

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Pozri časť 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Imreplys 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 µg sargramostimu*.

Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 250 µg sargramostimu.

*Sargramostim je ľudský rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov (*granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor*, GM-CSF) vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v kvasinkovom (*S. cerevisiae*) expresnom systéme.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Lyofilizovaný, biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imreplys je indikovaný na liečbu pacientov všetkých vekových skupín, akútne vystavených myelosupresívnym dávkam žiarenia, s hematopoetickým subsyndrómom akútneho radiačného syndrómu (H-ARS).

Imreplys sa má používať v súlade s oficiálnymi pokynmi pre rádiologické/jadrové núdzové situácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Imreplys sa má začať čo najskôr u každého dospelého, dospievajúceho, dieťaťa alebo dojčaťa, ktorí boli akútne vystavení myelosupresívnym dávkam (viac ako 2 Gray [Gy]) žiarenia s podozrením na H-ARS na základe klinických prejavov a príznakov alebo potvrdeným H-ARS na základe laboratórnych testov. Ak je to možné, na začiatku liečby je potrebné získať celkový krvný obraz (*complete blood count*, CBC) s diferenciálom.

Ak je to možné, odhadnite dávku žiarenia absorbovanú pacientom (t. j. mieru vystavenia žiareniu) na základe informácií od orgánov verejného zdravotníctva, z biodozimetrie, ak je k dispozícii, alebo klinických zistení a laboratórnych nálezov, ako je kinetika deplécie lymfocytov.

Liečba sa nemá pozdržať, ak existuje podozrenie na H-ARS alebo keď bol diagnostikovaný, a to ani vtedy, keď sa dávka absorbovaného žiarenia odhaduje na menej ako 2 Gy. Liečba liekom Imreplys sa nemá odkladať, ak CBC nie je okamžite k dispozícii alebo ak nie je možné odhadnúť dávku absorbovaného žiarenia.

Dávkovanie

Imreplys sa má podávať jedenkrát denne ako subkutánna injekcia a dávkovanie je založené na telesnej hmotnosti takto:

- 7 mikrogramov/kg u detí a dospelých s hmotnosťou nad 40 kg a u dospelých,
- 10 mikrogramov/kg u detí a dospelých s hmotnosťou od 15 kg do 40 kg,
- 12 mikrogramov/kg u novorodencov, dojčiat alebo detí s hmotnosťou nižšou ako 15 kg.

Pozrite si časť *Odpoveď na liečbu*, kde nájdete pokyny týkajúce sa trvania liečby liekom Imreplys.

Úprava dávky

Pri nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.8) sa má dávka lieku Imreplys znížiť na 50 % alebo sa má liečba prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia nezmierni, a potom znova začať na 50 % pôvodnej dávky. Majú sa prijať ďalšie opatrenia na zvládnutie nežiaducej reakcie a podľa potreby sa v nich má pokračovať. Ak nežiaduca reakcia 3. alebo 4. stupňa pretrváva alebo sa po úprave dávky/obnovení liečby vráti, Imreplys sa má natrvalo vysadiť.

Pri nežiaducich reakciách 1. alebo 2. stupňa (pozri časť 4.8) sa má pokračovať v liečbe sargramostimom, pacienta je potrebné dôkladne monitorovať a nežiaduca reakcia sa má liečiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Odpoveď na liečbu

Má sa vykonať základný CBC s diferenciálom a následne pravidelné CBC približne každý tretí deň (ak je to možné), kým absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) nepresiahne $1\,000/\text{mm}^3$ pri 3 po sebe nasledujúcich CBC. Po prvom dosiahnutí ANC nad $1\,000/\text{mm}^3$ sa musí denne (ak je to možné) periodicky vykonávať CBC, aby sa predišlo zbytočnej liečbe a minimalizovalo sa akékoľvek riziko vzniku leukocytózy (pozri časť 4.4). Ak nie je k dispozícii CBC, nemá sa odkladať začiatok ani pokračovanie podávania lieku Imreplys.

Má sa pokračovať v podávaní lieku Imreplys, kým ANC nepresiahne $1\,000/\text{mm}^3$ pri 3 po sebe nasledujúcich CBC alebo kým nepresiahne $10\,000/\text{mm}^3$ po najnižšej hodnote indukovanej žiarením. Ak nie je možné vykonať CBC alebo ak pacient neodpovedá na liečbu, Imreplys sa môže vysadiť po 23 po sebe nasledujúcich dňoch podávania.

Spôsob podávania

Imreplys sa má podávať ako subkutánna injekcia do brucha, stehna alebo hornej časti ramena.

Imreplys si môže podávať sám pacient alebo ho môže podávať opatrovateľ.

Imreplys sa musí rekonštituovať v 1 ml vody na injekciu. Pokyny na prípravu a podanie rekonštituovaného prášku lieku Imreplys sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, časť 3, „Ako používať Imreplys“.

4.3 Kontraindikácie

Anamnéza závažných reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaxie na ľudský GM-CSF alebo produkty odvodené z kvasiniek alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné odporúčania

Imreplýs sa môže použiť v kombinácii s inou podpornou starostlivosťou na liečbu H-ARS.

Vzhľadom na to, že mechanizmus radiačnej toxicity sa začína v čase vystavenia, liečba liekom Imprelys sa má začať čo najskôr po vystavení žiareniu. Štúdie účinnosti sargramostimu pri podaní v intervale kratšom než 24 hodín po vystavení myelosupresívnym dávkam žiarenia sa však neuskutočnili na veľkom zvieracom modeli H-ARS vyvolaného ožiarení celého tela.

Precitlivenosť a anafylaxia

Pri používaní sargramostimu boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií. V prípade anafylaxie po podaní dávky sargramostimu sa má liečba sargramostimom vysadiť.

Hemodynamický edém, výpotky a preťaženie tekutinami

U pacientov bol po podaní sargramostimu v prítomnosti hematologického ochorenia hlásený edém, syndróm kapilárneho presakovania a pleurálny a/alebo perikardiálny výpotok.

U pacientov s už existujúcim pleurálnym a perikardiálnym výpotkom môže podávanie sargramostimu zhoršiť zadržiavanie tekutín. Zadržiavanie tekutín spojené so sargramostimom alebo zhoršené po jeho podaní ustúpilo po prerušení podávania alebo znížení dávky sargramostimu, pričom v niektorých prípadoch bola nasadená diuretická liečba.

Imreplýs sa má používať opatrne u pacientov s existujúcim zadržiavaním tekutín, pľúcny infiltrátmi alebo kongestívnym zlyhaním srdca. Počas podávania sargramostimu je potrebné starostlivo sledovať telesnú hmotnosť a stav hydratácie.

Supraventrikulárne arytmie

V nekontrolovaných štúdiách bola počas podávania sargramostimu v prítomnosti hematologického ochorenia hlásená supraventrikulárna arytmia, najmä u pacientov s anamnézou srdcovej arytmie. Tieto arytmie boli reverzibilné po vysadení liečby. Imreplýs sa má používať opatrne u pacientov s už existujúcim ochorením srdca. Ak sa zistí akákoľvek nová alebo zhoršujúca sa arytmia, je potrebné poradiť sa s lekárom alebo iným zdravotníckym pracovníkom.

Potenciálny účinok na malígne bunky

Sargramostim je rastový faktor, ktorý stimuluje normálne myeloidné prekursor. Nie je však možné vylúčiť možnosť, že sargramostim môže pôsobiť ako rastový faktor pre akýkoľvek typ nádoru, najmä myeloidné malignity. Pacienti s existujúcim nádorovým ochorením alebo jeho anamnézou sa majú liečiť liekom Imreplýs čo najskôr po vystavení žiareniu, pretože vystavenie ohrozuje ich život, a majú sa čo najskôr poradiť s onkológom.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje riziko imunogenicity.

Liečba sargramostimom u osôb, ktoré neboli vystavené myelosupresívnym dávkam žiarenia, môže vyvolať tvorbu neutralizujúcich protilátok proti lieku, čo môže závisieť od trvania vystavenia sargramostimu.

Riziko leukocytózy

U pacientov, ktorí dostávali sargramostim na hematologické ochorenia sa pozoroval počet bielych krviniek (white blood cells, WBC) $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Po vysadení liečby sargramostimom ustúpila leukocytóza v priebehu 3 až 7 dní. Ak WBC u ktoréhokoľvek pacienta prekročí $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, Imreplys sa má ihneď vysadiť.

