

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8.

1. IME ZDRAVILA

Imreplys 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 250 µg sargramostima*.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml 250 µg sargramostima.

*Sargramostim je humani rastni granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor), proizveden s tehnologijo rekombinantne DNK v ekspresijskem sistemu kvasovk (*S. cerevisiae*).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Liofiliziran, bel do skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imreplys je indicirano za zdravljenje bolnikov vseh starosti, ki so akutno izpostavljeni mielosupresivnim odmerkom sevanja, s hematopoetskim podsindromom akutnega radiacijskega sindroma (H-ARS - Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome).

Zdravilo Imreplys je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili za radiološko/jedrsko nesrečo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Imreplys je treba čim prej začeti pri vsakem odraslem, mladostniku, otroku ali dojenčku, ki je bil akutno izpostavljen mielosupresivnim odmerkom (več kot 2 graya [Gy]) sevanja in pri katerem obstaja sum na H-ARS na podlagi kliničnih znakov in simptomov ali potrjen H-ARS na podlagi laboratorijskih preiskav. Če je mogoče, je treba pred začetkom zdravljenja opraviti kompletno krvno sliko (KKS) z diferencialnokrvno sliko.

Če je mogoče, ocenite absorbirani odmerek sevanja pri bolniku (tj. raven izpostavljenosti sevanju) na podlagi informacij javnih zdravstvenih organov, biodozimetrije, če je na voljo, ali kliničnih znakov in laboratorijskih ugotovitev, kot je kinetika deplecije limfocitov.

Zdravljenja ne smemo odložiti, če sumimo ali diagnosticiramo H-ARS, tudi če je absorbirana doza sevanja ocenjena na manj kot 2 Gy. Zdravljenja z zdravilom Imreplys se ne sme odložiti, če KKS ni takoj na voljo ali če ni mogoče oceniti doze absorbiranega sevanja.

Odmerjanje

Zdravilo Imreplys je treba dajati enkrat na dan v obliki podkožne injekcije, odmerjanje pa temelji na telesni masi, kot sledi:

- 7 mikrogramov/kg pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 40 kg ter pri odraslih
- 10 mikrogramov/kg pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo od 15 kg do 40 kg
- 12 mikrogramov/kg pri novorojenčkih, dojenčkih ali otrocih, ki tehtajo manj kot 15 kg

Glejte *Odziv na zdravljenje* za navodila glede trajanja zdravljenja z zdravilom Imreplys.

Sprememba odmerka

Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje (glejte poglavje 4.8) je treba odmerek zdravila Imreplys zmanjšati na 50 % ali zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni, nato pa se nadaljuje 50 % odmerkom. Po potrebi je treba uvesti in nadaljevati druge ukrepe za obvladovanje neželenega učinka. Če neželeni učinek 3. ali 4. stopnje vztraja ali se po prilagoditvi/ponovni uporabi odmerka ponovi, je treba zdravilo Imreplys trajno prekiniti.

Pri neželenih učinkih 1. ali 2. stopnje (glejte poglavje 4.8) je treba zdravljenje s sargramostimom nadaljevati ob skrbnem spremljanju bolnika in obvladovanju neželenega učinka.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših osebah, starih ≥ 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Odziv na zdravljenje

Pridobiti je treba izhodiščno KKS z diferencialno krvno sliko in nato zaporedne KKS približno vsak tretji dan (če je mogoče), dokler ni absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count) 3 zaporedne KKS večje od $1000/\text{mm}^3$. Ko je vrednost ANC prvič večja od $1000/\text{mm}^3$, je treba zaporedne KKS opraviti vsak dan (če je to mogoče), da bi se izognili nepotrebnemu zdravljenju in zmanjšali kakršno koli tveganje za levkocitozo (glejte poglavje 4.4). Če KKS ni na voljo, ne odlašajte z začetkom ali nadaljevanjem uporabe zdravila Imreplys.

Nadaljujte z dajanjem zdravila Imreplys, dokler ni ANC 3 zaporedne KKS večji od $1000/\text{mm}^3$ ali ne preseže $10\,000/\text{mm}^3$ po najnižji vrednosti, ki jo je povzročilo sevanje. Če KKS ni na voljo ali če ni odziva na zdravljenje, se lahko zdravilo Imreplys prekine po 23 zaporednih dneh odmerjanja.

Način uporabe

Zdravilo Imreplys je treba dajati subkutano v trebuh, stegno ali nadlaket.

Zdravilo Imreplys si lahko bolnik daje sam ali pa ga daje skrbnik.

Zdravilo Imreplys je treba rekonstituirati v 1 ml vode za injekcije. Navodila za pripravo in dajanje rekonstituiranega praška zdravila Imreplys so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 3, »Kako uporabljati zdravilo Imreplys«.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza resnih preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo, na zdravila, pridobljena iz humanega GM-CSF ali kvasovk, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo Imreplys se lahko uporablja skupaj z drugo podporno oskrbo za zdravljenje H-ARS.

Glede na to, da se mehanizem toksičnosti sevanja začne v času izpostavljenosti, se mora zdravljenje z zdravilom Imreplys začeti čim prej po izpostavljenosti sevanju. Sicer študije učinkovitosti sargramostima, če ga damo prej kot 24 ur po izpostavljenosti mielosupresivnim odmerkom sevanja, še niso bile izvedene na velikem živalskem modelu H-ARS, povzročenega z obsevanjem celotnega telesa.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri sargramostimu so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Zdravljenje s sargramostimom je treba prekiniti pri tistih, ki so po predhodnem odmerku sargramostima doživeli anafilaksijo.

Hemodinamični edem, izliv in preobremenitev s tekočino

Po dajanju sargramostima pri hematoloških boleznih so pri bolnikih poročali o edemu, sindromu kapilarne prepuščanja ter plevralnem in/ali perikardialnem izlivu.

Pri bolnikih z že obstoječimi plevralnimi in perikardialnimi izlivmi lahko dajanje sargramostima poslabša zastajanje tekočine. Zastajanje tekočine, ki ga sargramostim povzroči ali poslabša, je bilo reverzibilno po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka sargramostima z diuretikom ali brez njega.

Zdravilo Imreplys je treba uporabljati previdno pri bolnikih z že obstoječim zastajanjem tekočine, pljučnimi infiltrati ali kongestivnim srčnim popuščanjem. Med dajanjem sargramostima je treba skrbno spremljati telesno maso in stanje hidracije.

Supraventrikularne aritmije

V nenadzorovanih študijah so med dajanjem sargramostima pri hematoloških boleznih poročali o supraventrikularni aritmiji, zlasti pri bolnikih s predhodno anamnezo srčne aritmije. Te aritmije so bile reverzibilne po prekinitvi zdravljenja. Zdravilo Imreplys je treba uporabljati previdno pri bolnikih z že obstoječo srčno boleznijo. V primeru pojava novih aritmij ali poslabšanja aritmij, je treba poiskati nasvet zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

Možni učinki na maligne celice

Sargramostim je rastni faktor, ki spodbuja normalne mieloidne prekurzorje. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da sargramostim deluje kot rastni faktor za katero koli vrsto tumorja, zlasti mieloidne maligne bolezni. Bolniki z obstoječim rakom ali rakom v anamnezi se morajo zdraviti z zdravilom Imreplys čim prej po izpostavljenosti sevanju zaradi življenjsko ogrožujoče narave izpostavljenosti in se čim prej posvetovati z onkologom.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti.

Zdravljenje s sargramostimom pri osebah, ki niso bile izpostavljene mielosupresivnim odmerkom sevanja, lahko povzroči nastanek nevtralizirajočih protiteles proti zdravilu, ki so lahko povezana s trajanjem izpostavljenosti sargramostimu.

