

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i punkt. 4.8.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imreplys 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 250 µg sargramostim*.
Efter rekonstitution indeholder hver ml 250 µg sargramostim.

*Sargramostim er en human granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) produceret ved rekombinant DNA-teknologi i et ekspressionssystem med gærceller (*S. cerevisiae*).

Alle hjælpestoffer er anført under punkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Lyofiliseret, hvidt til råhvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Imreplys er indiceret til behandling af patienter i alle aldre, som akut udsættes for myelosuppressive strålingsdoser med hæmatopoietisk subsyndrom af akut strålesyge (H-ARS).

Imreplys skal bruges i overensstemmelse med officielle anbefalinger vedrørende nødsituationer forbundet med strålingsfare/stråleuheld.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Imreplys skal startes så hurtigt som muligt hos voksne, unge, børn eller spædbørn, som akut har været udsat for myelosuppressive doser (mere end 2 gray [Gy]) stråling med mistanke om H-ARS baseret på kliniske tegn og symptomer eller bekræftet H-ARS baseret på laboratorieundersøgelser. Hvis det er muligt, skal der ved baseline indhentes en komplet blodtælling med differentialtælling.

Bedøm om muligt en patients absorberede strålingsdosis (dvs. niveauet af eksponering for stråling) baseret på oplysninger fra offentlige sundhedsmyndigheder, biodosimetri, hvis tilgængelig, eller kliniske karakteristika og laboratorieresultater såsom lymfocytdepleterende kinetik. Behandling bør ikke tilbageholdes ved mistanke om eller kendt H-ARS, selv hvis den absorberede strålingsdosis vurderes til at være lavere end 2 Gy.

Imreplys bør ikke udskydes, hvis en komplet blodtælling ikke er let tilgængelig, eller den absorberede strålingsdosis ikke kan estimeres.

Dosering

Imreplys skal administreres en gang dagligt som en subkutan injektion, og doseringen skal baseres på kropsvægt, som følger:

- 7 mikrogram/kg hos børn og unge, der vejer mere end 40 kg, og hos voksne
- 10 mikrogram/kg hos børn og unge, der vejer fra 15 kg til 40 kg
- 12 mikrogram/kg hos nyfødte, spædbørn eller børn, der vejer under 15 kg

Se *Behandlingsrespons* for vejledning vedrørende behandlingsvarigheden af Imreplys.

Dosisjustering

For bivirkninger af grad 3 eller 4 (se punkt. 4.8) skal Imreplys-dosen reduceres til 50 % eller afbrydes, indtil bivirkningen aftager, hvorefter den skal genoptages ved 50 % af dosen. Andre foranstaltninger til at håndtere bivirkningen bør iværksættes og fortsættes efter behov. Hvis en bivirkning af grad 3 eller 4 vedvarer eller kommer igen efter justering/genoptagelse af dosis, skal Imreplys seponeres permanent.

For bivirkninger af grad 1 eller 2 (se punkt. 4.8) skal sargramostim fortsættes med nøje overvågning af patienten og behandling af bivirkningen.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre ≥ 65 år.

Behandlingsrespons

Der skal indhentes en komplet blodtælling med differential ved baseline og derefter på hinanden følgende komplette blodtællinger ca. hver tredje dag (når det er muligt), indtil det absolutte neutrofilantal (ANC) forbliver større end $1.000/\text{mm}^3$ ved 3 på hinanden følgende komplette blodtællinger. Efter der første gang opnås et ANC på mere end $1.000/\text{mm}^3$, skal der indhentes komplette blodtællinger dagligt (når det er muligt) for at undgå unødvendig behandling og minimere nogen risiko for leukocytose (se punkt. 4.4). Start eller fortsættelse af administration af Imreplys bør ikke udskydes, hvis en komplet blodtælling ikke foreligger.

