile	Numărul de NHP tratate cu sargramostim care au supraviețuit
48 de ore	30 din 44 (68%)
72 de ore	33 din 44 (75%)
96 de ore	30 din 44 (68%)
120 de ore	37 din 44 (84%)
Supraviețuire la 60 de zile	Numărul de NHP de control care au supraviețuit
Control	38 din 44 (86%)
Durata medie a expunerii la Imreplys	Aproximativ 16 zile până la NAN $\geq 1\ 000$ celule/ μ l timp de 3 zile consecutive sau NAN $\geq 10\ 000$ celule/ μ l

* Rezultatele supraviețuirii la 60 de zile nu au fost controlate statistic pentru multiplicitate. Ca urmare, puterea dovezilor este limitată, iar constatările trebuie interpretate cu atenție.

Abrevieri: NAN: număr absolut de neutrofile; NHP: primată non-umană; TBI: iradiere corporală totală

Imunogenitate

La fel ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențial de imunogenitate cu sargramostim. La maimuțele Rhesus expuse la radiații mai mici de 2 Gy și tratate cu 7 mcg/kg/zi de sargramostim prin injecție subcutanată timp de 14 zile, nu s-au observat anticorpi antimedicament. Se preconizează că efectul radiațiilor afectează capacitatea organismului uman de a dezvolta anticorpi antimedicament.

Până în prezent, nu au fost asociate semnale clinice de siguranță cu anticorpi antimedicament sau neutralizanți la pacienții fără mielosupresie.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imreplys la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii, din rațiuni științifice și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica sargramostimului nu este disponibilă la pacienții expuși acut la doze mielosupresive de radiații.

Modelarea și simularea datelor farmacocinetice la adulții umani sănătoși indică faptul că expunerile la C_{max} sargramostim și aria de sub curbă (ASC) la o doză de 7 mcg/kg la adulții sănătoși se preconizează a depăși expunerile la C_{max} sargramostim (97,6% dintre pacienți) și ASC (100% dintre pacienți) la aceeași doză de 7 mcg/kg la maimuța Rhesus.

Farmacocinetica sargramostimului la pacienții copii și adolescenți sănătoși a fost estimată prin scalarea modelului farmacocinetic al populației adulte la populația pediatrică. Valorile medii ale ASC_{0-24} prevăzute de model la doze de 7, 10 și 12 mcg/kg de sargramostim la copii și adolescenți cu greutatea mai mare de 40 kg (~adolescenți), între 15 și 40 kg (~copii tineri) și respectiv între 0 și mai puțin de 15 kg (~nou-născuți la copii mici), au fost similare cu valorile ASC la adulți după o doză de 7 mcg/kg.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale a datelor privind sargramostim liofilizat, valoarea C_{max} medie după o doză subcutanată de 7 mcg/kg (echivalent cu o doză de 250 mcg/m² la 70 kg uman cu o suprafață corporală de 1,96 m²) a fost de 3,03 ng/ml și valoarea medie a ASC_{0-24} a fost de 21,3 ng•ora/ml. Nu există acumulare de sargramostim după administrarea subcutanată repetată și sunt îndeplinite condițiile la starea de echilibru după o singură doză subcutanată.

Absorbție

După administrarea subcutanată, sargramostimul a fost detectat în ser mai devreme (15 minute) și a atins concentrațiile serice maxime între 2,5 și 4 ore.

O creștere proporțională mai mare decât doza a ASC a fost observată în urma administrării subcutanate unice de sargramostim în intervalul de doze de 2 până la 8 mcg/kg la subiecții bărbați sănătoși.

Distribuție

Într-un studiu, subiecților sănătoși li s-au administrat sargramostim 250 mcg prin perfuzie intravenoasă timp de 2 ore. Volumul de distribuție (V_z) observat după administrarea intravenoasă a fost de 14 l.

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii specifice privind metabolizarea, deoarece sargramostimul este o proteină și se preconizează că se va degrada în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

Atunci când sargramostimul a fost administrat subcutanat la voluntari adulți sănătoși, acesta a avut un timp de înjumătățire prin eliminare terminal de 1,4 ore. Eliminarea corporală totală/biodisponibilitatea subcutanată (CL/F) observată au fost de 23,9 l/h.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie

Într-un studiu de toxicitate cu doză repetată, sargramostimul a fost administrat subcutanat zilnic maimuțelor cynomolgus în doze de 20 și 200 mcg/kg/zi timp de 30 de zile. Sistemul limfo-hematopoietic a fost identificat ca fiind ținta primară a toxicității: s-a observat o creștere a numărului de globule albe și trombocite, precum și a infiltrării inflamatorii splenice și a celulelor limfoide la ≥ 20 mcg/kg/zi.