Tveganje za levkocitozo

Pri bolnikih, ki so prejeli sargramostim zaradi hematoloških bolezni, so opazili število levkocitov $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Po prenehanju zdravljenja s sargramostimom se je levkocitoza izzvenela v 3 do 7 dneh. Če število levkocitov v krvi znaša $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ pri katerem koli bolniku, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Imreplis.

Omejitve učinkovitosti

Učinkovitost sargramostima je lahko omejena pri imunokompromitiranih bolnikih in bolnikih z osnovnimi boleznimi, ki vplivajo na delovanje kostnega mozga. Pri bolnikih z že obstoječo supresijo kostnega mozga, kot so bolniki z malignimi novotvorbami krvotvornega tkiva, avtoimunskimi motnjami ali bolniki, ki se zdravijo s kemoterapijo/obsevanjem, je lahko odziv na sargramostim suboptimalen zaradi zmanjšanih rezerv progenitornih celic ali oslabiljene hematopoeze. Poleg tega obstaja negotovost glede učinkovitosti sargramostima pri posameznikih, ki so bili akutno izpostavljeni sevanju z visokimi odmerki, ki presegajo 7,3 Gy (glejte poglavje 5.1, neklinična učinkovitost). Izpostavljenost visokim odmerkom sevanja lahko povzroči nepopravljivo odpoved kostnega mozga, kar omejuje potencialno korist zdravila Imreplis pri spodbujanju obnove hematopoeze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki o medsebojnem delovanju so omejeni. Bolniki, ki prejema sargramostim in zdravila, ki povzročajo levkocitozo (npr. kortikosteroidi, drugi kolonije stimulirajoči faktorji, litij), imajo lahko večje tveganje za levkocitozo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Akutna izpostavljenost mielosupresivnim odmerkom sevanja sama po sebi toksično vpliva na plodnost in razvoj zarodka/ploda. To je treba upoštevati pri klinični presoji o uporabi zdravila Imreplis pri nosečnicah in/ali doječih ženskah.

Nosečnost

Podatkov o uporabi sargramostima pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Imreplis se lahko uporablja pri nosečnicah s H-ARS, če je to klinično potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se sargramostim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Imreplis je mogoče razmisliti o dojenju, pri čemer je treba upoštevati, da bo morda treba zdraviti tudi novorojenčke.

Plodnost

Podatkov o vplivu sargramostima na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študije na kuncih so pokazale škodljive učinke na plodnost samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Imreplis nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost sargramostima je bila ocenjena na podlagi vseh razpoložljivih virov, vključno s kliničnimi študijami pri odraslih in otrocih pri različnih indikacijah, študijami na zdravih prostovoljcih, spontanimi in načrtno zbranimi poročili ter dogodki, poročanimi v literaturi.

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili med zdravljenjem s sargramostimom, so bili:

- Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso
- Hemodinamični edem, izliv in preobremenitev s tekočino
- Supraventrikularne aritmije

Najpogostejši neželeni učinki, opazovani pri bolnikih s hematološkim rakom, zdravljenih z intravenskim sargramostimom so: zvišana telesna temperatura (brez okužbe; do 95 %), driska (do 88 %), bruhanje (do 84 %), kožne reakcije (do 77 %), izpuščaj (do 70 %), astenija (do 69 %), presnovne laboratorijske nepravilnosti (do 58 %), slabo počutje (do 58 %), visoka vrednost glukoze (do 49 %), bolečine v trebuhu (do 38 %), izguba telesne mase (do 37 %), nizek albumin (do 36 %), pruritis (do 23 %), krvavitev iz prebavil (do 27 %), mrzlica (do 25 %), faringitis (do 23 %), bolečine v kosteh (do 21 %), bolečine v prsih (do 15 %), hipomagneziemija (do 15 %), hematemeza (do 13 %), artralgijska bolečina sklepov (do 11 %), anksioznost (do 11 %), krvavitev oči (do 11 %). Pri nekaterih bolnikih so lahko k pojavu teh neželenih učinkov prispevale osnovne bolezni.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica neželenih učinkov je sestavljena na podlagi 5 kliničnih študij pri 182 bolnikih s krvnim rakom, pri katerih je vpliv na levkocite podoben kot pri akutni izpostavljenosti mielosupresivnim odmerkom sevanja. V teh študijah so sargramostim dajali intravensko.

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem MedDRA in kategorije pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih in otrocih s krvnim rakom, zdravljenim z intravenskim sargramostimom v nadzorovanih kliničnih študijah

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni živčevja	Anksioznost				
Očesne bolezni	Krvavitev oči				
Žilne bolezni		Vazodilatacija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Faringitis				
Bolezni prebavil	Bolečine v trebuhu				
	Driska				
	Krvavitev prebavil				
	Hematemeza				
	Bruhanje				
	Pruritus				

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj				
	Kožne reakcije				
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečina v kosteh				
	Artralgija				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija				
	Bolečine v prsih				
	Mrzlica				
	Zvišana telesna temperatura (brez okužbe)				
	Slabo počutje				
	Izguba telesne mase				
Preiskave	Visoka vrednost glukoze				
	Nizka vrednost albumina				
	Hipomagneziemija				
	Neopredeljene motnje presnovnih funkcij				

Pediatrična populacija

V 15 kliničnih študijah je bilo z intravenskim sargramostimom zdravljenih 332 pediatričnih oseb s hematološkimi boleznimi, prežgodaj rojenimi novorojenčki in Crohnovo boleznijo, od tega je bilo 5 nadzorovanih, 190 bolnikov je bilo starih od 0 do 1 meseca, 6 bolnikov od > 1 meseca do < 2 let, 1 bolnik je bil star < 1 leto (ni drugače določeno), 86 bolnikov od 2 do < 12 let in 49 bolnikov od 12 do < 18 let. Celoten varnostni profil je bil podoben tistemu pri odraslih.

Neželeni učinki zdravil, o katerih so poročali pri subkutani uporabi sargramostima

V kliničnih študijah so pri zdravih odraslih prostovoljcih in otrocih s Crohnovo boleznijo opazili dodatne neželene učinke, pri katerih je večina bolnikov prejela sargramostim subkutano. Iz teh študij, poleg preglednice 1, neželeni učinki vključujejo tudi reakcije na mestu injiciranja (do 91 %), glavobol (do 50 %) bolečine v hrbtu, (do 47 %), navzeo (do 23 %), trebušne krče (do 17 %), dispnejo (do 12 %) in splošne bolečine v telesu (do 13 %).

Načrtno zbrana poročila in spontano poročanje ter dogodki, poročani v literaturi, pri bolnikih, zdravljenih s sargramostimom (pri različnih načinih uporabe)

Najpogostejši neželeni učinki so bili pireksija, reakcija na mestu injiciranja, dispneja, navzea, bolečina v prsih, bruhanje, driska, mrzlica, izpuščaj, hipotenzija, bolečine v trebuhu, febrilna nevtropenija, sepsa, pljučnica, omotica in sinkopa.

Pri uporabi sargramostima v različnih bolezenskih stanjih so bile poročane resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, hemodinamskim edemom, izlivom tekočine in preobremenitvijo s tekočino ter supraventrikularnimi aritmijami.

Med poročili o varnostnem profilu odraslih in pediatričnih populacij niso ugotovljene bistvene razlike.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerke do 100 µg/kg/dan (4000 µg/m²/dan ali približno 16-kratnik priporočenega odmerka) so dajali 4 bolnikom s solidnimi tumorji v nenadzorovani študiji 1. faze z neprekinjeno intravensko infuzijo 7 do 18 dni. Opazili so povečanje števila levkocitov do 200 000 celic/mm³.

Poročali so o dispneji, navzei, zvišani telesni temperaturi, izpuščaju, tahikardiji, respiratorni motnji, trombocitopeniji, glavobolu in mrzlici; učinki so bili po prekinitvi sargramostima reverzibilni.