Obmedzenia účinnosti

Účinnosť sargramostimu môže byť obmedzená u pacientov s narušenou imunitou a u pacientov so základnými ochoreniami ovplyvňujúcimi funkciu kostnej drene. Pacienti s existujúcou supresiou kostnej drene, ako sú pacienti s hematologickými malignitami, autoimunitnými poruchami alebo pacienti podstupujúci chemoterapiu/rádioterapiu, môžu mať suboptimálnu odpoveď na sargramostim v dôsledku znížených zásob progenitorových buniek alebo zhoršenej hematopoézy. Okrem toho existuje neistota v súvislosti s účinnosťou sargramostimu u osôb akútne vystavených vysokej dávke žiarenia presahujúcej 7,3 Gy (pozri časť 5.1, Predklinická účinnosť). Vystavenie vysokým dávkam žiarenia môže spôsobiť nevratné zlyhanie kostnej drene, čo obmedzuje potenciálny prínos lieku Imreplys pri podpore obnovy hematopoézy.

4.5 Liekové a iné interakcie

K dispozícii sú obmedzené údaje o liekových interakciách. U pacientov užívajúcich sargramostim a lieky indukujúce leukocytózu (napr. kortikosteroidy, iné faktory stimulujúce kolónie, lítium) môže byť prítomné zvýšené riziko vzniku leukocytózy (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Akútne vystavenie myelosupresívnym dávkam žiarenia má samo osebe toxický účinok na fertilitu a embryo-fetálny vývin. Túto skutočnosť je nutné zvážiť pri prijímaní klinického rozhodnutia o použití lieku Imreplys u gravidných a/alebo laktujúcich žien.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití sargramostimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Imreplys sa môže použiť u tehotných žien s H-ARS, ak je to potrebné z klinického hľadiska.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sargramostim/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Počas liečby liekom Imreplys možno zvážiť dojčenie, pričom treba mať na pamäti, že novorodenci môžu takisto potrebovať liečbu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o sargramostime a fertilitu u ľudí. Štúdie na králikoch preukázali nežiaduce účinky na fertilitu samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Imreplys nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť sargramostimu sa hodnotila pomocou všetkých dostupných zdrojov vrátane klinických štúdií u dospelých a detí s rôznymi indikáciami, štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, vyžiadaných a nevyžiadaných hlásení a udalostí hlásených v literatúre.

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR), ktoré sa vyskytli počas liečby sargramostimom, boli:

- závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie,
- hemodynamický edém, výpotok a preťaženie tekutinami,
- supraventrikulárne arytmie.

Najčastejšie ADR pozorované u pacientov s hematologickým nádorovým ochorením liečených intravenózne podávaným sargramostimom sú: horúčka (bez infekcie, až 95 %), hnačka (až 88 %), vracanie (až 84 %), kožné reakcie (až 77 %), vyrážka (až 70 %), asténia (až 69 %), metabolické laboratórne abnormality (až 58 %), malátnosť (až 58 %), vysoká hladina glukózy (až 49 %), bolesť brucha (až 38 %), úbytok telesnej hmotnosti (až 37 %), nízka hladina albumínu (až 36 %), pruritus (až 23 %), krvácanie gastrointestinálneho traktu (až 27 %), zimnica (až 25 %), faryngitída (až 23 %), bolesť kostí (až 21 %), bolesť v hrudníku (až 15 %), hypomagneziémia (až 15 %), hemateméza (až 13 %), artralgia (bolesť kĺbov; až 11 %), úzkosť (až 11 %), krvácanie očí (až 11 %). U niektorých účastníkov mohli k výskytu týchto ADR prispieť základné ochorenia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka s ADR vychádza z údajov z 5 klinických štúdií u 182 pacientov s hematologickými onkologickými ochoreniami, u ktorých sú WBC ovplyvnené podobne ako pri akútnom vystavení myelosupresívnym dávkam žiarenia. V týchto štúdiách bol sargramostim podávaný intravenózne.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u dospelých a detí s hematologickým onkologickým ochorením liečených intravenóznym sargramostimom v kontrolovaných klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	Úzkosť				
Poruchy oka	Krvácanie očí				
Poruchy ciev		Vazodilatácia			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngitída				
	Bolesť brucha				
	Hnačka				

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Krvácanie gastrointestinálneho traktu				
	Hemateméza				
	Vracanie				
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus				
	Vyrážka				
	Kožné reakcie				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť kostí				
	Artralgia				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia				
	Bolesť v hrudníku				
	Zimnica				
	Horúčka (bez infekcie)				
	Malátnosť				
	Úbytok telesnej hmotnosti				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Vysoká hladina glukózy				
	Nízka hladina albumínu				
	Hypomagneziémia				
	Metabolické abnormality vo funkčných vyšetreniach, inak nešpecifikované				

Pediatrická populácia

Celkovo 332 pediatrických účastníkov bolo liečených intravenóznym sargramostimom v prítomnosti hematologického ochorenia, u nedonosených novorodencov a detí s Crohnovou chorobou v 15 klinických štúdiách, pričom 5 z nich boli kontrolované štúdie, 190 pacientov bolo vo veku 0 – 1 mesiac, 6 pacientov bolo vo veku > 1 mesiac až < 2 roky, 1 pacient mal < 1 rok (ďalej nešpecifikované), 86 pacientov bolo vo veku 2 až < 12 rokov a 49 pacientov bolo vo veku 12 až < 18 rokov. Celkový profil bezpečnosti bol podobný ako u dospelých.

Nežiaduce reakcie na liek hlásené pri subkutánnom podaní sargramostimu

Ďalšie ADR boli pozorované v klinických štúdiách u zdravých dospelých dobrovoľníkov a detí s Crohnovou chorobou, kde sa väčšine pacientov podával sargramostim subkutánne. V týchto štúdiách boli okrem ADR uvedených v tabuľke 1 hlásené aj reakcie v mieste podania injekcie (až 91 %), bolesť hlavy (až 50 %), bolesť chrbta (až 47 %), nauzea (až 23 %), kŕče v bruchu (až 17 %), dyspnoe (až 12 %) a celková bolesť tela (až 13 %).

Vyžiadané a nevyžiadané hlásenia a udalosti hlásené v literatúre u pacientov liečených sargramostimom (s rôznymi cestami podávania)

Najčastejšími ADR boli pyrexia, reakcia v mieste podania injekcie, dyspnoe, nauzea, bolesť v hrudníku, vracanie, hnačka, zimnica, vyrážka, hypotenzia, bolesť brucha, febrilná neutropénia, sepsa, pneumónia, závraty a synkopa.

Pri používaní sargramostimu pri rôznych zdravotných stavoch boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie, hemodynamického edému, výpotku, preťaženia tekutinami a supraventrikulárnej arytmie.

Medzi hláseniami z dospelaj a pediatrickej populácie sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v profile bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Dávky do 100 µg/kg/deň (4 000 µg/m²/deň alebo približne 16-násobok odporúčanej dávky) sa podávali 4 pacientom so solidnými nádormi v nekontrolovanej štúdii fázy 1 kontinuálnou intravenóznou infúziou počas 7 až 18 dní. Pozorovali sa zvýšenia WBC až o 200 000 buniek/mm³. Boli hlásené dyspnoe, malátnosť, nauzea, horúčka, vyrážka, tachykardia, respiračná porucha, trombocytopénia, bolesť hlavy a zimnica, ktoré boli po vysadení sargramostimu reverzibilné.

V prípade predávkovania vysaďte liečbu liekom Imreplys a sledujte u pacienta zvýšenie WBC a respiračné príznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie, ATC kód: L03AA09

Mechanizmus účinku

Sargramostim je rekombinantný ľudský GM-CSF. Väzba na receptory GM-CSF exprimované na povrchu cieľových buniek (hematopoetických progenitorov a zreých imunitných buniek) iniciuje intracelulárnu signalizačnú kaskádu, ktorá indukuje bunkové odpovede (t. j. delenie, dozrievanie, aktiváciu). GM-CSF je faktorom pre viaceré línie buniek a okrem účinkov závislých od dávky na myelomonocytovú líniu môže podporovať proliferáciu a dozrievanie megakaryocytových a erytrocytových progenitorov.