Hiperplazia mieloidă a măduvei osoase moderată până la moderat-severă și infiltratele de celule mononucleare în inimă și alte organe au fost observate la 200 mcg/kg/zi la sacrificarea terminală, iar atrofia timusului moderată până la moderat-severă a fost observată la 200 mcg/kg/zi atât la animalele în stadiu terminal, cât și la cele în stare de recuperare. Toate constatările au fost considerate ca fiind legate de farmacologia sargramostimului și, prin urmare, sunt potențial relevante clinic; cu toate acestea, majoritatea constatărilor au fost observate la o doză care este de aproximativ 17 până la 29 de ori mai mare decât expunerea clinică la dozele recomandate la om (7 până la 12 mcg/kg/zi) pe baza scalei greutății corporale.

Un tipar similar de toxicitate, dar la o doză mai mică (20 mcg/kg/zi) a fost observat într-un studiu de toxicitate cu doză repetată de 42 de zile în care maimuțelor cynomolgus li s-au administrat subcutanat 20, 63 și 200 mcg/kg/zi cu o formulă de sargramostim care conține acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), diferit de Imreplys. În acest studiu, expunerea sistemică (ASC) la 20 mcg/kg/zi a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică la dozele recomandate la om (7 până la 12 mcg/kg/zi).

Toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

Toate studiile de reprotoxicitate au fost efectuate cu sargramostim care conține EDTA diferită de Imreplis.

În studiul privind fertilitatea și dezvoltarea embrionică precoce, sargramostimul a fost administrat subcutanat la iepuri în doze de 25, 70 și 200 mcg/kg/zi începând cu 6 zile înainte de inseminarea artificială și continuând până în ziua gestației (ZG) 7. Toxicitatea maternă a fost evidentă la ≥ 70 mcg/kg/zi. La 200 mcg/kg/zi s-a observat o scădere a locurilor de implantare și o creștere a pierderii și a reducerii numărului de embrioni viabili înainte de implantare. ASC la un nivel de doză fără efecte adverse observate (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) pentru toxicitatea asupra reproducerii feminine și dezvoltării embrionare timpurii de 70 mcg/kg/zi a fost inițial (la începutul perioadei de dozare) de aproximativ 7,2 ori expunerea clinică la doza clinică recomandată pentru adulți (7 mcg/kg/zi).

În studiul de dezvoltare embrio-fetală, iepurilor gestați li s-au administrat doze subcutanate de sargramostim în perioada ZG 6 până la ZG 19 sau ZG 19 până la ZG 28 la 25, 70 și 200 mcg/kg/zi.

Toxicitatea maternă a fost evidentă la ≥ 25 mcg/kg/zi. La ≥ 70 mcg/kg/zi s-a observat o creștere a resorbțiilor târzii și a greutății fetale reduse. O creștere a numărului de avorturi spontane și a pierderii post-implantare, o reducere a fetoșilor viabili și o greutate redusă a uterului gravid și placentei au fost evidente la 200 mcg/kg/zi. ASC la NOAEL pentru toxicitate embrio-fetală de 25 mcg/kg/zi a fost inițial (la începutul perioadei de dozare) de aproximativ 2,9 ori expunerea clinică la doza clinică recomandată pentru adulți (7 mcg/kg/zi).

În studiul de dezvoltare prenatală și postnatală, iepurilor li s-au administrat doze s.c. de sargramostim în timpul ZG 6 până la ZG 19, ZG 19 până la parturiție sau ziua de lactație (ZL) 1 până la ZL 14 la 25, 70 și 200 mcg/kg/zi. Toxicitatea maternă a fost observată la ≥ 25 mcg/kg/zi. La doze ≥ 25 mcg/kg/zi, s-a observat o reducere a supraviețuirii postnatale a puilor atunci când iepurilor li s-a administrat doza în timpul lactației. Doza mare de 200 mcg/kg a cauzat o scădere a greutății corporale a puilor atunci când iepurilor li s-a administrat doza în timpul lactației și de la ZG 19 la parturiție. De asemenea, s-a observat că tratamentul asociat cu parturiția ZG 6-ZG 19 și ZG 19 la 200 mcg/kg/zi a dus la avorturi, în timp ce după tratamentul ZG 6-ZG 19 cu 200 mcg/kg/zi s-a observat pierdere totală a puilor, resorbții precoce, s-a redus numărul de pui născuți și s-a redus numărul de pui vii la Ziua post natală 0. Nu există NOAEL pentru toxicitatea neonatală. ASC la doza de 25 mcg/kg/zi a fost inițial (la începutul perioadei de dozare) de aproximativ 2,6 ori expunerea clinică la doza clinică recomandată pentru adulți (7 mcg/kg/zi).

Până la sfârșitul perioadelor de administrare, expunerile sistemice au scăzut din cauza producției de anticorpi anti-sargramostim care au atins de 1 ori, de 0,2 ori și de 0,2 ori expunerea clinică în studiile privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie, dezvoltarea embrio-fetală și respectiv dezvoltarea pre și post-natală.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea potențialului mutagen și carcinogen al sargramostimului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Sucroză (zahăr)
Trometamol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

Informații suplimentare:

- Dacă flacoanele nedeschise ating temperaturi de până la 25 °C, acestea sunt stabile până la 1 an dacă sunt protejate de lumină.
- Dacă flacoanele nedeschise ating temperaturi de până la 40 °C, acestea sunt stabile până la 1 lună dacă sunt protejate de lumină.
- A nu se expune la mai mult de 1 Gy de radiații ionizante. Dacă flacoanele nedeschise sunt expuse la până 1 Gy de radiații ionizante, acestea sunt stabile până la 2 săptămâni la temperaturi de până la 40 °C atunci când sunt protejate de lumină.