V primeru prevelikega odmerjanja prekinite zdravljenje z zdravilom Imreplis in bolnika spremljajte glede povečanja vrednosti levkocitov in respiratornih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunostimulanti, Kolonije stimulirajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA09

Mehanizem delovanja

Sargramostim je rekombinantni humani GM-CSF. Vezava na receptorje GM-CSF, izražene na površini ciljnih celic (krvotvornih progenitorjev in zrelih imunskih celic), sproži znotrajcelično signalno kaskado, ki povzroči celične odzive (tj. delitev, zorenje, aktivacijo). GM-CSF je večlinijski faktor in lahko, poleg odmerka odvisnih učinkov na mielomonocitno linijo, spodbuja proliferacijo in zorenje megakariocitnih in eritroidnih progenitorjev.

Predklinična učinkovitost

Študij učinkovitosti sargramostima za indikacijo H-ARS ni bilo mogoče izvesti na ljudeh, ker je izvajanje takšnih študij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike, terenske študije po naključni ali namerni izpostavljenosti življenjsko nevarnim odmerkom ionizirajočega sevanja pa niso izvedljive. Zato so bile izvedene tri ustrezne in dobro nadzorovane študije (tj. randomizirane, slepe, s placebom nadzorovane študije) na dobro opisanem modelu opice rezus, ki je povzročil H-ARS zaradi obsevanja celotnega telesa (TBI - total body irradiation).

Te študije so zagotovile minimalno podporno oskrbo, ki je posnemala omejeno okolje virov po radiološkem in/ali jedrskem incidentu z množičnimi žrtvami. Polna kri, krvni pripravki ali individualizirani antibiotiki niso bili razpoložljivi.

V vseh študijah so opicam rezus dajali 7 µg/kg v obliki enkratne dnevne podkožne injekcije, kar je klinično priporočeni odmerek za odrasle, izpostavljenе mielosupresivnim odmerkom sevanja (glejte poglavje 4.2).

Primarni dokazi o učinkovitosti sargramostima so povzeti v spodnjih preglednicah.

Preglednica 2: Randomizirana, slepa, s placebom nadzorovana študija pri opici rezus (študija 1)

Zasnova	Randomizirana, slepa, s placebom nadzorovana študija učinkovitosti, izvedena pri opici rezus
Število živali	108 primatov, razen človeka (NHP, 54 samcev, 54 samic). Živali, izpostavljene 6,55 Gy (36 samcev : 36 samic) ali 7,13 Gy (18 samcev : 18 samic)
Randomizacija	NHP, randomizirani za prejemanje sargramostima (7 µg/kg/dan) ali placebo (voda za injekcije). Zdravljenje se je začelo 48 ± 1 ure po TBI in se je nadaljevalo vsak dan do $ANC \geq 1000$ celic/µl 3 zaporedne dni ali $ANC \geq 10\,000$ celic/µl
Doza sevanja	6,55 oz. 7,13 Gy
Primarni opazovani dogodek	60-dnevno preživetje po sevanju
Rezultati	
Rezultati primarne končne točke (6,55 Gy TBI)	Sargramostim je znatno povečal 60-dnevno preživetje: 28/36 (77,8 %) je preživel v primerjavi s 15/36 (41,7 %) v kontrolni skupini ($p = 0,0018$, Fisherjeva natančna enostranska metoda)
Rezultati primarne končne točke (7,13 Gy TBI)	Sargramostim je izboljšal 60-dnevno preživetje: 11/18 (61,1 %) je preživel v primerjavi s 3/18 (16,7 %) v kontrolni skupini ($p = 0,0076$, Fisherjeva natančna enostranska metoda)
Rezultati sekundarnega opazovanega dogodka	Sargramostim je izboljšal stopnje okrevanja levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov pri obeh dozah sevanja (6,55 oz. 7,13 Gy). Ugotovljeno je bilo tudi zmanjšanje pojavnosti bakterijskih okužb.
Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravlilu Imreplis	17,6 dneva (razpon od 12 do 23) [skupina 6,55 Gy] 16,8 dneva (razpon od 12 do 23*) [skupina 7,13 Gy]

Okrajšave: ANC: absolutno število nevtrofilcev; NHP: primat, razen človeka (non-human primate); TBI: obsevanje celotnega telesa

*Preglednica 32 poročila o študiji navaja razpon trajanja od 12 do 24, vendar je bil zamujen 1 dan na 16. dan za žival, ki je prejela zdravljenje od 2. do 25. dneva.

Preglednica 3: Čas za okrevanje nevtrofilcev (ANC) in trombocitov ter incidenca okužbe pri opici rezus (študija 1)

Študija 1	Odmerek TBI	Sargramostim (N = 36)	Kontrolna skupina z vehiklom (N = 36)	Statistična značilnost (test log-rank)
Čas do okrevanja (dnevi), mediana dni (95-odstotni IZ)				
ANC ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ANC ≥ 1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Število trombocitov ≥ 20 000/μl		16 (NO, NO)	18 (18, NO)	p = 0,0008
ANC ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
ANC ≥ 1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Število trombocitov ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NO)	p = 0,0002
Pojavnost okužbe				
Pojavnostni % bakterijske okužbe (95-odstotni IZ)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Pojavnostni % pozitivne hemokulture	6,55 Gy	18 %	45 %	NA

Okrajšave: ANC: absolutno število nevtrofilcev; IZ: interval zaupanja; NO: ni ocenjeno

Preglednica 4: Randomizirana, s placebom nadzorovana študija učinkovitosti v modelu z opico rezus s TBI povzročenih H-ARS (študija 2)

Zasnova	Študija učinkovitosti, zlasti korist preživetja in zapoznili odziv (pričakovan odziv hematopoetskega okrevanja) sargramostima 60 dni po smrtonosnem TBI v odmerku LD50/60 z minimalno podporno oskrbo (antibiotiki in tekočine) pri opicah rezus
Število živali	105 samcev NHP, randomiziranih v 3 skupine (n = 35 na skupino)
Zdravljenje	Dnevno do števila ANC ≥ 1000 celic/ μ l
Doza sevanja	6,80 Gy TBI
Primarni opazovani dogodek	60-dnevno preživetje
Rezultati	
60-dnevno preživetje	Število NHP-jev, zdravljenih s sargramostimom, preživelih
24 ur	17 od 35 (49 %) (p = 0,11, test log-rank)
48 ur	21 od 35 (60 %) (p = 0,03, test log-rank)
60-dnevno preživetje	Število kontrolnih NHP-jev, preživelih
kontrolna skupina	10 od 34 (29 %)
Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravlilu Imreplis	18 dni ali dokler se ANC ne poveča nad 1000 celic/ μ l

Okrajšave: ANC: absolutno število nevtrofilcev; LD: smrtna doza (*lethal dose*); NHP: primat, razen človeka; TBI: obsevanje celotnega telesa

Ustrezne in dobro nadzorovane študije učinkovitosti ter potrditvene ustrezne in dobro nadzorovane študije učinkovitosti pri primatih, razen človeka (NHP) so povzete v preglednici 5.