Predklinická účinnosť

Štúdie účinnosti sargramostimu pri indikácii H-ARS sa nemohli vykonávať u ľudí, pretože vykonávanie takýchto štúdií je v rozpore so všeobecne uznávanými princípmi lekárskej etiky a praktické štúdie po náhodnom alebo úmyselnom vystavení život ohrozujúcim dávkam ionizujúceho žiarenia nie je možné vykonávať. Preto sa vykonali 3 adekvátne a dobre kontrolované štúdie (t. j. randomizované, zaslepené, placebom kontrolované) na dobre charakterizovanom modeli s makakmi rézus s H-ARS indukovaným ožiarovaním celého tela (*total body irradiation*, TBI).

V rámci týchto štúdií sa poskytovala minimálna podporná starostlivosť, čím sa simulovalo prostredie s obmedzenými zdrojmi po rádiologickom a/alebo jadrovom incidente s veľkým počtom obetí. Neposkytovala sa plná krv, krvné produkty ani individualizované antibiotiká.

Vo všetkých štúdiách sa makakom rézus podávali dávky 7 µg/kg formou jednej subkutánnej injekcie denne, čo je klinická odporúčaná dávka pre dospelých vystavených myelosupresívnym dávkam žiarenia (pozri časť 4.2).

Primárny dôkaz účinnosti sargramostimu je zhrnutý v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 2: Randomizovaná, zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia na makakoch rézus (štúdia 1)

Dizajn	Randomizovaná, zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia účinnosti vykonaná na makakoch rézus
Počet zvierat	108 nehumánnych primátov (NHP, 54 samcov, 54 samíc). Zvieratá vystavené žiareniu 6,55 Gy (36 samcov, 36 samíc) alebo 7,13 Gy (18 samcov, 18 samíc)
Randomizácia	NHP randomizované na podávanie sargramostimu (7 µg/kg/deň) alebo placebo (voda na injekciu). Liečba sa začala 48 ± 1 hodina po TBI a pokračovala denne až do $ANC \geq 1\,000$ buniek/ μ l počas 3 po sebe nasledujúcich dní alebo $ANC \geq 10\,000$ buniek/ μ l.
Dávka žiarenia	6,55 a 7,13 Gy
Primárny ukazovateľ	60-dňové prežívanie po ožiarení
Výsledky	
Výsledky primárneho ukazovateľa (TBI 6,55 Gy)	Sargramostim výrazne zvýšil mieru prežívania po 60 dňoch: prežilo 28/36 (77,8 %) zvierat v porovnaní s 15/36 (41,7 %) v kontrolnej skupine ($p = 0,0018$, Fisherova presná jednostranná hodnota)
Výsledky primárneho ukazovateľa (TBI 7,13 Gy)	Sargramostim zvýšil mieru prežívania po 60 dňoch: prežilo 11/18 (61,1 %) zvierat v porovnaní s 3/18 (16,7 %) v kontrolnej skupine ($p = 0,0076$, Fisherova presná jednostranná hodnota)
Výsledky sekundárneho ukazovateľa	Sargramostim zlepšil rýchlosť obnovy leukocytov, neutrofilov a trombocytov pri oboch dávkach žiarenia (6,55 a 7,13 Gy). Zistilo sa aj zníženie výskytu bakteriálnych infekcií.
Priemerné trvanie vystavenia lieku	17,6 dňa (rozsah 12 – 23) [skupina s dávkou 6,55 Gy]
Imreplys	16,8 dňa (rozsah 12 – 23*) [skupina s dávkou 7,13 Gy]

Skratky: ANC: absolútny počet neutrofilov; NHP: nehumánne primáty; TBI: ožiarenie celého tela

*V tabuľke 32 v správe o štúdii sa uvádza rozsah trvania od 12 do 24 dní, 1 deň bol však vynechaný v 16. deň v prípade zvierat, ktoré dostávalo liečbu v 2. – 25. deň.

Tabuľka 3: Čas do obnovy neutrofilov (ANC) a trombocytov a výskyt infekcie u makakov rézus (štúdia 1)

Štúdia 1	Dávka TBI	Sargramostim (N = 36)	Kontrolné vehikulum (N = 36)	Štatistická významnosť (log-rank test)
Čas do obnovy (dni), medián dní (95 % IS)				
ANC $\geq 500/\mu$ l	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	$p < 0,0001$
ANC $\geq 1\,000/\mu$ l		18 (17, 18)	20 (19, 20)	$p < 0,0001$
Počet trombocytov $\geq 20\,000/\mu$ l		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	$p = 0,0008$
ANC $\geq 500/\mu$ l	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	$p = 0,2076$
ANC $\geq 1\,000/\mu$ l		17 (17, 18)	19 (18, 20)	$p = 0,0206$
Počet trombocytov $\geq 20\,000/\mu$ l		16 (15, 17)	20 (17, NE)	$p = 0,0002$

Miera výskytu infekcie				
% výskyt bakteriálnej infekcie (95 % IS)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
% výskyt pozitívnej hemokultivácie	6,55 Gy	18 %	45 %	–

Skratky: ANC: absolútny počet neutrofilov; IS: interval spoľahlivosti; NE: neodhadované (*not estimated*)

Tabuľka 4: Randomizovaná, placeboom kontrolovaná štúdia účinnosti v modeli s makakmi rýzus s H-ARS indukovaným TBI (štúdia 2)

Dizajn	Štúdia účinnosti, konkrétne prínosu pre prežívanie a oneskorenej odpovede (očakávaná odpoveď vo forme obnovenia hematopoézy) sargramostimu 60 dní po smrteľnom TBI v dávke LD50/60 s minimálnou podpornou starostlivosťou (antibiotiká a tekutiny) u makakov rýzus
Počet zvierat	105 samcov NHP randomizovaných do 3 skupín (n = 35 v každej skupine)
Liečba	Denne až do ANC $\geq$ 1 000 buniek/ μ l
Dávka žiarenia	6,80 Gy TBI
Primárny ukazovateľ	60-dňové prežívanie
Výsledky	
60-dňové prežívanie	Počet prežívajúcich NHP liečených sargramostimom
24 hodín	17 z 35 (49 %) (p = 0,11, log-rank test)
48 hodín	21 z 35 (60 %) (p = 0,03, log-rank test)
60-dňové prežívanie	Počet prežívajúcich NHP v kontrolnej skupine
Kontrolná skupina	10 z 34 (29 %)
Priemerné trvanie vystavenia lieku	18 dní alebo do zvýšenia ANC nad 1 000 buniek/ μ l
Imreplýs	

Skratky: ANC: absolútny počet neutrofilov; LD: smrteľná dávka (*lethal dose*); NHP: nehumánne primáty; TBI: ožiarenie celého tela

Výsledky adekvátnej a dobre kontrolovanej (*adequate and well-controlled*, AWC) štúdie účinnosti a potvrdzujúcej AWC štúdie účinnosti na nehumánnych primátoch (NHP) sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Randomizovaná, placeboom kontrolovaná štúdia účinnosti v modeli s makakmi rýzus s H-ARS indukovaným TBI (štúdia 3)

Dizajn	Randomizovaná, placeboom kontrolovaná štúdia účinnosti v modeli NHP s H-ARS indukovaným TBI
Počet zvierat	308 NHP (154 samcov, 154 samíc)
Liečba	Denne, od 48, 72, 96 alebo 120 hodín po ožiarení až do návratu ANC na hodnoty $\geq$ 1 000/ μ l počas 3 po sebe nasledujúcich dní. Liečba bola zastavená, ak bola hodnota ANC $\geq$ 10 000/ μ l
Dávka žiarenia	7.13 Gy TBI
Primárny cieľ	Vyhodnotiť účinnosť sargramostimu (7 μ g/kg/deň) v porovnaní s placeboom pri podávaní začatom 48, 72, 96 alebo 120 hodín po TBI pri NHP vystavených TBI s dávkou 7,13 Gy
Primárny ukazovateľ	60-dňové prežívanie
Sekundárne ciele	Vyhodnotiť účinnosť na hematologické parametre a výskyt infekcie
Výsledky	
60-dňové prežívanie	Počet prežívajúcich NHP liečených sargramostimom
48 hodín	30 zo 44 (68 %)
72 hodín	33 zo 44 (75 %)
96 hodín	30 zo 44 (68 %)

120 hodín	37 zo 44 (84 %)
60-dňové prežívanie Kontrolná skupina	Počet prežívajúcich NHP v kontrolnej skupine 38 zo 44 (86 %)
Priemerné trvanie vystavenia lieku Imreplis	Približne 16 dní do dosiahnutia ANC $\geq 1\,000$ buniek/ μ l počas 3 po sebe nasledujúcich dní alebo ANC $\geq 10\,000$ buniek/ μ l

* Výsledky 60-dňového prežívania neboli štatisticky kontrolované z hľadiska multiplicity. V dôsledku toho je sila dôkazov obmedzená a zistenia by sa mali interpretovať s obozretnosťou.