După reconstituire

După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile (neambalată împreună cu Imreplys), s-a demonstrat stabilitate chimică și fizică în timpul utilizării timp de 24 de ore la 2 °C – 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar dura mai mult de 24 de ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dimensiunea ambalajului este de cinci flacoane de 8 ml (sticlă transparentă de tip I).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu agitați.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1924/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța sargramostimului în tratamentul expunerii acute la doze mielosupresive de radiații cu sindrom hematopoietic al sindromului de iradiere acută (H-ARS), DAPP efectuează și prezintă rezultatele studiului PTX-01-001, un studiu observațional retrospectiv pentru evaluarea eficacității și a siguranței sargramostimului la persoanele expuse la doze mielosupresive de radiații în urma unui eveniment de radiații ionizante, conform protocolului convenit.	Depunerea protocolului: 30 iunie 2025 Data scadentă: rezultatele finale ale studiului în termen de 6 luni de la utilizarea medicamentului într-un incident.
Pentru a asigura o monitorizare adecvată a siguranței și eficacității sargramostimului în tratamentul expunerii acute la doze mielosupresive de radiații cu sindrom hematopoietic al sindromului de iradiere acută (H-ARS), DAPP furnizează actualizări anuale cu privire la orice informații noi privind siguranța și eficacitatea sargramostimului.	Depunerea protocolului: NA Data scadentă: trebuie depusă ca parte a reevaluării anuale

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imreplys 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
sargramostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține sargramostim 250 mcg
După reconstituire, fiecare ml conține sargramostim 250 mcg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține manitol (E421), sucroză (zahăr), trometamol și acid clorhidric. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă
5 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu agitați.
Exclusiv de unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1924/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imreplys 250 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Imreplys 250 micrograme pulbere pentru injecție
sargramostim
Administrare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Imreplys 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă sargramostim

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale sau furnizorului de servicii medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau furnizorului de servicii medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imreplys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imreplys
3. Cum să utilizați Imreplys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imreplys
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Imreplys și pentru ce se utilizează

Imreplys conține substanța activă sargramostim, care este similară cu o proteină naturală din organism numită factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF). GM-CSF ajută măduva osoasă să producă leucocite și trombocite, care sunt esențiale pentru combaterea infecțiilor și vindecarea leziunilor. Acest medicament este utilizat pentru a trata adulții și copiii de la naștere expuși brusc la cantități mari de radiații. Această afecțiune se numește: Subsindrom hematopoietic al sindromului de iradiere acută (H-ARS). Radiația poate reduce sever numărul de globule albe din sânge (creșterea riscului de infecție), numărul de trombocite (care duce la sângerare) și numărul de globule roșii din sânge, cauzând anemie și potențiala deteriorare a organelor.

S-a demonstrat, de asemenea, că sargramostimul îmbunătățește numărul de celule din sânge la pacienții cu anumite tipuri de cancer sanguin care efectuează chimioterapie sau după transplantul de măduvă osoasă. La fel ca pacienții cu cancer, persoanele care au fost expuse la radiații și dezvoltă H-ARS vor avea sisteme imunitare slăbite și număr redus de globule roșii în sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Imreplys

Nu utilizați Imreplys

- dacă sunteți alergic la sargramostim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut o reacție alergică gravă, inclusiv anafilaxie, la GM-CSF (sargramostim) uman sau la alte produse care sunt fabricate din levuri.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Imreplys, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului, asistentei medicale sau furnizorului de servicii medicale.

O alergie generalizată este o reacție neobișnuită, dar gravă la Imreplys. Aceasta poate include o erupție cutanată temporară pe întregul corp, urticarie, dificultăți de respirație, puls rapid, transpirație și senzație de leșin. În cazuri severe, o alergie generalizată poate pune viața în pericol. Dacă credeți că aveți o alergie generalizată la Imreplys, încetați să luați Imreplys și contactați imediat un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un furnizor de servicii medicale.

Expunerea la radiații acute sau bruște în doze mari poate fi o afecțiune care pune viața în pericol. Posibilul beneficiu al Imreplys în reducerea amenințării la adresa vieții în urma expunerii la doze mari de radiații trebuie luat în considerare în comparație cu posibilele riscuri ale administrării medicamentului.

Unele reacții adverse la Imreplys pot fi, de asemenea, simptome ale expunerii la radiații sau ale altor tratamente pe care le-ați primit. Contactați imediat un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un cadru medical dacă după ce luați Imreplys:

- Dezvoltați febră peste 38 °C
- Observați orice semne de infecție, inclusiv frisoane, dureri în gât sau congestie (cum ar fi nas infundat)
- Aveți dificultăți de respirație sau aveți respirație șuierătoare, leșin, erupție pe piele extinsă, urticarie sau simțiți că aveți o reacție alergică
- Vă confrunțați cu o creștere bruscă în greutate sau cu alte semne de acumulare de lichide, cum ar fi umflarea gambelor sau a picioarelor
- Dezvoltați durere în piept, disconfort în piept sau puls rapid sau neregulat

Dacă vă îngrijorează orice alte reacții adverse sau simptome pe care le-ați putea avea, contactați un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un furnizor de servicii medicale.