Preglednica 5: Randomizirana, s placebom nadzorovana študija učinkovitosti v modelu z opico rezus s TBI povzročenih H-ARS (študija 3)

Zasnova	Randomizirana, s placebom nadzorovana študija učinkovitosti v modelu NHP s TBI povzročenih H-ARS
Število živali	308 NHP (154 samcev : 154 samic)
Zdravljenje	Dnevno od 48, 72, 96 ali 120 ur po obsevanju, dokler se vrednost ANC ne vrne na $\geq 1000/\mu$ l za 3 zaporedne dni. Zdravljenje je bilo ustavljeno, če je bil ANC $\geq 10\,000/\mu$ l
Doza sevanja	7,13 Gy TBI
Primarni cilj	Oceniti učinkovitost sargramostima (7 μ g/kg/dan) v primerjavi s placebom, z začetkom dajanja 48, 72, 96 ali 120 ur po TBI pri NHP, izpostavljenih 7,13 Gy TBI
Primarni opazovani dogodek	60-dnevno preživetje
Sekundarni cilji	Ocena učinkovitosti hematoloških parametrov in pojavnosti okužbe
Rezultati	
60-dnevno preživetje	Število preživelih NHP, zdravljenih s sargramostimom
48 ur	30 od 44 (68 %)
72 ur	33 od 44 (75 %)
96 ur	30 od 44 (68 %)
120 ur	37 od 44 (84 %)
60-dnevno preživetje	Število kontrolnih NHP-jev, preživelih
Kontrolna skupina	38 od 44 (86 %)

Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravilu Imreplys	Približno 16 dni do ANC ≥ 1000 celic/ μ l 3 zaporedne dni ali ANC $\geq 10\,000$ celic/ μ l
---	--

* 60-dnevni rezultati preživetja niso bili statistično nadzorovani za multiplikativnost. Posledično je moč dokazov omejena, ugotovitve pa je treba razlagati previdno.

Okrajšave: ANC: absolutno število nevtrofilcev (*absolute neutrophil count*); NHP: primat, razen človeka (*non-human primate*); TBI: obsevanje celotnega telesa

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti s sargramostimom.

Pri opicah rezus, ki so bile 14 dni izpostavljene sevanju, manjšemu od 2 Gy, in so bile zdravljene s 7 μ g/kg/dan sargramostima s subkutanim injiciranjem, niso opazili protiteles proti zdravilu. Pričakuje se, da učinek sevanja zmanjša sposobnost človeškega telesa za razvoj protiteles proti zdravilom.

Klinični varnostni signali doslej niso bili povezani s protizdravili ali nevtralizirajočimi protitelesi proti zdravilu pri ne-mielosupresiranih bolnikih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imreplys za eno ali več podskupin pediatrične populacije zdravljenja akutnega sevalnega sindroma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Izjemnih okoliščinah

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni, iz znanstvenih razlogov in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika sargramostima ni na voljo pri bolnikih, ki so akutno izpostavljeni mielosupresivnim dozam sevanja.

Modeliranje in simulacija podatkov o farmakokinetiki pri zdravih odraslih ljudeh kaže, da naj bi izpostavljenost sargramostimu $C_{\max}$ in v območju pod krivuljo (AUC) pri odmerku 7 μ g/kg pri zdravih odraslih presegla izpostavljenost sargramostimu $C_{\max}$ (97,6 % bolnikov) in AUC (100 % bolnikov) pri enakem odmerku 7 μ g/kg pri opicah rezus.

Farmakokinetika sargramostima pri zdravih pediatričnih bolnikih je bila ocenjena s povečanjem farmakokinetičnega modela odrasle populacije na pediatrično populacijo. Povprečne vrednosti AUC_{0-24} , predvidene za model, pri odmerkih 7, 10 in 12 μ g/kg sargramostima pri pediatričnih bolnikih, ki so tehtali več kot 40 kg (adolescenti), 15 do 40 kg (majhni otroci) in 0 do manj kot 15 kg (novorojenčki do malčkov), so bile podobne vrednostim AUC pri odraslih po odmerku 7 μ g/kg.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov o liofiliziranem sargramostimu je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ po subkutanim odmerku 7 μ g/kg (kar ustreza odmerku 250 μ g/m² pri 70 kg pri človeku s telesno površino 1,96 m²) 3,03 ng/ml, povprečna AUC_{0-24} pa 21,3 ng•h/ml. Po večkratnem subkutanim odmerjanju se sargramostim ne kopiči, stanje dinamičnega ravnovesja pa se doseže po enkratnem subkutanim odmerku.

Absorpcija

Po subkutani uporabi so v serumu zgodaj (15 minut) odkrili sargramostim, ki je najvišje serumske koncentracije dosegel med 2,5 in 4 ure.

Po enkratnem subkutanem dajanju sargramostima v razponu odmerkov od 2 do 8 µg/kg pri zdravih moških so opazili več kot sorazmerno povečanje AUC glede na odmere.

Porazdelitev

V študiji so zdravim osebam dali 250 µg sargramostima z intravensko infuzijo v 2 urah. Opazovani volumen porazdelitve (V_z) po intravenski uporabi je bil 14 l.

Biotransformacija

Posebne študije presnove niso bile izvedene, ker je sargramostim beljakovina in se pričakuje, da se bo razgradila na majhne peptide in posamezne aminokisline.

Izločanje

Ko so sargramostim dajali podkožno zdravim odraslim prostovoljcem, je imel končni razpolovni čas izločanja 1,4 ure. Opazovan skupni telesni očistek/subkutana biološka uporabnost (CL/F) je bila 23,9 l/h.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so sargramostim 30 dni dajali subkutano opicam cynomolgus vsak dan v odmerkih 20 in 200 µg/kg/dan. Limfohematopoetski sistem je bil prepoznan kot primarna tarča toksičnosti: pri ≥ 20 µg/kg/dan so opazili povečanje števila belih krvnih celic in trombocitov ter vnetne in limfoidne infiltracije v vranici.

Pri 200 µg/kg/dan so pri končni usmrtitvi opazili zmerno do srednje hudo hiperplazijo kostnega mozga in infiltracijo mononuklearnih celic v srcu in drugih organih, pri 200 µg/kg/dan pri končni usmrtitvi in okrevanju živali pa zmerno do srednje hudo atrofijo timusa. Vse ugotovitve so bile povezane s farmakologijo sargramostima in so zato potencialno klinično pomembne; vendar so večino ugotovitev opazili v odmerku, ki je približno 17- do 29-krat večji od klinične izpostavljenosti pri priporočenih odmerkih pri ljudeh (7 do 12 µg/kg/dan) na podlagi povečanja telesne mase.

Podoben vzorec toksičnosti, vendar pri manjšem odmerku (20 µg/kg/dan), so opazili v 42-dnevni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, v kateri so opice cynomolgus subkutano prejemale 20, 63 in 200 µg/kg/dan sargramostima s formulacijo, ki vsebuje etilendiamintetraacetilno kislino (EDTA) in se razlikuje od zdravila Imreplis. V tej študiji je bila sistemska izpostavljenost (AUC) pri 20 µg/kg/dan približno 2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri priporočenih odmerkih pri ljudeh (7 do 12 µg/kg/dan).

Toksični vučinki na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Vse študije reprotoksičnosti so bile izvedene s formulacijo sargramostima, ki vsebuje EDTA, ki se razlikuje od zdravila Imreplis.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka so sargramostim dajali subkutano kuncem v odmerkih 25, 70 in 200 µg/kg/dan od 6 dni pred umetno oploditvijo do 7. dneva gestacije (GD). Toksičnost pri materi je bila očitna pri ≥ 70 µg/kg/dan. Pri 200 µg/kg/dan so opazili zmanjšanje implantacijskih mest ter povečanje predimplantacijske izgube in zmanjšanja viabilnih zarodkov. AUC na ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL) za reproduktivno toksičnost samic in zgodnjo toksičnost za razvoj zarodka 70 µg/kg/dan je bila prvotno (na začetku obdobja odmerjanja) približno

7,2-krat večja od klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku za odrasle (7 µg/kg/dan).

V študiji razvoja zarodka in ploda so nosečnicam dajali subkutane odmerke sargramostima 25, 70 in 200 µg/kg/dan v obdobju GD6 do GD19 oz. GD19 do GD28.