Skratky: ANC: absolútny počet neutrofilov; NHP: nehumánne primáty; TBI: ožiarenie celého tela

Imunogenicitá

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri sargramostime existuje potenciál imunogenicity.

V prípade makakov rézus vystavených žiareniu menšiemu ako 2 Gy a liečených 7 μ g/kg/deň sargramostimu formou subkutánnej injekcie počas 14 dní neboli pozorované žiadne protilátky proti lieku. Očakáva sa, že účinok žiarenia oslabí schopnosť ľudského tela tvoriť protilátky proti lieku.

Do dnešného dňa neboli u pacientov bez myelosupresie pozorované žiadne klinické bezpečnostné signály súvisiace s protilátkami proti lieku alebo neutralizujúcimi protilátkami proti lieku.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s (so) Imreplis v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie liečba akútneho radiačného syndrómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Výnimočných okolností

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia, z vedeckých dôvodov či z etických dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje o farmakokinetike sargramostimu u pacientov akútne vystavených myelosupresívnym dávkam žiarenia nie sú k dispozícii.

Modelovanie a simulácia farmakokinetických údajov u zdravých dospelých ľudí naznačuje, že hodnoty vystavenia sargramostimu $C_{\max}$ a plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) pri dávke 7 μ g/kg u zdravých dospelých ľudí by mali prekročiť hodnoty vystavenia sargramostimu $C_{\max}$ (97,6 % pacientov) a AUC (100 % pacientov) pri rovnakej dávke 7 μ g/kg pri makakoch rézus.

Farmakokinetika sargramostimu u zdravých pediatrických pacientov bola odhadnutá škálovaním farmakokinetického modelu dospeléj populácie na pediatrickú populáciu. Priemerné hodnoty AUC₀₋₂₄ predpovedané modelom pri dávkach sargramostimu 7, 10 a 12 μ g/kg u pediatrických pacientov s hmotnosťou vyššou ako 40 kg (~dospievajúci), 15 až 40 kg (~malé deti) a 0 až menej ako 15 kg (~novorodenci až batoľatá) boli podobné hodnotám AUC u dospelých po dávke 7 μ g/kg.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov pre lyofilizovaný sargramostim bola priemerná hodnota $C_{\max}$ po subkutánnej dávke 7 μ g/kg (ekvivalent dávky 250 μ g/m² u 70 kg človeka s plochou povrchu tela 1,96 m²) na úrovni 3,03 ng/ml a priemerná hodnota AUC₀₋₂₄ bola 21,3 ng•h/ml.

Po opakovanom subkutánnom podaní nedošlo k akumulácii sargramostimu a po jednej subkutánnej dávke boli splnené podmienky rovnovážneho stavu.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní bol sargramostim zistený v sére skoro (15 minút) a dosiahol maximálne sérové koncentrácie 2,5 až 4 hodiny po podaní.

Po jednej subkutánnej dávke sargramostimu v rozmedzí 2 až 8 µg/kg u zdravých účastníkov mužského pohlavia sa pozorovalo výraznejšie zvýšenie hodnoty AUC, než je úmerné dávke.

Distribúcia

V štúdiu sa zdravým účastníkom podávalo 250 µg sargramostimu formou intravenózne infúzie počas 2 hodín. Pozorovaný distribučný objem (V_z) po intravenóznom podaní bol 14 l.

Biotransformácia

Špecifické štúdie metabolizmu sa nevykonali, pretože sargramostim je proteín a očakáva sa, že sa rozloží na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminácia

Keď sa sargramostim podával subkutánne zdravým dospelým dobrovoľníkom, mal terminálny polčas eliminácie 1,4 h. Pozorovaný celkový telesný klírens/subkutánna biologická dostupnosť (CL/F) boli 23,9 l/h.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

V štúdiu toxicity s opakovanými dávkami bol sargramostim denne podávaný subkutánne makakom dlhochvostým v dávkach 20 a 200 µg/kg/deň počas 30 dní. Ako primárny cieľ toxicity bol identifikovaný lymfo-hematopoetický systém: pri dávkach ≥ 20 µg/kg/deň sa pozoroval zvýšený počet bielych krviniek a trombocytov, ako aj zápal sleziny a infiltrácia lymfoidných buniek.

Pri dávke 200 µg/kg/deň bola pri utratení pozorovaná stredne závažná až závažná myeloidná hyperplázia kostnej drene a infiltráty mononukleárných buniek v srdci a iných orgánoch a pri dávke 200 µg/kg/deň bola u zvierat v terminálnom štádiu aj s rekonvalescenciou pozorovaná stredne závažná až závažná atrofia týmusu. Všetky nálezy sa považovali za súvisiace s farmakológiou sargramostimu, a preto sú potenciálne klinicky relevantné. Väčšina nálezov sa však pozorovala pri dávke, ktorá je približne 17 až 29-násobne vyššia ako klinické vystavenie pri odporúčaných dávkach u ľudí (7 až 12 µg/kg/deň) na základe škálovania telesnej hmotnosti.

Podobný vzorec toxicity, ale pri nižšej dávke (20 µg/kg/deň) sa pozoroval v 42-dňovej štúdiu toxicity po opakovaných dávkach, v ktorej sa makakom dlhochvostým podávali subkutánne dávky 20, 63 a 200 µg/kg/deň prostredníctvom liekovej formy sargramostimu obsahujúcej kyselinu etyléndiamíntetraoctovú (EDTA), ktorá sa líši od lieku Imreplis. V tejto štúdiu bolo systémové vystavenie (AUC) pri dávke 20 µg/kg/deň približne 2-násobne vyššie ako klinické vystavenie pri dávkach odporúčaných u ľudí (7 až 12 µg/kg/deň).

Reprodukčná a vývinová toxicita

Všetky štúdie reprodukčnej toxicity boli vykonané s liekovou formou sargramostimu s obsahom EDTA, ktorá sa líši od lieku Imreplis.

V štúdiu fertility a raného embryonálneho vývinu sa sargramostim podával subkutánne králikom v dávkach 25, 70 a 200 µg/kg/deň v priebehu od 6 dní pred umelou insemináciou až po 7. deň gestačného veku (gestation day, GD). Toxicita u matiek bola evidentná pri dávke ≥ 70 µg/kg/deň. Pri dávke 200 µg/kg/deň sa pozoroval pokles počtu implantačných miest, zvýšená miera predimplantačných strát a pokles počtu životaschopných embryí. Hodnota AUC na úrovni žiadnych pozorovaných nežiaducich účinkov (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) pre reprodukčnú toxicitu samíc a ranú embryonálnu vývinovú toxicitu pri dávke 70 µg/kg/deň bola spočiatku (na začiatku obdobia podávania dávky) približne 7,2-násobkom klinického vystavenia pri odporúčanej klinickej dávke u dospelých (7 µg/kg/deň).

V štúdiu embryo-fetálneho vývinu sa gravidným králikom podávali subkutánne dávky sargramostimu počas obdobia GD 6 až GD 19 alebo GD 19 až GD 28 v dávkach 25, 70 a 200 µg/kg/deň.

Toxicita u matiek bola evidentná pri dávke ≥ 25 µg/kg/deň. Pri dávke ≥ 70 µg/kg/deň sa pozorovala zvýšená miera neskorej resorpcie a zníženie hmotnosti plodu. Pri dávke 200 µg/kg/deň bola evidentná zvýšená miera spontánnych potratov a postimplantačných strát, zníženie počtu životaschopných plodov a znížená hmotnosť maternice a placenty počas gravidity. Hodnota AUC na úrovni NOAEL pre embryo-fetálnu toxicitu pri dávke 25 µg/kg/deň bola spočiatku (na začiatku obdobia podávania dávky) približne 2,9-násobkom klinického vystavenia pri odporúčanej klinickej dávke u dospelých (7 µg/kg/deň).