În timpul tratamentului cu sargramostim, acolo unde este posibil, un medic, farmacist, asistent medical sau furnizor de servicii medicale trebuie să vă monitorizeze numărul de globule roșii în sânge. În urma testării, doza dumneavoastră de Imreplys poate fi ajustată sau tratamentul dumneavoastră cu Imreplys poate fi oprit.

Dacă aveți cancer și, în special, dacă în prezent sunteți tratat(ă) pentru cancer, contactați-l pe medicul dumneavoastră care se ocupă de cancer imediat ce este posibil după expunerea la radiații, indiferent dacă ați început sau nu tratamentul cu Imreplys.

Imreplys împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, asistentei medicale sau furnizorului de servicii medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului ori asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile și riscurile utilizării Imreplys pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă sargramostimul va dăuna fătului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au raportat efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în timp ce luați Imreplys.

3. Cum să utilizați Imreplys

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul, asistenta medicală sau alt furnizor de servicii medicale. Discutați cu aceștia dacă nu sunteți sigur(ă).

Administrarea de Imreplys trebuie să aibă loc cât mai curând posibil după expunerea la doze mari acute de radiații.

Doza recomandată de Imreplys care trebuie injectată sub piele (injecție subcutanată) este prezentată mai jos.

- 7 micrograme/kg la copii și adolescenți cu greutatea mai mare de 40 kg și la adulți
- 10 micrograme/kg la copii și adolescenți cu greutatea cuprinsă între 15 kg și 40 kg
- 12 micrograme/kg la nou-născuți, sugari sau copii cu greutatea sub 15 kg

Medicul dumneavoastră, farmacistul, asistenta medicală sau furnizorul de servicii medicale vă vor spune volumul corect care vă va fi injectat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră, farmacistul, asistenta medicală sau furnizorul de servicii medicale vă va spune cât timp trebuie să fiți tratat(ă) cu Imreplys până când numărul de globule din sânge s-a îmbunătățit suficient, conform analizelor de sânge. Dacă nu este posibilă efectuarea de analize de sânge pentru a determina numărul de globule sanguine, administrarea Imreplys poate fi oprită după 23 de zile consecutive de administrare a dozei.

Doza individuală pentru pacient (mcg)	Doza individuală pentru pacient (mcg) = greutate (kg) × doza în mcg/kg • Greutatea corporală reală la inițierea tratamentului trebuie utilizată întotdeauna la calcularea dozei inițiale. • Împărțiți cantitatea totală de mcg la 250 mcg/ml pentru a determina numărul de ml necesari.
Exemplu pentru adulți, copii sau adolescenți >40 kg (80 kg greutate corporală)	Doza individuală a pacientului (mcg) = 80 kg × 7 mcg/kg = 560 mcg Vor fi necesare 560 mcg de Imreplys, adică 2 flacoane pline de Imreplys și un al treilea flacon parțial (medicamentul rămas în al treilea flacon trebuie eliminat). $560 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Prin urmare, poate fi necesară o seringă de 3 ml.
Exemplu copil sau adolescent 15 – 40 kg (20 kg greutate corporală)	Doza individuală pentru pacient (mcg) = 20 kg × 10 mcg/kg = 200 mcg Va fi necesară o cantitate de 200 mcg de Imreplys, adică 1 flacon parțial de Imreplys (medicamentul rămas în flacon trebuie eliminat). $200 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Prin urmare, poate fi necesară o seringă de 1 ml.
Exemplu pentru nou-născut, sugar sau copil <15 kg (5 kg greutate corporală)	Doza individuală pentru pacient (mcg) = 5 kg × 12 mcg/kg = 60 mcg Va fi necesară o cantitate de 60 mcg de Imreplys, adică 1 flacon parțial de Imreplys (medicamentul rămas în flacon trebuie eliminat). $60 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Prin urmare, poate fi necesară o seringă de 1 ml.
Doza dumneavoastră	Doza individuală pentru pacient (mcg) = ____ kg × ____ mcg/kg = ____ mcg ____ mcg de Imreplys care va fi necesar (____ flacoane pline și [1 sau nu] flacoane parțiale [eliminați orice medicament rămas dacă este necesar un flacon parțial]). $\text{____ mcg} \div 250 \text{ mcg/ml} = \text{____ ml}$. Prin urmare, poate fi necesară o seringă de ____ ml.

Dacă injectați mai mult Imreplys decât trebuie

Contactați un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un cadru medical cât mai curând posibil. Este posibil ca un furnizor de servicii medicale să dorească să vă monitorizeze.