Toksičnost pri materi je bila očitna pri ≥ 25 µg/kg/dan. Povečanje pozne resorpcije in zmanjšanje teže ploda so opazili pri ≥ 70 µg/kg/dan. Povečanje spontanih splavov in poimplantacijske izgube, zmanjšanje viabilnih zarodkov ter zmanjšanje teže maternice in posteljice med brejostjo so opazili pri 200 µg/kg/dan. AUC na ravni NOAEL za toksičnost za embrio-fetalni razvoj 25 µg/kg/dan je bila prvotno (na začetku obdobja odmerjanja) približno 2,9-krat večja od klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku za odrasle (7 µg/kg/dan).

V študiji pred- in postnatalnega razvoja so kunci med GD6 do GD19, GD19 do skotitve ali od 1. do 14. dneva laktacije (LD) prejeli s.c. odmerke sargramostima po 25, 70 in 200 µg/kg/dan. Toksičnost pri materi so opazili pri ≥ 25 µg/kg/dan. Pri odmerkih ≥ 25 µg/kg/dan so opazili poporodno zmanjšanje preživetja potomcev pri kuncih, ki so prejeli odmerke med laktacijo. Visok odmerek 200 µg/kg je povzročil zmanjšano telesno maso mladičev pri kuncih, ki so prejeli odmerke med laktacijo in od GD19 do skotitve. Terapija v obdobju od GD6 do GD19 in od GD19 do skotitve z odmerkom 200 µg/kg/dan je povzročila splave, medtem ko so po terapiji v obdobju od GD6 do GD19 z odmerkom 200 µg/kg/dan opazili tudi popolno izgubo mladičev, zgodnje resorpcije, manjše število rojenih mladičev in manjšo velikost živih mladičev na dan 0 po porodu. NOAEL za neonatalno toksičnost ne obstaja. AUC odmerku 25 µg/kg/dan je bila prvotno (na začetku obdobja odmerjanja) približno 2,6-krat večja od klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku za odrasle (7 µg/kg/dan).

Do konca obdobja odmerjanja se je sistemska izpostavljenost zmanjšala zaradi nastanka protiteles proti sargramostimu ter dosegla 1-kratno, 0,2-kratno oz. 0,2-kratno klinično izpostavljenost v študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka, razvoja zarodka in ploda ter pred- in poporodnega razvoja.

Genotoksičnost in kancerogenost

Študije za oceno mutagenega in rakotvornega potenciala sargramostima niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
saharoza
trometamol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
4 leta

Dodatne informacije:

- Če neodprte vial dosežejo temperaturo do 25 °C, so stabilne do 1 leta, če so zaščitene pred svetlobo.
- Če neodprte vial dosežejo temperaturo do 40 °C, so stabilne do 1 meseca, če so zaščitene pred svetlobo.
- Ne izpostavljajte več kot 1 Gy ionizirajočega sevanja. Če so neodprte vial izpostavljene do 1 Gy ionizirajočega sevanja, so stabilne do 2 tedna pri temperaturi do 40 °C, če so zaščitene pred svetlobo.

Po rekonstituciji

Po rekonstituciji z vodo za injekcije (ni priložena pakiranju zdravila Imreplys) je bila kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazana 24 ur pri 2 °C–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, so časi shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, običajno pa ne presegajo 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranja je pet vial z 8 ml (prozorno steklo tipa I).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ne stresajte.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Irska.
D02NT28
Tel.: +353.1264.1754
E-pošta: info@partnertx.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1924/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Da bi dodatno opredelili učinkovitost in varnost sargramostima pri zdravljenju akutne izpostavljenosti mielosupresivnim odmerkom sevanja s hematopoetskim sindromom akutnega sevanja (H-ARS), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije PTX-01-001, retrospektivne opazovalne študije za oceno učinkovitosti in varnosti sargramostima pri posameznikih, izpostavljenih mielosupresivnim odmerkom sevanja po ionizirajočem sevanju, v skladu z dogovorjenim protokolom..	Predložitev protokola: 30. junij 2025 Rok: končni rezultati študije v 6 mesecih po uporabi izdelka v primeru incidenta.
Da se zagotovi ustrezno spremljanje varnosti in učinkovitosti sargramostima pri zdravljenju akutne izpostavljenosti mielosupresivnim odmerkom sevanja s hematopoetskim sindromom akutnega sevanja (H-ARS), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom letno posredovati najnovejše informacije o varnosti in učinkovitosti sargramostima.	Predložitev protokola: ni podatka Rok: predloži se kot del letnega ponovnega ocenjevanja

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imreplys 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
sargramostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 µg sargramostima.
Po rekonstituciji vsebuje en ml 250 µg sargramostima.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje manitol (E421), saharozo, trometamol in klorovodikovo kislino. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1924/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imreplys 250 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imreplys 250 mikrogramov prašek za injekcijo
sargramostim
s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Imreplys 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje sargramostim

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom, medicinsko sestro ali zdravstvenim delavcem.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro ali zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Imreplys in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imreplys
3. Kako uporabljati zdravilo Imreplys
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imreplys
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Imreplys in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imreplys vsebuje učinkovino sargramostim, ki je podobna naravnemu proteinu v telesu, imenovanemu granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF - granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). GM-CSF pomaga kostnemu mozgu proizvajati bele krvne celice ter trombocite, ki so ključni za boj proti okužbam in celjenje poškodb. To zdravilo se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok od rojstva, ki so nenadoma izpostavljeni visokim količinam sevanja. To bolezensko stanje se imenuje: hematopoetski subsindrom akutnega sevanja (H-ARS). Sevanje lahko močno zmanjša število belih krvnih celic (povečanje tveganja okužbe), število trombocitov (ki vodi do krvavitve) in rdeče krvne celice, kar povzroča anemijo in morebitno poškodbo organov.

Dokazano je bilo tudi, da sargramostim izboljša število krvnih celic pri bolnikih z nekaterimi krvnimi raki, ki se zdravijo s kemoterapijo, ali po presaditvi kostnega mozga. Podobno kot pri bolnikih z rakom imajo tudi ljudje, ki so bili izpostavljeni sevanju in pri katerih se razvije H-ARS, oslavljen imunski sistem in zmanjšano število krvnih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imreplys

Ne uporabljajte zdravila Imreplys

- če ste alergični na sargramostim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli resno alergijsko reakcijo, vključno z anafilaksijo, na človeški GM-CSF (sargramostim) ali druga zdravila, pridobljena iz kvasovk.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Imreplys se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom, medicinsko sestro ali zdravstvenim delavcem.

Generalizirana alergija je občasna, vendar resna reakcija na zdravilo Imreplys. To lahko vključuje izpuščaj po vsem telesu, koprivnico, težave z dihanjem, hiter utrip, znojenje in občutek omedlevice. V hudih primerih je lahko splošna alergija smrtno nevarna. Če menite, da imate generalizirano alergijo na zdravilo Imreplys, prenehajte uporabljati zdravilo Imreplys in se takoj obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca.

Izpostavljenost akutnemu ali nenadnemu sevanju z visokimi odmerki je lahko življenjsko ogrožajoče stanje. Morebitno korist zdravila Imreplys pri zmanjševanju življenjske nevarnosti zaradi izpostavljenosti visokim odmerkom sevanja je treba pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji, ki jih prinaša uporaba zdravila.

Nekateri neželeni učinki zdravila Imreplys so lahko tudi simptomi izpostavljenosti sevanju ali drugih zdravljenj, ki ste jih prejeli. Po uporabi zdravila Imreplys takoj stopite v stik z zdravnikom, farmacevtom, medicinsko sestro ali zdravstvenim delavcem, če:

- Imate zvišano telesno temperaturo nad 38 °C
- Opazite kakršne koli znake okužbe, vključno z mrzlico, vnetim grlom ali zamašenostjo (kot je zamašen nos)
- Imate težave z dihanjem ali se pojavijo sopenje, omedlevica, obsežen kožni izpuščaj, koprivnica ali menite, da imate alergijsko reakcijo
- Se pojavi nenadno povečanje telesne mase ali drugi znaki kopičenja tekočine, kot so otekle noge ali stopala
- Se pojavijo bolečina v prsih, nelagodje v prsih ali hiter ali nepravilen utrip

Če vas skrbijo drugi neželeni učinki ali simptomi, ki jih morda imate, se obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca.