V štúdiu prenatalného a postnatálneho vývinu sa králikom podávali subkutánne dávky sargramostimu počas obdobia GD 6 až GD 19, od GD 19 až do vrhu alebo odo dňa laktácie (*lactation day*, LD) 1 do LD 14 v dávkach 25, 70 a 200 µg/kg/deň. Toxicita u matiek sa pozorovala pri dávke ≥ 25 µg/kg/deň. Pri dávkach ≥ 25 µg/kg/deň sa pozorovalo zníženie prežívania mláďat po vrhu, keď sa králikom podávali dávky počas laktácie. Vysoká dávka 200 µg/kg spôsobila zníženie telesnej hmotnosti mláďat, keď sa králikom podávali dávky počas laktácie a od GD 19 do vrhu. Liečba v období GD 6 – GD 19 a GD 19 – vrh dávkou 200 µg/kg/deň viedla k potratom, zatiaľ čo po liečbe v období GD 6 – GD 19 dávkou 200 µg/kg/deň sa pozorovalo aj úmrtie všetkých mláďat pri vrhu, skorá resorpcia, menší počet narodených mláďat a menšia veľkosť vrhu v 0. deň po narodení. Pre novorodeneckú toxicitu neexistuje žiadna hodnota NOAEL. Hodnota AUC pri dávke 25 µg/kg/deň bola spočiatku (na začiatku obdobia podávania dávky) približne 2,6-násobkom klinického vystavenia pri odporúčanej klinickej dávke u dospelých (7 µg/kg/deň).

Na konci obdobia dávkovania sa systémové vystavenie znížilo v dôsledku tvorby protilátok proti sargramostimu a dosiahlo 1-násobok, 0,2-násobok a 0,2-násobok klinického vystavenia v štúdiách fertility a raného embryonálneho vývinu, embryo-fetálneho vývinu, a prenatalného a postnatálneho vývinu, v uvedenom poradí.

Genotoxicita a karcinogenita

Nevykonal sa štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu sargramostimu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sacharóza
trometamol
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Ďalšie informácie:

- Ak neotvorené injekčné liekovky dosiahnu teplotu do 25 °C, sú stabilné až 1 rok, ak sú chránené pred svetlom.
- Ak neotvorené injekčné liekovky dosiahnu teplotu do 40 °C, sú stabilné až 1 mesiac, ak sú chránené pred svetlom.
- Nevystavujte pôsobeniu ionizujúceho žiarenia s dávkou viac ako 1 Gy. Ak sú neotvorené injekčné liekovky vystavené pôsobeniu ionizujúceho žiarenia s dávkou do 1 Gy, sú stabilné až 2 týždne pri teplotách do 40 °C, ak sú chránené pred svetlom.

Po rekonštitúcii

Po rekonštitúcii s vodou na injekciu (nie sú súčasťou balenia lieku Imreplis) bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávanía pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosť balenia je päť injekčných liekoviek po 8 ml (číre sklo typu I).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepretrepávajúte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/25/1924/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť a bezpečnosť sargramostimu pri liečbe akútneho vystavenia myelosupresívnym dávkam žiarenia s hematopoetickým subsyndrómom akútneho radiačného syndrómu (H-ARS) držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná štúdiu PTX-01-00, retrospektívnu observačnú štúdiu na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sargramostimu u osôb vystavených myelosupresívnym dávkam žiarenia po udalosti sprevádzanej ionizujúcim žiarením, podľa schváleného protokolu a predloží jej výsledky.	Predloženie protokolu: 30. júna 2025 Termín: záverečné výsledky štúdie do 6 mesiacov po použití lieku v prípade incidentu
S cieľom zabezpečiť dostatočné monitorovanie bezpečnosti a účinnosti sargramostimu pri liečbe akútneho vystavenia myelosupresívnym dávkam žiarenia s hematopoetickým subsyndrómom akútneho radiačného syndrómu (H-ARS) bude držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytovať každoročné aktualizácie v prípade akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti sargramostimu.	Predloženie protokolu: netýka sa Termín: predloží sa ako súčasť každoročného opakovaného hodnotenia

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imreplis 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok
sargramostim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 µg sargramostimu.
Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 250 µg sargramostimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje manitol (E421), sacharózu, trometamol a kyselinu chlorovodíkovú. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nepretrepávajúte.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1924/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imreplis 250 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Imreplys 250 mikrogramov prášok na injekciu
sargramostim
S.c. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Imreplys 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok sargramostim

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Imreplys a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imreplys
3. Ako používať Imreplys
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imreplys
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imreplys a na čo sa používa

Imreplys obsahuje liečivo sargramostim, ktoré je podobné prirodzenej bielkovine v tele nazývanej faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF). GM-CSF pomáha kostnej dreni tvoriť biele krvinky a krvné doštičky, ktoré sú rozhodujúce v boji proti infekciám a pri hojení poranení. Tento liek sa používa na liečbu dospelých a detí od narodenia, ktorí boli náhle vystavení vysokej dávke žiarenia. Tento stav sa nazýva hematopoetický subsyndróm akútneho radiačného syndrómu (H-ARS). Žiarenie môže výrazne znížiť počet bielych krviniek (čo zvyšuje riziko infekcie), počet krvných doštičiek (čo vedie ku krvácaniu) a červených krviniek, čo spôsobuje anémiu a možné poškodenie orgánov.

Preukázalo sa, že sargramostim zvyšuje počet krviniek u pacientov s určitými onkologickými ochoreniami krvi, ktorí podstupujú chemoterapiu alebo sú po transplantácii kostnej drene. Podobne ako pacienti s onkologickým ochorením, aj ľudia, ktorí boli vystavení žiareniu a majú H-ARS, budú mať oslabený imunitný systém a znížený počet krviniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imreplys

Nepoužívajte Imreplys

- ak ste alergický na sargramostim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste mali závažnú alergickú reakciu vrátane anafylaxie na ľudský GM-CSF (sargramostim) alebo iné produkty vyrobené z kvasiniek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Imreplys, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Generalizovaná alergia je menej častou, ale závažnou reakciou na Imreplys. Môže sa prejavovať ako vyrážka na celom tele, žihľavka, ťažkosti s dýchaním, rýchly pulz, potenie a pocit mdloby. V závažných prípadoch môže byť generalizovaná alergia život ohrozujúca. Ak si myslíte, že máte generalizovanú alergiu na Imreplys, prestaňte Imreplys užívať a okamžite kontaktujte lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Akútne alebo náhle vystavenie vysokej dávke žiarenia môže byť život ohrozujúce. Možný prínos lieku Imreplys vo forme zníženia rizika ohrozenia života pri vystavení vysokým dávkam žiarenia je potrebné porovnať s možnými rizikami používania tohto lieku.

Niektoré vedľajšie účinky lieku Imreplys môžu byť tiež príznakmi vystavenia žiareniu alebo iných liečob, ktoré ste užívali. Okamžite kontaktujte lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ak po použití lieku Imreplys:

- budete mať horúčku nad 38 °C,
- spozorujete akékoľvek príznaky infekcie vrátane zimnice, bolesti hrdla alebo kongescie (napríklad upchatý nos),
- máte ťažkosti s dýchaním alebo sa u vás vyskytne sipot, mdloby, rozsiahla kožná vyrážka, žihľavka alebo pocit alergickej reakcie,
- zaznamenáte náhly nárast telesnej hmotnosti alebo iné príznaky nahromadenia tekutín, ako sú opuchnuté nohy alebo chodidlá,
- zaznamenáte bolesť v hrudníku, nepríjemné pocity v hrudníku alebo rýchly alebo nepravidelný pulz.

Ak máte obavy z akýchkoľvek iných vedľajších účinkov alebo príznakov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, obráťte sa na lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Počas liečby sargramostimom má lekár, lekárnik, zdravotná sestra alebo poskytovateľ zdravotnej starostlivosti sledovať váš počet krviniek, ak je to možné. V závislosti od výsledkov vyšetrení sa môže vaša dávka lieku Imreplys upraviť alebo sa liečba liekom Imreplys môže ukončiť.

Ak máte onkologické ochorenie, a najmä ak sa v súčasnosti liečite na onkologické ochorenie, obráťte sa na svojho onkológa čo najskôr po vystavení žiareniu bez ohľadu na to, či ste začali používať Imreplys.