Dacă uitați să luați o doză de Imreplys

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unii pacienți care iau sargramostim pot manifesta reacții adverse nedorite, majoritatea dintre acestea fiind ușoare până la moderate și nu grave.

Cea mai gravă reacție adversă este o reacție alergică gravă (inclusiv anafilaxie); dacă vi se întâmplă acest lucru, opriți administrarea Imreplys și contactați imediat un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un furnizor de servicii medicale.

Alte reacții adverse importante sunt febra mare (peste 38 °C), semne ale unei infecții (cum ar fi frisoane, dureri în gât, congestie, secreții nazale), dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, senzație de leșin, apariția unei erupții cutanate extinse sau a urticariei sau alte semne ale unei reacții alergice, creștere bruscă în greutate, umflarea picioarelor sau a tălpilor sau alte semne de acumulare de lichid, durere în piept, disconfort toracic sau puls rapid sau neregulat. Dacă manifestați orice dintre aceste reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului, asistentei medicale sau unui furnizor de servicii medicale.

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

diaree, vărsături, senzația că aveți gripă, senzație de oboseală sau slăbiciune, dureri musculare, rezultate anormale ale analizelor de sânge, durere de cap, durere de spate, scădere în greutate, durere de stomac, sângerare gastrointestinală, durere osoasă, stomac deranjat, vărsături cu sânge, durere articulară, durere generală la nivelul corpului, durere de gât, senzație de tensiune sau îngrijorare și sângerare la nivelul ochiului.

De asemenea, este posibil să aveți febră ușoară (mai puțin de 38 °C) la aproximativ una până la 4 ore după injectare sau puteți prezenta umflare, înroșire și/sau disconfort la locul de injectare cu Imreplys. Pielea se poate înroși, poate deveni dureroasă sau umflată. Acest lucru poate sugera o reacție la locul de injectare. De obicei, acest lucru nu vă impune să încetați să luați sargramostim. Dacă apare o reacție la locul de injectare, contactați un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un alt furnizor de servicii medicale. Pentru prevenirea reacțiilor suplimentare la locul de injectare, se pot lua următoarele măsuri:

- Cu cel puțin 30 de minute înainte de a vă injecta, scoateți flacoanele de Imreplys și de apă pentru preparate injectabile din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare
- Utilizați un loc de injectare diferit la fiecare injectare.
- Evitați frecarea pielii înainte sau după injectare

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Dilatarea vaselor de sânge.

Dacă vă îngrijorează aceste reacții adverse sau orice alte reacții adverse, contactați un medic, un farmacist, o asistentă medicală sau un alt furnizor de servicii medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, inclusiv cele care nu sunt enumerate în acest prospect, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului, asistentei medicale sau altui furnizor de servicii medicale. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imreplys

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutia originală, pentru a fi protejate de lumină.

Precauții speciale:

- Dacă flacoanele nedeschise ating temperaturi de până la 25 °C, acestea sunt stabile până la 1 an dacă sunt protejate de lumină.
- Dacă flacoanele nedeschise ating temperaturi de până la 40 °C, acestea sunt stabile până la 1 lună dacă sunt protejate de lumină.
- A nu se expune la mai mult de 1 Gy de radiații ionizante. Dacă flacoanele nedeschise sunt expuse la până 1 Gy de radiații ionizante, acestea sunt stabile până la 2 săptămâni la temperaturi de până la 40 °C atunci când sunt protejate de lumină.

Dacă nu aveți refrigerare, puteți depozita produsul sigilat la temperatura camerei (15 °C – 25 °C) timp de până la un an. Flacoanele sigilate de Imreplys care au fost expuse la temperaturi mai mari de 25 °C și nu mai mari de 40 °C pot fi păstrate timp de o lună.

După diluarea cu apă pentru preparate injectabile, soluția de Imreplys poate fi păstrată la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la 24 de ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține imreplys

- Substanța activă este sargramostim. Fiecare flacon de sticlă conține sargramostim 250 mcg. După reconstituire, fiecare 1 ml conține sargramostim 250 mcg.
- Ceilalți excipienți sunt manitol (E421), sucroză (zahăr), trometamol și acid clorhidric.

Cum arată Imreplys și conținutul ambalajului

Imreplys pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție) este o pulbere liofilizată albă furnizată într-o cutie care conține cinci flacoane de sticlă monodoză de 250 mcg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

D02NT28
Irlanda
+353.1264.1754
info@partnertx.com

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Cum se prepară și cum se injectează Imreplys

Imreplys se va injecta sub piele (injecție subcutanată). Medicul dumneavoastră, farmacistul, asistenta medicală sau alt furnizor de servicii medicale vă va spune volumul (ml) care trebuie injectat.

Urmați toate instrucțiunile furnizate de medicul dumneavoastră, farmacist, asistenta medicală sau alt furnizor de servicii medicale. Nu modificați doza și nu opriți administrarea Imreplys decât dacă vi se spune acest lucru de către un medic, farmacist, asistentă medicală sau alt furnizor de servicii medicale.

Flacoanele de Imreplys sunt de unică folosință.