Med zdravljenjem s sargramostimom mora zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali zdravstveni delavec spremljati število krvnih celic. Na podlagi testiranj se lahko odmerek zdravila Imreplys prilagodi ali pa se zdravljenje z zdravilom Imreplys prekine.

Če imate raka in še posebej, če se trenutno zdravite zaradi raka, se takoj, ko je to možno po izpostavljenosti sevanju, obrnite na onkologa, ne glede na to, ali ste začeli zdravljenje z zdravilom Imreplys ali ne.

Druga zdravila in zdravilo Imreplys

Obvestite zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik bo upošteval koristi in tveganje uporabe zdravila Imreplys za vas in vašega otroka.

Ni znano, ali bo sargramostim škodoval vašemu še nerojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

O vplivih na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev med uporabo zdravila Imreplys niso poročali.

3. Kako uporabljati zdravilo Imreplys

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta, medicinske sestre ali drugega zdravstvenega delavca. Če ste negotovi, se posvetujte z njimi.

Zdravilo Imreplys je treba uporabiti čim prej po izpostavljenosti akutnim visokim odmerkom sevanja.

Priporočeni odmerek zdravila Imreplys, ki se injicira pod kožo (subkutano injiciranje), je prikazan spodaj.

- 7 mikrogramov/kg pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 40 kg ter pri odraslih
- 10 mikrogramov/kg pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo od 15 kg do 40 kg
- 12 mikrogramov/kg pri novorojenčkih, dojenčkih ali otrocih, ki tehtajo manj kot 15 kg

Zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali zdravstveni delavec vam bo povedal pravo količino, ki mora biti injicirana vam ali vašemu otroku.

Zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali zdravstveni delavec vam bodo povedali, kako dolgo se morate vi ali vaš otrok zdraviti z zdravilom Imreplys, da se število krvnih celic izboljša v zadostni meri, kar pokažejo krvne preiskave. Če krvnih preiskav za določanje števila krvnih celic ni mogoče opraviti, se lahko zdravilo Imreplys po 23 zaporednih dneh odmerjanja ustavi.

Posamezni odmerek za bolnika (µg)	Posamezni odmerek (µg) = telesna masa (kg) × odmerek v µg/kg • Pri izračunu začetnega odmerka je treba vedno uporabiti dejansko telesno maso na začetku zdravljenja. • Skupno vrednost v µg delite z 250 µg/ml, da določite potrebno število ml.
Primer za odrasle ali otroke ali mladostnike > 40 kg (80 kg telesne mase)	Posamezni odmerek (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Potrebovali boste 560 µg zdravila Imreplys, tj. 2 polni viali zdravila Imreplys in delno tretjo vialo (ostanek zdravila v tretji viali je treba zavreči). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Zato boste morda potrebovali 3-mililitrsko brizgo.
Primer za otroka ali mladostnika 15–40 kg (20 kg telesne mase)	Posamezni odmerek (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Potrebovali boste 200 µg zdravila Imreplys, tj. 1 delno vialo zdravila Imreplys (preostanek zdravila v viali je treba zavreči). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Zato bo morda potrebna 1-mililitrska brizga.
Primer za novorojenčka, dojenčka ali otroka < 15 kg (5 kg telesne mase)	Posamezni odmerek (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Potrebovali boste 60 µg zdravila Imreplys, tj. 1 delno vialo zdravila Imreplys (ostanek zdravila v viali je treba zavreči). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Zato bo morda potrebna 1-mililitrska brizga.
Vaš odmerek	Posamezni odmerek (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg ____ µg zdravila Imreplys bo potrebno (____ polne viale in [1 ali nobena] delna viala [zavrzite morebitno preostalo zdravilo, če je potrebna delna viala]). ____ µg ÷ 250 µg/ml = ____ ml. Zato bo morda potrebna brizga s količino ____ ml.

Če si injicirate večji odmerek zdravila Imreplys, kot bi smeli

Takoj ko je možno, se obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca. Zdravnik vas bo morda želel spremljati.

Če ste pozabili na odmerek zdravila Imreplys

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri bolniki, ki jemljejo sargramostim, lahko doživijo neželene učinke, od katerih je večina blagih do zmernih in niso resni.

Najresnejši neželeni učinek je resna alergijska reakcija (vključno z anafilaksijo); če se vam to zgodi, prenehajte uporabljati zdravilo Imreplys in se takoj obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca.

Drugi pomembni neželeni učinki so zvišana telesna temperatura (nad 38 °C), znaki okužbe (kot so mrzlica, boleče grlo, zamašen nos, izcedek iz nosu), težave z dihanjem ali piskanje, občutek slabosti, obsežen kožni izpuščaj ali koprivnica ali drugi znaki alergijske reakcije, nenadno povečanje telesne teže, otekle noge ali stopala ali drugi znaki nabiranja tekočine, bolečine v prsih, nelagodje v prsih ali hiter ali nepravilen utrip. Če opazite katerega od teh neželenih učinkov, se takoj obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali zdravstvenega delavca.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb):

Driska, bruhanje, občutek podoben gripi, občutek utrujenosti ali šibkosti, bolečine v mišicah, nenormalni rezultati krvnih preiskav, glavobol, bolečine v hrbtu, izguba telesne teže, bolečine v želodcu, krvavitve v prebavilih, bolečine v kosteh, želodčne motnje, bruhanje krvi, bolečine v sklepih, splošna telesna bolečina, bolečine v grlu, občutek napetosti ali zaskrbljenosti in krvavitev v očesu.

Lahko se pojavi tudi blago zvišana telesna temperatura (manj kot 38 °C) približno eno do 4 ure po injiciranju, prav tako se lahko pojavi otekanje, rdečina in/ali nelagodje na mestu injiciranja zdravila Imreplys. Koža lahko postane rdeča, boleča ali otečena. To lahko kaže na reakcijo na mestu injiciranja. Zaradi tega običajno ne bo treba prekiniti uporabo sargramostima. Če pride do reakcije na mestu injiciranja, se obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali drugega zdravstvenega delavca. Za preprečevanje nadaljnjih reakcij na mestu injiciranja lahko naredite naslednje:

- Vsaj 30 minut pred nameravanim injiciranjem vzemite vialo z zdravilom Imreplys in vodo za injekcije iz hladilnika in pustite, da se pred injiciranjem ogrejejo na sobno temperaturo.
- Vsakič, ko injicirate zdravilo, uporabite drugo mesto injiciranja.
- Izogibajte se drgnjenju kože pred injiciranjem ali po njem.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri 1 od 10 oseb):

Razširitev krvnih žil.

Če vas skrbijo ti ali kateri koli drugi neželeni učinki, se obrnite na zdravnika, farmacevta, medicinsko sestro ali drugega zdravstvenega delavca.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, vključno s tistimi, ki niso navedeni v tem navodilu, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom, medicinsko sestro ali drugim zdravstvenim delavcem. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Imreplys

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v originalni zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posebna navodila:

- Če neodprte viale dosežejo temperaturo do 25 °C, so stabilne do 1 leta, če so zaščitene pred svetlobo.
- Če neodprte viale dosežejo temperaturo do 40 °C, so stabilne do 1 meseca, če so zaščitene pred svetlobo.
- Ne izpostavljajte več kot 1 Gy ionizirajočega sevanja. Če so neodprte viale izpostavljene do 1 Gy ionizirajočega sevanja, so stabilne do 2 tedna pri temperaturah do 40 °C, če so zaščitene pred svetlobo.