Iné lieky a Imreplys

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi, zdravotnej sestre alebo poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár zváži prínos a riziko používania lieku Imreplys pre vás a vaše dieťa. Nie je známe, či sargramostim poškodí vaše nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neboli hlásené žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje počas používania lieku Imreplys.

3. Ako používať Imreplis

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik, zdravotná sestra alebo iný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u nich.

Podávanie lieku Imreplis sa má začať **čo najskôr** po vystavení akútnym vysokým dávkam žiarenia.

Odporúčaná dávka lieku Imreplis, ktorá sa má injekčne podať pod kožu (subkutánna injekcia), je uvedená nižšie.

- 7 mikrogramov/kg u detí a dospelých s hmotnosťou nad 40 kg a u dospelých,
- 10 mikrogramov/kg u detí a dospelých s hmotnosťou od 15 kg do 40 kg,
- 12 mikrogramov/kg u novorodencov, dojčiat alebo detí s hmotnosťou nižšou ako 15 kg.

Váš lekár, lekárnik, zdravotná sestra alebo poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám povie správny objem, ktorý sa má injekčne podať vám alebo vášmu dieťaťu.

Váš lekár, lekárnik, zdravotná sestra alebo poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám povie, ako dlho sa máte vy alebo vaše dieťa liečiť liekom Imreplis, kým sa počet krviniek dostatočne nezlepší, čo sa určí na základe vyšetrenia krvi. Ak nie je možné vykonať vyšetrenie krvi na zistenie počtu krviniek, liečbu liekom Imreplis možno ukončiť po 23 po sebe nasledujúcich dňoch podávania lieku.

Individuálna dávka pre pacienta (µg)	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = hmotnosť (kg) × dávka v µg/kg • Pri výpočte počiatkovej dávky sa má vždy použiť skutočná telesná hmotnosť na začiatku liečby. • Celkový počet µg vydeľte 250 µg/ml, čím získate potrebný počet ml.
Príklad pre dospelého, alebo dieťa alebo dospelievajúceho s hmotnosťou > 40 kg (telesná hmotnosť 80 kg)	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Bude potrebných 560 µg lieku Imreplis, t. j. 2 celé injekčné liekovky Imreplis a časť tretej injekčnej liekovky (zvyšný liek v tretej injekčnej liekovke sa má zlikvidovať). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Preto je potrebná injekčná striekačka s objemom 3 ml.
Príklad pre deti alebo dospelievajúceho s hmotnosťou 15 – 40 kg (telesná hmotnosť 20 kg)	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Bude potrebných 200 µg lieku Imreplis, t. j. časť 1 injekčnej liekovky lieku Imreplis (zvyšný liek v injekčnej liekovke sa má zlikvidovať). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Preto je potrebná injekčná striekačka s objemom 1 ml.
Príklad pre novorodenca, dojča alebo dieťa < 15 kg (telesná hmotnosť 5 kg)	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Bude potrebných 60 µg lieku Imreplis, t. j. časť 1 injekčnej liekovky lieku Imreplis (zvyšný liek v injekčnej liekovke sa má zlikvidovať). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Preto je potrebná injekčná striekačka s objemom 1 ml.
Vaša dávka	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg Bude potrebných ____ µg lieku Imreplis (____ celé injekčné liekovky a časť [1 alebo žiadna] injekčnej liekovky [ak sa vyžaduje časť injekčnej liekovky, zlikvidujte všetok zvyšný liek]). ____ µg ÷ 250 µg/ml = ____ ml. Preto je potrebná injekčná striekačka s objemom ____ ml.

Ak použijete viac lieku Imreplis, ako máte

Čo najskôr kontaktujte lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vás môže chcieť sledovať.

Ak zabudnete použiť liek Imreplys

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U niektorých pacientov používajúcich sargramostim sa môžu vyskytnúť nežiaduce vedľajšie účinky, z ktorých väčšina je mierna až stredne závažná a nie je závažná.

Najzávažnejším vedľajším účinkom je závažná alergická reakcia (vrátane anafylaxie). Ak sa u vás vyskytne, prestaňte používať Imreplys a okamžite kontaktujte lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Medzi ďalšie dôležité vedľajšie účinky patrí vysoká horúčka (nad 38 °C), prejavy infekcie (ako je zimnica, bolesť hrdla, upchatie nosa, nádcha), ťažkosti s dýchaním alebo sipot, pocit mdloby, rozsiahla kožná vyrážka alebo žihľavka alebo iné prejavy alergickej reakcie, náhly nárast telesnej hmotnosti, opuch nôh alebo chodidiel alebo iné prejavy hromadenia tekutín, bolesť v hrudníku, nepríjemné pocity v hrudníku alebo rýchly alebo nepravidelný pulz. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

Hnačka, vracanie, pocit, že máte chrípku, pocit únavy alebo slabosti, bolesť svalov, abnormálne výsledky vyšetrení krvi, bolesť hlavy, bolesť chrbta, úbytok telesnej hmotnosti, bolesť žalúdka, gastrointestinálne krvácanie, bolesť kostí, žalúdočné ťažkosti, vracanie krvi, bolesť kĺbov, celková bolesť tela, bolesť hrdla, pocit napätia alebo obáv a krvácanie v oku.

Môže sa u vás vyskytnúť aj mierna horúčka (menej ako 38 °C) približne jednu až 4 hodiny po injekcii alebo opuch, začervenanie a/alebo nepríjemné pocity v mieste injekčného podania lieku Imreplys. Môže dôjsť k začervenaniam, bolesti alebo opuchu kože. To môže naznačovať reakciu v mieste podania injekcie. Zvyčajne si to nevyžaduje, aby ste prestali užívať sargramostim. Ak sa vyskytne reakcia v mieste podania injekcie, obráťte sa na lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Aby sa zabránilo ďalším reakciám v mieste podania injekcie, môžu sa vykonať nasledujúce kroky:

- Najmenej 30 minút pred plánovaným podaním injekcie vyberte z chladničky injekčné liekovky s liekom Imreplys a s vodou na injekciu a nechajte ich pred podaním injekcie dosiahnuť izbovú teplotu.
- Pri každom podaní injekcie vyberte iné miesto podania injekcie.
- Pred podaním alebo podaním injekcie nešúchajte kožu.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 z 10 osôb):

Rozšírenie krvných ciev.

Ak máte obavy z týchto alebo iných vedľajších účinkov, obráťte sa na lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok vrátane tých, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, zdravotnú sestru alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Imreplys

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávať v pôvodnom vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Špeciálne upozornenia:

- Ak neotvorené injekčné liekovky dosiahnu teplotu do 25 °C, sú stabilné až 1 rok, ak sú chránené pred svetlom.
- Ak neotvorené liekovky dosiahnu teplotu do 40 °C, sú stabilné až 1 mesiac, ak sú chránené pred svetlom.
- Nevystavujte pôsobeniu ionizujúceho žiarenia s dávkou viac ako 1 Gy. Ak sú neotvorené injekčné liekovky vystavené pôsobeniu ionizujúceho žiarenia s dávkou do 1 Gy, sú stabilné až 2 týždne pri teplotách do 40 °C, ak sú chránené pred svetlom.

Ak dôjde k výpadku chladenia, uzavretý liek môžete skladovať pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) až jeden rok. Uzavreté injekčné liekovky s liekom Imreplys, ktoré boli vystavené teplotám vyšším ako 25 °C a najviac 40 °C, sa môžu uchovávať jeden mesiac.

Po zriedení vodou na injekciu sa roztok lieku Imreplys môže uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) najviac 24 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imreplys obsahuje

- Liečivo je sargramostim. Každá sklenená injekčná liekovka obsahuje 250 µg sargramostimu. Po rekonštitúcii každý 1 ml obsahuje 250 µg sargramostimu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), sacharóza, trometamol a kyselina chlorovodíková.

Ako vyzerá Imreplys a obsah balenia

Imreplys prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu) je biely lyofilizovaný prášok dodávaný v škatuli obsahujúcej päť 250 µg jednodávkových sklenených injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Ako pripraviť a podať injekciu lieku Imreplys

Imreplys sa podáva injekčne pod kožu (subkutánna injekcia). Váš lekár, lekárnik, zdravotná sestra alebo iný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám povie objem lieku (ml), ktorý sa má injekčne podať.

Dodržiavajte všetky pokyny svojho lekára, lekárnika, zdravotnej sestry alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Nemeňte dávku ani neprerušujte podávanie lieku Imreplys, pokiaľ vám to nepovie lekár, lekárnik, zdravotná sestra alebo iný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti.