Pot fi necesare mai multe flacoane de Imreplys pentru fiecare doză, în funcție de greutatea pacientului. De exemplu, dacă greutatea unui pacient adult este de 80 kg, vor fi necesare trei flacoane de Imreplys și fiecare flacon va avea nevoie de apă pentru preparate injectabile pentru a dizolva medicamentul.

Mai jos se regăsește o listă de articole de utilizat care **nu sunt incluse** în ambalajul Imreplys, dar care sunt esențiale pentru administrarea corespunzătoare:

- Apă pentru preparate injectabile într-un flacon sau fiolă (acesta este un tip special de apă, fabricată special pentru a fi utilizată în prepararea medicamentelor injectabile).
- Seringă și ac de unică folosință, gradate, pentru a adăuga apă pentru preparate injectabile în vederea dizolvării Imreplys în flacon. Trebuie utilizat un ac cu filtru dacă se utilizează o fiolă de sticlă cu apă pentru preparate injectabile.
- Seringă și ac de unică folosință pentru injectarea dozei de soluție Imreplys după ce a fost dizolvată cu apă pentru preparate injectabile. Vă rugăm să rețineți că atunci când alegeți seringă potrivită, este important să vă asigurați că dimensiunea seringii este adecvată pentru a injecta volumul necesar de medicament. Dimensiunile tipice ale seringilor (volumul total) sunt 2 ml, 3 ml și 5 ml.
- Tampon cu alcool sanitar pentru a vă curăța pielea la locul de injectare și pentru a curăța părțile superioare ale flaconului(flacoanelor) și/sau fiolei(fiolelor)
- Tampon de vată sau de tifon
- Fâșie de bandaj adeziv
- Recipient pentru eliminarea acului și a seringii

Administrare de către aparținător/autoadministrare

Imreplys poate fi autoadministrat sau administrat de un aparținător.

Instrucțiuni complete pentru prepararea și administrarea flaconului de Imreplys reconstituit sunt furnizate în prospect, pct. 3, „Cum se utilizează Imreplys”.

Nu lăsați flaconul(flacoanele) de Imreplys și articolele pentru administrarea corespunzătoare la îndemâna copiilor.

Pasul 1: Pregătirea

Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Uscați-le cu un prosop curat.

Vă rugăm să verificați data de expirare de pe flaconul Imreplys și de pe alte materiale pentru a vă asigura că medicamentul(ele) nu a(au) expirat.

Pentru fiecare doză, puneți Imreplys și apa pentru preparate injectabile pe o suprafață curată, bine luminată, și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei înainte de a pregăti injecția.

- **Nu încercați să încălziți produsele folosind o sursă de căldură precum apa fierbinte sau cuptorul cu microunde.**
- **Nu lăsați flaconul (flacoanele) cu Imreplys în lumina directă a soarelui. Păstrați flaconul (flacoanele) în cutie până la momentul utilizării.**
- **Nu agitați Imreplys.**

Scoateți capacul (capacele) de plastic fără filet de culoare albastru închis de pe flaconul de Imreplys și capacul (capacele) fără filet dopurile de pe flaconul(flacoanele) de apă pentru preparate injectabile. Nu scoateți dopurile flacoanelor. Nu scoateți inelul metalic de culoare argintie din jurul părții(lor) superioare a flaconului(flacoanelor).

Figura demonstrează pasul pentru un flacon cu Imreplys.



Dacă utilizați o fiolă(e) de apă pentru preparate injectabile, curățați cu un tampon cu alcool înainte de deschidere. Pentru a deschide o fiolă de sticlă, aceasta trebuie ținută în poziție verticală. Verificați dacă tot lichidul a fost îndepărtat din gâtul fiolei. Dacă nu, loviți ușor partea superioară a fiolei până când lichidul curge înapoi în ea. Dacă există un punct pe fiolă, asigurați-vă că punctul este orientat spre dumneavoastră. Folosiți un tampon de tifon sau un prosop de hârtie pentru a ține partea superioară a fiolei, protejându-vă degetele. Țineți fiola într-o mână, folosind cealaltă mână pentru a rupe vârful fiolei. Dacă utilizați o fiolă din plastic, răsușiți partea superioară a fiolei până când este îndepărtată.

Curățați fiecare dop al flaconului cu un tampon cu alcool sanitar nou pentru fiecare flacon. Lăsați flaconul să se usuce în aerul ambiant (nu suflați peste el).

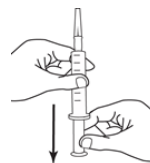


Pasul 2. Extrageți apa pentru preparate injectabile într-o seringă

Repetati pașii 2 și 3 pentru fiecare flacon de Imreplys necesar pentru doza dumneavoastră, conform prescripției medicului dumneavoastră, farmacistului, asistentei medicale sau a altui furnizor de servicii medicale.

Localizați acul și seringă pentru a extrage apa pentru preparate injectabile. Dacă se utilizează o fiolă de sticlă, trebuie utilizat un ac cu filtru. Dacă acul nu este atașat la seringă, atașați-l pe seringă cu capacul acului încă pe poziție.