Če nimate hlajenja, lahko zapečateni izdelek shranjujete pri sobni temperaturi (15–25 °C) do enega leta. Zapečatenе viale zdravila Imreplys, ki so bile izpostavljene temperaturam nad 25 °C in pod 40 °C, lahko hranite en mesec.

Po redčenju z vodo za injekcije lahko raztopino zdravila Imreplys shranjujete v hladilniku (2 °C–8 °C) do 24 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Imreplys

- Učinkovina je sargramostim. Ena steklena viala vsebuje 250 µg sargramostima. Po rekonstituciji vsebuje en ml 250 µg sargramostima.
- Druge pomožne snovi so manitol (E421), saharoza, trometamol in klorovodikova kislina.

Izgled zdravila Imreplys in vsebina pakiranja

Zdravilo Imreplys prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo) je bel liofiliziran prašek, pakiran v škatli, ki vsebuje pet steklenih vial z enkratnim odmerkom 250 µg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Kako pripraviti in injicirati zdravilo Imreplys

Zdravilo Imreplys se injicira pod kožo (subkutano injiciranje). Zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali drug zdravstveni delavec vam bo povedal količino (ml), ki jo boste injicirali.

Upoštevajte vsa navodila, ki vam jih je dal vaš zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali drug zdravstveni delavec. Ne spreminjajte odmerka ali prenehajte uporabljati zdravila Imreplys, razen če vam to naroči zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali drug zdravstveni delavec.

Viale zdravila Imreplys so samo za enkratno uporabo.

Morda bo potrebna več kot ena viala zdravila Imreplys za posamezno odmerjanje, odvisno od telesne mase bolnika. Na primer, če je teža odraslega bolnika 80 kg, bodo potrebne tri viale zdravila Imreplys in za vsako vialo bo potrebna voda za injekcije za raztapljanje zdravila.

Spodaj je seznam potrebščin, ki **niso priložene** pakiranju zdravila Imreplys, vendar so bistvene za pravilno uporabo:

- Voda za injekcije v viali ali ampuli (to je posebna vrsta vode, ki je izdelana posebej za pripravo zdravil za injiciranje).
- Brizga in igla za enkratno uporabo za dodajanje vode za injekcije za raztapljanje zdravila Imreplys v viali. Če se uporablja steklena ampula z vodo za injekcijo, je treba uporabiti filtrirno iglo.
- Brizga za enkratno uporabo in igla za injiciranje odmerka raztopine zdravila Imreplys, raztopljenega z vodo za injekcije. Upoštevajte, da je pri izbiri prave brizge pomembno zagotoviti, da je velikost brizge ustrezna za injiciranje potrebne količine zdravila. Običajne velikosti brizg (skupna prostornina) so 2 ml, 3 ml in 5 ml.
- Alkoholne blazinice za čiščenje kože na mestu injiciranja in čiščenje vrhov vial(-e) in/ali ampul(-e)
- bombažna vata ali blazinica iz gaze
- obliž
- Vsebnik za odstranjevanje igle in brizge

Skrbnik/samoinjiciranje

Zdravilo Imreplys si lahko bolnik daje sam ali pa ga daje negovalec.

Izčrpna navodila za pripravo in dajanje rekonstituirane viala zdravila Imreplys so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 3, »Kako uporabljati zdravilo Imreplys«.

Vialo(-e) zdravila Imreplys in potrebščine za pravilno dajanje hranite zunaj dosega otrok.

1. korak: Priprava

Temeljito si umijte roke z milom in vodo. Posušite jih s čisto brisačo.

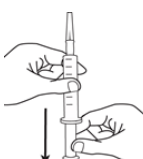
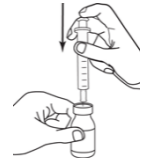
Oglejte si datum izteka roka uporabnosti na viali zdravila Imreplys in drugih potrebščinah, da zagotovite, da izdelki niso pretečeni.

Za vsak odmerek na čisto, dobro osvetljeno površino položite potrebno količino zdravila Imreplys in vodo za injekcije ter počakajte, da dosežejo sobno temperaturo, preden pripravite injekcijo.

- **Zdravila ne** poskušajte segreti z uporabo vira toplote, kot je vroča voda ali mikrovalovna pečica.
- **Vial(-e) zdravila Imreplys ne** izpostavljajte neposredni svetlobi. Vialo(-e) hranite v škatli do časa uporabe.
- **Ne** stresajte zdravila Imreplys.

Odstranite temno modre plastične zaporke z vial zdravila Imreplys in zaporke/pokrove vial(-e) z vodo za injekcije. Zamaškov vial ne odstranjujte. Ne odstranjujte srebrnega kovinskega obroča okoli vrha(-ov) vial(-e). <i>Slika prikazuje korak za vialo z zdravilom Imreplys.</i> Če uporabljate ampulo(-e) z vodo za injekcije, jo pred odprtjem očistite z alkoholno blazinico. Stekleno ampulo odprite v pokončnem položaju. Preverite, ali je iz vratu ampule odstranjena vsa tekočina. Če ni, nežno potresite vrh ampule, dokler tekočina ne steče nazaj v ampulo. Če je na ampuli pika, poskrbite, da je pika obrnjena stran od vas. Z gazo ali papirnato brisačo primite vrh ampule in zaščitite prste. Ampulo držite v eni roki, z drugo roko pa odlomite vrat ampule stran od sebe. Če uporabljate plastično ampulo, zavrtite vrh ampule, dokler se ne odstrani.	
Vsak zamašek vial očistite z novo alkoholno blazinico za vsako vialo. Pustite, da se viala posuši na zraku (ne pihajte nanjo).	

2. korak: Izvlecite vodo za injekcije v brizgo

Ponovite koraka 2 in 3 za vsako vialo Imreplys, ki je potrebna za vaš odmerek, kot vam je predpisal zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali drug zdravstveni delavec. Pripravite iglo in brizgo za odvzem vode za injekcije. Če uporabljate stekleno ampulo, uporabite filtrirno iglo. Če igla ni pritrjena na brizgo, jo pritrdite na brizgo, tako da je zaporka igle še vedno pritrjena. <u>Če uporabljate vialo z vodo za injekcije:</u> Povlecite zaporko igle naravnost in stran od telesa. Pazite, da se igla ničesar ne dotakne. Povlecite bat brizge nazaj, da v brizgo potegnete 1 ml zraka.	
Iglo vstavite naravnost navzdol v sredino gumijastega zamaška v viali z vodo za injekcije. Bat brizge potisnite navzdol, da potisnete ves zrak iz brizge v vialo. Prst držite na batu, da se zrak ne vrne v brizgo. Iglo držite v viali in obrnite vialo na glavo. Prepričajte se, da tekočina prekriva konico igle.	

Vialo držite obrnjeno na glavo in počasi povlecite bat brizge nazaj, dokler ni v telesu brizge 1 ml vode za injekcije, preden odstranite brizgo in iglo iz vial. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom nežno tapnite telo brizge, dokler se zračni mehurčki ne dvignejo do konca brizge z iglo. Bat nežno potisnite navzgor, da potisnete zračne mehurčke iz brizge. Po potrebi ponovite te korake, dokler ne dobite 1 ml vode za injekcije v brizgi brez zračnih mehurčkov.

Odstranite brizgo s pritrjeno iglo iz vial, zavržite vialo in pojdite na 3. korak.

Če uporabljate ampulo z vodo za injekcije: Zaporko filtrirne igle povlecite naravnost in proč od telesa. Pazite, da se igla ničesar ne dotakne.