Injekčné liekovky s liekom Imreplys sú určené len na jednorazové použitie.

V závislosti od hmotnosti pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka lieku Imreplys na každú dávku. Napríklad, ak je hmotnosť dospelého pacienta 80 kg, budú potrebné tri injekčné liekovky lieku Imreplys a pre každú injekčnú liekovku bude potrebná voda na injekciu na rozpustenie lieku.

Nižšie je uvedený zoznam pomôcok, ktoré **nie sú súčasťou** balenia lieku Imreplys, ale sú nevyhnutné na správne podávanie:

- voda na injekciu v injekčnej liekovke alebo ampulke (je to špeciálny typ vody, ktorá je vyrobená špeciálne na prípravu liekov podávaných formou injekcie),
- jednorazová injekčná striekačka s presným objemom a ihla na pridanie vody na injekciu na rozpustenie lieku Imreplys v injekčnej liekovke. Ak sa používa sklenená ampulka s vodou na injekciu, má sa použiť ihla s filtrom,
- jednorazová injekčná striekačka a ihla na injekčné podanie dávky roztoku s liekom Imreplys po jeho rozpustení vo vode na injekciu. Upozorňujeme, že pri výbere správnej injekčnej striekačky je dôležité zabezpečiť, aby bola veľkosť injekčnej striekačky dostatočná na injekčné podanie požadovaného objemu lieku. Typické veľkosti injekčných striekačiek (celkový objem) sú 2 ml, 3 ml a 5 ml,
- alkoholové tampóny na očistenie kože v mieste podania injekcie a na očistenie vrchnej časti injekčných liekoviek a/alebo ampuliek,
- vatový tampón alebo gázový tampón,
- leukoplast,
- nádoba na likvidáciu ihly a striekačky.

Podanie opatrovateľom/samotným pacientom

Imreplys si môže podávať sám pacient alebo ho môže podávať opatrovateľ.

Komplexné pokyny na prípravu a podanie rekonstituovaného lieku Imreplys v injekčnej liekovke sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, časť 3, „Ako používať Imreplys“.

Injekčné liekovky s liekom Imreplys a pomôcky na správne podanie sa musia uchovávať mimo dosahu detí.

Krok 1: Príprava

Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou. Osušte si ich čistou utierkou.

Skontrolujte dátum expirácie na injekčnej liekovke s liekom Imreplys a ostatných pomôckach, aby ste sa uistili, že produkty nie sú exspirované.

Pri príprave každej dávky položte potrebné množstvo lieku Imreplys a vodu na injekciu na čistý, dobre osvetlený povrch a pred prípravou injekcie ich nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

- Nesnažte sa ohriať produkty pomocou tepelného zdroja, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.
- Injekčné liekovky s liekom Imreplys nenechávajte na priamom svetle. Injekčné liekovky uchovávajte v škatuli až do momentu použitia.
- Imreplys nepretrepávajte.

Odstráňte tmavomodré plastové viečko z injekčnej liekovky s liekom Imreplys a viečko alebo uzáver z injekčnej liekovky s vodou na injekciu. Neodstraňujte zátky injekčných liekoviek. Neodstraňujte strieborný kovový krúžok okolo uzáverov injekčných liekoviek.

Obrázok znázorňuje krok pre injekčnú liekovku s liekom Imreplys.

Ak používate ampulku s vodou na injekciu, pred otvorením ju vyčistite alkoholovým tampónom. Keď chcete sklenenú ampulku otvoriť, uchopte ju vo zvislej polohe. Skontrolujte, či v hrdle ampulky nie je žiadna tekutina. Ak je, jemne poklepávajte po uzávere ampulky, kým tekutina nestečie dole. Ak je na ampulke bodka, presvedčte sa, že smeruje od vás. Uzáver ampulky držte s použitím gázového tampónu alebo papierovej utierky, aby ste si chránili prsty. Uchopte ampulku do jednej ruky a druhou rukou zlomte hrdlo ampulky smerom od seba. Ak používate plastovú ampulku, otáčajte uzáverom ampulky, kým ho neodstránite.



Každú zátku injekčnej liekovky vyčistite novým alkoholovým tampónom. Nechajte injekčnú liekovku voľne vyschnúť na vzduchu (nefúkajte na ňu).

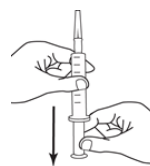


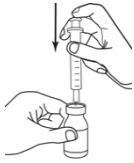
Krok 2. Natiahnutie vody na injekciu do injekčnej striekačky

Kroky 2 a 3 zopakujte pre každú injekčnú liekovku s liekom Imreplys potrebnú pre vašu dávku podľa pokynov vášho lekára, lekárnika, zdravotnej sestry alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

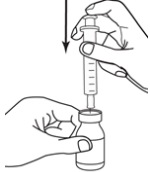
Vezmite ihlu a injekčnú striekačku, pomocou ktorej natiahnete vodu na injekciu. Ak používate sklenenú ampulku, použite ihlu s filtrom. Ak ihla nie je pripojená k injekčnej striekačke, pripojte ju k injekčnej striekačke s nasadeným krytom ihly.

Ak používate injekčnú liekovku s vodou na injekciu: Odstráňte kryt ihly priamym pohybom smerom od tela. Nedovoľte, aby sa ihla čohokoľvek



dotýkala. Potiahnite piest injekčnej striekačky a natiahnite do injekčnej striekačky 1 ml vzduchu.	
Ihlu zasunúť kolmo nadol do stredu gumenej zátky na injekčnej liekovke s vodou na injekciu. Piest injekčnej striekačky zatlačiť nadol, aby sa všetok vzduch z injekčnej striekačky vytlačil do injekčnej liekovky. Držte prst na pieste, aby sa vzduch nevracal do injekčnej striekačky. Držte ihlu v injekčnej liekovke a otočte injekčnú liekovku hore dnom. Uistite sa, že hladina tekutiny je nad hrotom ihly.	
Injekčnú liekovku držte hore dnom, pomaly ťahajte piest injekčnej striekačky dolu, kým sa do valca injekčnej striekačky nedostane 1 ml vody na injekciu, a injekčnú striekačku spolu s ihlou následne vytiahnite z injekčnej liekovky. Ak sa v injekčnej striekačke nachádzajú vzduchové bubliny, jemne pokleпávajú prstom po valci injekčnej striekačky, kým vzduchové bubliny nevystúpia na koniec injekčnej striekačky s ihlou. Jemne zatlačte piest nahor, aby ste vytlačili vzduchové bubliny z injekčnej striekačky. Tieto kroky zopakujte podľa potreby, kým v injekčnej striekačke nebudete mať 1 ml vody na injekciu bez vzduchových bublín. Z injekčnej liekovky vytiahnite injekčnú striekačku s pripojenou ihlou, injekčnú liekovku zlikvidujte a prejdite na krok 3. <u>Ak používate ampulku s vodou na injekciu:</u> Odstráňte kryt ihly s filtrom priamym pohybom smerom od tela. Nedovoľte, aby sa ihla čohokoľvek dotýkala.	
Ihlu s filtrom zasunúť kolmo nadol do ampulky s vodou na injekciu. Uistite sa, že hladina tekutiny je nad hrotom ihly s filtrom. Pomaly ťahajte piest injekčnej striekačky, kým sa do valca injekčnej striekačky nedostane 1 ml vody na injekciu. Ak sa v injekčnej striekačke nachádzajú vzduchové bubliny, vytiahnite injekčnú striekačku s pripojenou ihlou s filtrom z ampulky a otočte ju ihlou nahor. Jemne pokleпávajú prstom po valci injekčnej striekačky, kým vzduchové bubliny nevystúpia na koniec injekčnej striekačky s ihlou. Jemne zatlačte piest nahor, aby ste vytlačili vzduchové bubliny z injekčnej striekačky. Tieto kroky zopakujte podľa potreby, kým v injekčnej striekačke nebudete mať 1 ml vody na injekciu bez vzduchových bublín. Odstráňte ihlu s filtrom z injekčnej striekačky. Na ďalší krok pripojte novú ihlu (filter nie je potrebný). Ampulku zlikvidujte a prejdite na krok 3.	