Dacă se utilizează un flacon cu apă pentru preparate injectabile: Trageți de pistonul seringii în sens opus corpului. Nu permiteți acului să atingă nimic. Trageți înapoi pistonul seringii pentru a adăuga 1 ml de aer în seringă.



Introduceți acul direct în centrul dopului de cauciuc de pe flaconul cu apă pentru preparate injectabile.

Împingeți pistonul seringii în jos pentru a împinge tot aerul din seringă în flacon. Țineți degetul pe piston, astfel încât aerul să nu revină în seringă.

Țineți acul în flacon și răsturnați flaconul cu susul în jos. Asigurați-vă că lichidul acoperă vârful acului.



Țineți flaconul cu susul în jos și trageți încet de pistonul seringii până când în corpul seringii se află 1 ml de apă pentru preparate injectabile înainte de a scoate seringă și acul din flacon. Dacă există bule de aer în seringă, loviți ușor corpul seringii cu degetul până când bulele de aer se ridică la capătul acului seringii. Împingeți ușor pistonul în sus pentru a împinge bulele de aer afară din seringă. Repetați acești pași, după caz, până când aveți 1 ml de apă pentru preparate injectabile în seringă, fără bule de aer.

Scoateți seringă cu acul atașat din flacon, eliminați flaconul și treceți la Pasul 3.

Dacă se utilizează o fiolă de apă pentru preparate injectabile: Scoateți capacul acului cu filtru drept și în sens opus corpului. Nu permiteți acului să atingă nimic.

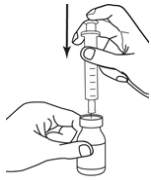
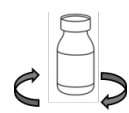


Introduceți acul cu filtru direct în fiolă pentru preparate injectabile.

Asigurați-vă că lichidul acoperă vârful acului cu filtru. Trageți încet de pistonul seringii până când în corpul seringii se află 1 ml de apă pentru preparate injectabile. Dacă există bule de aer în seringă, scoateți seringă cu acul cu filtru atașat din fiolă și îndreptați-o în sus. Loviți ușor corpul seringii cu degetul până când bulele de aer se ridică la capătul acului seringii. Împingeți ușor pistonul în sus pentru a împinge bulele de aer afară din seringă. Repetați acești pași, după caz, până când aveți 1 ml de apă pentru preparate injectabile în seringă, fără bule de aer. Scoateți acul cu filtru din seringă. Atașați un ac nou (nu este necesar filtrul) pentru pasul următor. Eliminați fiola și treceți la Pasul 3.

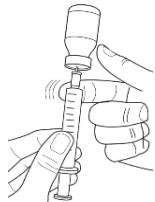


Pasul 3. Dizolvați pulberea Imreplys în apa pentru preparate injectabile pe care ați extras-o la Pasul 2.

Introduceți acul seringii care conține apă pentru preparate injectabile prin centrul dopului de cauciuc de pe dopul flaconului de Imreplys. Împingeți încet pistonul seringii până când toată apa pentru preparate injectabile din seringă se află în flaconul de Imreplys. Scoateți complet seringă și acul din flaconul de Imreplys și eliminați-le în recipientul pentru eliminarea acelor și a seringilor.	
Ținând flaconul de Imreplys în poziție verticală pe o suprafață plană, rotiți ușor flaconul de Imreplys într-un model circular până când pulberea se dizolvă complet și soluția este limpede și incoloră. Nu agitați flaconul. După reconstituire, acesta trebuie păstrat la frigider la 2 până la 8 °C și utilizat în decurs de 24 de ore. A nu se păstra la temperaturi peste 8 °C. A nu se congela. Repetăți pașii 2 și 3 pentru fiecare flacon de Imreplys necesar pentru doza dumneavoastră, conform prescripției medicului dumneavoastră, farmacistului, asistentei medicale sau a altui furnizor de servicii medicale.	

Pasul 4. Extrageți soluția de Imrepsys într-o seringă

Verificați prescripția pentru a confirma ce volum (ml) de soluție de Imreplys trebuie să injectați sub piele.	
Așezați flaconul (flacoanele) cu soluție Imreplys pe o suprafață plană. Dacă flaconul (flacoanele) este (sunt) rece (reci), lăsați-l(e) să se încălzească la temperatura camerei timp de cel puțin 30 de minute. Curățați dopul (dopurile) flaconului de Imreplys cu un tampon cu alcool sanitar nou. Lăsați-l să se usuce la aer.	
Localizați acul și seringă pentru a extrage soluția de Imreplys. Dacă acul nu este atașat la seringă, atașați-l pe seringă cu capacul acului încă pe poziție. Scoateți capacul acului drept și îndreptat în sus, în sens opus față de corpul dumneavoastră. Nu permiteți acului să atingă nimic.	
Țineți flaconul (flacoanele) cu soluție Imreplys în poziție verticală pe o suprafață plană și introduceți acul direct în jos prin centrul dopului.	
Țineți acul în flacon și răsturnați flaconul cu susul în jos (dacă este cazul). Asigurați-vă că soluția Imreplys acoperă vârful acului. Trageți încet de pistonul seringii pentru a umple corpul seringii până la cantitatea corectă (ml) care corespunde dozei indicate pe prescripție. Pot fi necesare mai multe flacoane cu soluție Imreplys.	