Vstavite filtrirno iglo naravnost navzdol v ampulo z vodo za injekcije. Prepričajte se, da tekočina prekriva konico filtrirne igle. Počasi povlecite bat brizge nazaj, dokler ni v telesu brizge 1 ml vode za injekcije. Če so v brizgi zračni mehurčki, odstranite brizgo s pritrjeno filtrirno iglo iz ampule in jo usmerite navzgor. S prstom nežno tapnite telo brizge, dokler se zračni mehurčki ne dvignejo do konca igle brizge. Bat nežno potisnite navzgor, da potisnete zračne mehurčke iz brizge. Po potrebi ponovite te korake, dokler ne dobite 1 ml vode za injekcije v brizgi brez zračnih mehurčkov. Odstranite filtrirno iglo z brizge. Za naslednji korak pritrdite novo iglo (filter ni potreben). Zavržite ampulo in pojdite na 3. korak.



3. korak: Raztopite prašek zdravila Imreplis z vodo za injekcije, ki ste jo izvlekli v 2. koraku.

Vstavite iglo brizge, ki vsebuje vodo za injekcije, skozi sredino gumijastega zamaška na viali zdravila Imreplis.

Počasi potiskajte bat brizge navzdol, dokler ni vsa voda za injekcije iz brizge v viali zdravila Imreplis.

Brizgo in iglo povsem izvlecite iz vial zdravila Imreplis ter zavržite v vsebnik za odstranjevanje igle in brizge.



Vialo zdravila Imreplis držite pokonci na ravni površini in jo nežno krožno obračajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi in raztopina ni bistra in brezbarvna. Vialo ne stresajte. Po rekonstituciji jo shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C in uporabite v 24 urah. Ne shranjujte pri temperaturi nad 8 °C. Ne zamrzujte.

Ponovite koraka 2 in 3 za vsako vialo zdravila Imreplis, ki je potrebna za vaš odmerek, kot vam je predpisal zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali drug zdravstveni delavec.



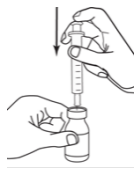
4. korak: Izvlecite raztopino zdravila Imreplis v brizgo

Preverite recept, da potrdite količino (ml) raztopine zdravila Imreplis, ki jo morate injicirati pod kožo.

Vialo(-e) raztopine zdravila Imreplis položite na ravno površino. Če je viala hladna, počakajte vsaj 30 minut, da se segreje na sobno temperaturo.

Zamašek(-ke) vial(-e) zdravila Imreplis očistite z novo alkoholno blazinico. Pustite, da se posuši na zraku.



Vzemite iglo in brizgo za odvzem raztopine zdravila Imreplys. Če igla ni pritrjena na brizgo, jo pritrdite na brizgo, tako da je zaporka igle še vedno pritrjena. Zaporko igle povlecite naravnost in stran od telesa, usmerjeno navzgor. Pazite, da se igla ničesar ne dotakne.	
Viala(-e) z raztopino zdravila Imreplys naj bo pokonci na ravni površini in iglo vstavite naravnost navzdol skozi sredino zamaška.	
Iglo pustite v viali in obrnite vialo na glavo (po potrebi). Prepričajte se, da raztopina zdravila Imreplys pokriva konico igle. Počasi povlecite bat brizge nazaj, da napolnite telo brizge do pravilne količine (ml), ki ustreza odmerku, navedenemu na receptu. Morda boste potrebovali več vial raztopine zdravila Imreplys.	
Iglo pustite v viali in preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom nežno tapnite telo brizge, dokler se zračni mehurčki ne dvignejo do vrha brizge. Bat nežno potisnite navzgor, da potisnete zračne mehurčke iz brizge. Konico igle držite v tekočini in bat povlecite nazaj do oznake na telesu brizge, ki ustreza vašemu odmerku (ml). Te korake ponovite po potrebi.	
Še enkrat preverite, ali imate v brizgi ustrezen odmerek. Pomembno je, da uporabite natančen odmerek, ki ga predpisuje zdravnik, farmacevt, medicinska sestra ali drug zdravstveni delavec. Igle NE odstranjajte iz vial. Vialo položite na stranski del, igla pa ostane v viali.	

5. korak: Izberite in pripravite mesto injiciranja

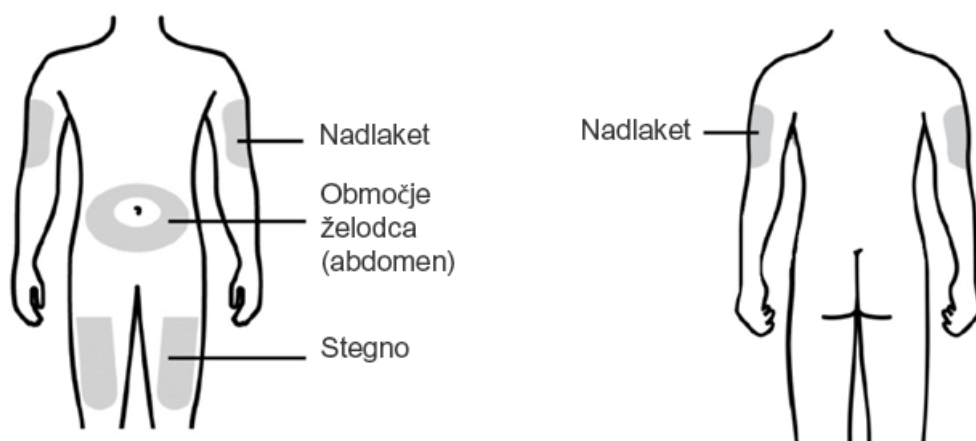
Z alkoholno blazinico očistite območje neposredno okoli mesta injiciranja, ki ga nameravate uporabiti. Pustite, da se koža posuši. Pred injiciranjem se tega območja **ne** dotikajte več.

Ne uporabljajte istega mesta injiciranja, kot ste ga uporabili pri prejšnjem injiciranju. **Izogibajte** se injiciranju v področja, kjer je koža opečena ali ranjena (razjedena), boleča, podpluta, rdeča ali trda. Izogibajte se injiciranju na območja z brazgotinami ali strijami.

Za injiciranje lahko uporabite katero koli od naslednjih mest:

- Stegno
- Območje trebuha razen 5 cm okoli popka
- Zunanji del nadlakti (samo če vam injekcijo daje nekdo drug)

Prednostno mesto dajanja za dojenčke in pediatrične bolnike je stegno.



6. korak: Injiciranje raztopine zdravila Imreplys pod kožo (subkutano)

Iz vial odstranite brizgo in iglo, ki vsebuje predpisani odmerek zdravila Imreplys.

Mesto injiciranja stisnite med palcem in kazalcem. Pazite, da se mesta injiciranja ne dotaknete. Med injiciranjem naj bo koža stisnjena.

Brizgo držite z drugo roko. Iglo vstavite v kožo pod kotom od 45 do 90 stopinj. Manj bo nelagodja ali bolečine, če boste hitreje vstavili iglo v stisnjeno kožo.

S počasnim in stalnim pritiskom potiskajte bat brizge, dokler ne injicirate celotne raztopine zdravila Imreplys.

Ko končate, nežno izvlecite iglo iz kože.

Če se pojavi kri, pokrijte mesto z bombažno vato ali gazo. Po potrebi čez vato ali gazo namestite obliž. Ne drgnite mesta injiciranja.

7. korak: Pravilno odlaganje

Naredite naslednje:

Ustrezno zavržite vse potrebščine, kot je opisano spodaj.

Po eni uporabi

- Brizgo z iglo takoj zavržite v vsebnik za odstranjevanje igel in brizg.
- Uporabljeni vialo zdravila Imreplys takoj zavržite v ustrezen vsebnik za odpadke.
- Prepričajte se, da so vsi drugi materiali zavrženi v ustrezne vsebnike.

Brizge, igle, viala zdravila Imreplys in vode za injekcije NIKOLI ne smete ponovno uporabiti.

Če nimate vsebnika za odstranjevanje igel ali brizge, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki je odporen proti vbodom in puščanju.

Pomembno: Iglo in vsebnik za odstranjevanje brizge vedno hranite zunaj dosega otrok.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH TER, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.