Krok 3. Rozpustenie prášku lieku Imreplýs vo vode na injekciu natiahnutej v kroku 2

Ihlu nasadenú na injekčnej striekačke s vodou na injekciu zasunúť cez stred gumovej zátky na uzávere injekčnej liekovky s liekom Imreplýs. Pomaly tlačte piest injekčnej striekačky smerom nadol, až kým sa všetka voda z injekčnej striekačky nedostane do injekčnej liekovky s liekom Imreplýs. Injekčnú striekačku a ihlu úplne vytiahnite z injekčnej liekovky s liekom Imreplýs a vyhoďte ju do nádoby na likvidáciu ihly a injekčnej striekačky.	
---	---

Injekčnú liekovku s liekom Imreplis postavte na rovný povrch a jemne ju otáčajte krúživým pohybom, kým sa prášok úplne nerozpustí a roztok nebude číry a bezfarebný. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Po rekonštitúcii sa musí uchovávať v chladničke pri teplote 2 až 8 °C a použiť do 24 hodín. Uchovávať pri teplote do 8 °C. Neuchovávať v mrazničke. Kroky 2 a 3 zopakujte pre každú injekčnú liekovku s liekom Imreplis potrebnú pre vašu dávku podľa pokynov vášho lekára, lekárnika, zdravotnej sestry alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.	
--	---

Krok 4. Natiahnutie roztoku lieku Imreplis do injekčnej striekačky

Skontrolujte svoj recept a overte si, aký objem (ml) roztoku lieku Imreplis máte injekčne podať pod kožu.	
Položte injekčnú liekovku s roztokom lieku Imreplis na rovný povrch. Ak je injekčná liekovka studená, nechajte ju dosiahnuť na izbovú teplotu počas najmenej 30 minút. Zátky injekčných liekoviek s liekom Imreplis vyčistite novým alkoholovým tampónom. Nechajte ich voľne vyschnúť na vzduchu.	
Vezmite ihlu a injekčnú striekačku, pomocou ktorej natiahnete roztok lieku Imreplis. Ak ihla nie je pripojená k injekčnej striekačke, pripojte ju k injekčnej striekačke s nasadeným krytom ihly. Odstráňte kryt ihly priamym pohybom od tela smerom hore. Nedovoľte, aby sa ihla čohokoľvek dotýkala.	
Injekčnú liekovku s roztokom lieku Imreplis postavte na rovný povrch a ihlu zasunúť kolmo dole cez stred zátky.	
Držte ihlu v injekčnej liekovke a otočte injekčnú liekovku hore dnom (v prípade potreby). Uistite sa, že hladina roztoku lieku Imreplis je nad hrotom ihly. Pomaly potiahnite piest injekčnej striekačky a do valca injekčnej striekačky natiahnite správne množstvo roztoku (ml), ktoré zodpovedá dávke uvedenej na recepte. Môže byť potrebných viacero injekčných liekoviek roztoku lieku Imreplis.	
Ihlu nechajte v injekčnej liekovke a skontrolujte, či v injekčnej striekačke nie sú vzduchové bubliny. Ak sa v injekčnej striekačke nachádzajú vzduchové bubliny, jemne poklepávajte prstom po valci injekčnej striekačky, kým vzduchové bubliny nevystúpia na vrchný koniec injekčnej striekačky. Jemne zatlačte piest, aby ste vytlačili vzduchové bubliny z injekčnej striekačky. Hrot ihly držte v tekutine a piest potiahnite späť na číslo na valci injekčnej striekačky, ktoré zodpovedá vašej dávke (ml). Podľa potreby tieto kroky zopakujte.	

Znova skontrolujte, či máte v injekčnej striekačke správnu dávku. Je dôležité, aby ste si podali presnú dávku predpísanú lekárom, lekárnikom, zdravotnou sestrou alebo iným poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.



Ihlu **NEVYŤAHUJTE** z injekčnej liekovky. Položte injekčnú liekovku na bok s ihlou stále zasunutou v injekčnej liekovke.

Krok 5: Výber a príprava miesta podania injekcie

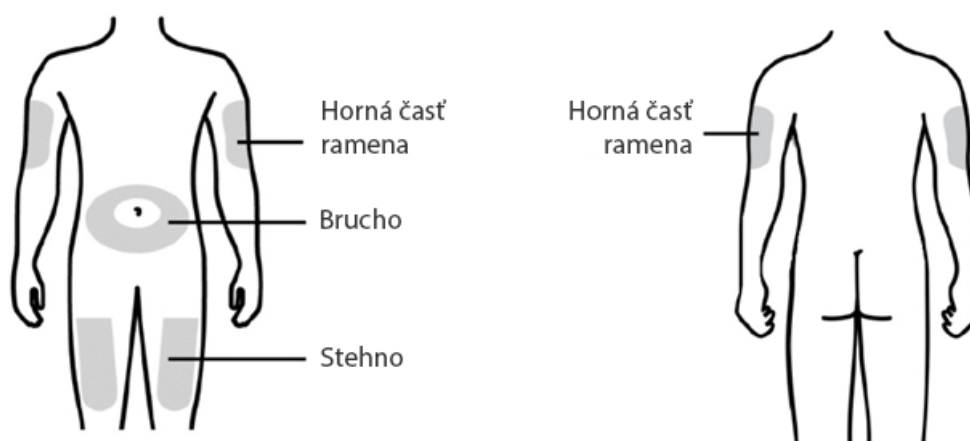
Alkoholovým tampónom očistite oblasť bezprostredne okolo miesta podania injekcie, ktoré plánujete použiť. Pokožku nechajte vyschnúť. Pred podaním injekcie sa tejto oblasti už **nedotýkajte**.

Nepoužívajte to isté miesto podania injekcie, ktoré ste použili pri predchádzajúcej injekcii. **Vyhnite sa** podávaniu injekcie do oblastí, kde je koža popálená alebo poškodená (vredovitá), bolestivá, s podliatinami, červená alebo tvrdá. Vyhnite sa podávaniu injekcie do oblastí s jazvami alebo striami.

Na podanie injekcie môžete použiť ktorékoľvek z nasledujúcich miest:

- Stehno
- Brucho okrem oblasti 5 cm okolo pupka
- Vonkajšia oblasť hornej časti ramena (iba ak vám injekciu podáva niekto iný)

Najlepším miestom podania injekcie u dojčiat a detí je stehno.



Krok 6: Injekčné podanie roztoku lieku Imreplys pod kožu (subkutánne)

Z injekčnej liekovky vytiahnite injekčnú striekačku s ihlou s predpísanou dávkou lieku Imreplys.

Jemne stlačte kožu okolo plánovaného miesta podania injekcie medzi palec a ukazovák. Dávajte pozor, aby ste sa nedotkli samotného miesta podania injekcie. Počas podávania injekcie udržiavajte kožu stlačenú.

Druhou rukou držte injekčnú striekačku. Ihlu rýchlo zaveďte do kože pod uhlom 45 až 90 stupňov. Čím rýchlejšie vpichnete ihlu do zdvihnutej kože, tým menšie bude nepohodlie alebo bolesť.

Pomalým a rovnomerným tlakom zatláčajte piest injekčnej striekačky, kým nevstreknete všetok roztok lieku Imreplys.

Po dokončení podania ihlu jemne vytiahnite z kože.

Ak je na mieste podania krv, zakryte ho vatovým tampónom alebo gázou. V prípade potreby prilepte vatový tampón alebo gázu leukoplastom. Miesto podania injekcie nešúchajte.	
---	--

Krok 7: Správna likvidácia

Vykonajte nasledujúce kroky:	
------------------------------	--

Všetky pomôcky vhodným spôsobom zlikvidujte, ako je opísané nižšie.

Po jednom použití

- Injekčnú striekačku s ihlou okamžite zlikvidujte do nádoby na likvidáciu ihly a injekčnej striekačky.
- Použitú injekčnú liekovku lieku Imreplis okamžite zlikvidujte do vhodnej nádoby na odpad.
- Všetky ostatné pomôcky zlikvidujte do správnych nádob.

Injekčná striekačka, ihla, injekčná liekovka s liekom Imreplis a voda na injekciu sa NIKDY nesmú používať opakovane.

Ak nemáte k dispozícii nádobu na likvidáciu ihly alebo injekčnej striekačky, môžete použiť nepriepustnú nádobu z domácnosti, ktorá je odolná voči prepichnutiu.

Dôležité: Nádobu na likvidáciu ihly a injekčnej striekačky uchovávajte vždy mimo dosahu detí.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.