Țineți acul în flacon și verificați dacă există bule de aer în seringă. Dacă există bule de aer în seringă, loviți ușor corpul seringii cu degetul până când bulele de aer se ridică în partea de sus a seringii. Împingeți ușor pistonul pentru a împinge bulele de aer afară din seringă. Țineți vârful acului în lichid și trageți pistonul înapoi la numărul de pe corpul seringii care se corelează cu doza dumneavoastră (ml). Repetați acești pași, după caz.	
Verificați din nou pentru a vă asigura că aveți doza corectă în seringă. Este important să utilizați doza exactă prescrisă de un medic, farmacist, asistent medical sau alt furnizor de servicii medicale. NU scoateți acul din flacon. Așezați flaconul pe o parte, cu acul încă în flacon.	

Pasul 5: Selectarea și pregătirea unui loc de injectare

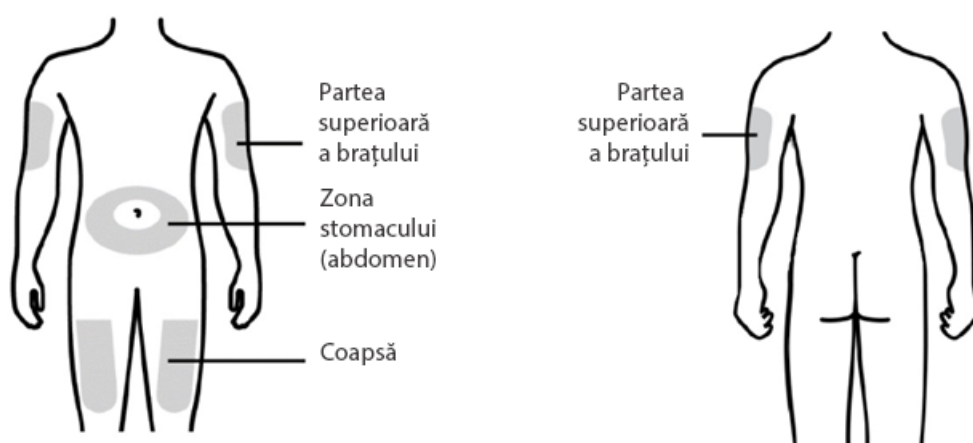
Curățați imediat zona din jurul locului de injectare pe care intenționați să o utilizați cu un tampon cu alcool sanitar. Lăsați pielea să se usuce. **Nu** atingeți din nou această zonă înainte de injectare.

Nu utilizați aceeași zonă a locului de injectare pe care ați utilizat-o pentru injecția anterioară. **Evitați** injectarea în zone în care pielea este arsă sau lezată (cu ulceratii), dureroasă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați injectarea în zone cu cicatrici sau vergeturi.

Puteți utiliza oricare dintre următoarele locuri pentru o injecție:

- Coapsă
- Zona stomacului, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul buricului sau ombilicului
- Zona exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă altcineva vă administrează injecția)

Locul de administrare preferat pentru sugari și copii și adolescenți este coapsa.



Pasul 6: Injectați soluția de Imreplis sub piele (subcutanat)

Scoateți seringă și acul care conțin doza de Imreplis prescrisă din flacon. Prindeți locul de injectare între degetul mare și arătător. Aveți grijă să nu atingeți chiar locul de injectare. Mențineți pielea prinsă în timpul injectării. Țineți seringă cu cealaltă mână. Introduceți acul în piele rapid, într-un unghi de 45 până la 90 de grade. Va exista mai puțin disconfort sau durere, cu cât introduceți acul mai rapid în pielea ciupită. Folosind o presiune lentă și constantă, împingeți pistonul seringii până când se injectează întreaga soluție de Imreplis. După ce ați terminat, scoateți ușor acul din piele. Acoperiți locul cu tampon de vată sau tifon dacă există sânge. Aplicați un bandaj adeziv peste tamponul de vată sau de tifon, dacă este necesar. Nu frecați locul de injectare.	
---	--

Pasul 7: Eliminarea corespunzătoare

Efectuați următoarele: Eliminați corespunzător toate materialele, conform descrierii de mai jos. După o utilizare • Eliminați imediat seringă cu acul într-un recipient pentru eliminarea acelor și a seringilor. • Eliminați imediat flaconul de Imreplis utilizat într-un recipient pentru deșeuri corespunzător. • Asigurați-vă că toate celelalte materiale sunt eliminate în recipiente adecvate. Seringă, acul, flaconul de Imreplis și apa pentru preparate injectabile nu trebuie reutilizate NICIODATĂ. Dacă nu aveți un recipient pentru eliminarea acului sau seringii, puteți utiliza un recipient de uz casnic rezistent la înțepături, care oprește scurgerile. Important: Nu lăsați niciodată acul și recipientul pentru eliminarea seringii la îndemâna copiilor.	
---	--

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII
EXCEPȚIONALE ȘI, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.