Administration af Imreplys bør fortsætte, indtil ANC forbliver over $1.000/\text{mm}^3$ ved 3 på hinanden følgende komplette blodtællinger eller overstiger $10.000/\text{mm}^3$ efter et stråleinduceret lavpunkt (nadir). Hvis der ikke foreligger komplette blodtællinger eller ved fravær af behandlingsrespons, kan Imreplys seponeres efter dosering i 23 dage i træk.

Administration

Imreplys skal injiceres subkutant i maven, låret eller overarmen.

Imreplys kan selvadministreres eller administreres af en omsorgsperson.

Imreplys skal rekonstitueres i 1 ml vand til injektionsvæsker. Indlægssedlen har instruktioner i klargøring og administration af det rekonstituerede Imreplys pulver i indlægssedlen, se punkt. 3, "Sådan skal du bruge Imreplys."

4.3 Kontraindikationer

Anamnese med alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, over for human GM-CSF eller produkter afledt af gær, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Imreplys kan anvendes sammen med anden understøttende behandling for H-ARS.

I betragtning af, at mekanismen for stråletoksicitet begynder på eksponeringstidspunktet, bør behandling med Imreplys starte så hurtigt som muligt efter eksponering for stråling. Der er dog ikke blevet udført effektstudier af sargramostim ved administration tidligere end 24 timer efter eksponering for myelosuppressive strålsdoser i en stor dyremodel af H-ARS induceret af helkropsbestråling.

Overfølsomhed og anafylaksi

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, er blevet indberettet for sargramostim. Behandling med sargramostim skal seponeres hos patienter, som har oplevet anafylaksi efter en tidligere dosis sargramostim.

Hæmodynamisk ødem, ekssudater og overhydrering

Ødem, kapillært lækagesyndrom og pleuraekssudat og/eller perikardieekssudat er blevet indberettet hos patienter efter administration af sargramostim ved hæmatologiske tilstande.

Hos patienter med eksisterende pleura- og perikardieekssudater kan administration af sargramostim forværre væskeretention. Væskeretention forbundet med eller forværret af sargramostim har været reversibel efter afbrydelse eller dosisreduktion af sargramostim med eller uden diuretisk behandling.

Imreplys bør anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende væskeretention, lungeinfiltrater eller kongestiv hjertesvigt. Kropsvægt og hydreringsstatus skal monitoreres omhyggeligt under administration af sargramostim.

Supraventrikulære arytmier

Supraventrikulær arythmi er blevet indberettet i ukontrollerede forsøg under administration af sargramostim ved hæmatologiske tilstande, især hos patienter med tidligere hjertearythmi. Disse arytmier har været reversible efter seponering af behandling. Imreplys skal bruges med forsigtighed hos patienter med forudeksisterende hjertesygdom. En læge eller andet sundhedspersonale bør konsulteres, hvis der observeres ny eller forværret arythmi.

Potentiel effekt på maligne celler

Sargramostim er en vækstfaktor, der stimulerer normale myeloide prækursorer. Muligheden for, at sargramostim kan fungere som en vækstfaktor for enhver tumortype, især myeloide maligniteter, kan dog ikke udelukkes. Patienter med forudeksisterende eller tidligere kræftsygdom skal behandles med Imreplys så hurtigt som muligt efter strålingseksponering på grund af eksponeringens livstruende natur og konsultere en onkolog så hurtigt som praktisk muligt.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der et potentiale for immunogenicitet.

Behandling med sargramostim hos personer, som ikke har været udsat for myelosuppressive strålingsdoser, kan inducere neutraliserende anti-lægemiddel-antistoffer, som kan være relateret til varigheden af eksponering for sargramostim.

Risiko for leukocytose

Leukocyttal $\geq 50.000/\text{mm}^3$ blev observeret hos patienter, der fik sargramostim for hæmatologiske tilstande. Efter seponering af behandling med sargramostim, forsvinder leukocytose inden for 3 til 7 dage. Hvis leukocyttallet overstiger $\geq 50.000/\text{mm}^3$ hos en given patient, skal Imreplys straks seponeres.

Begrænsninger af effektivitet

Effektiviteten af sargramostim kan være begrænset hos immunkompromitterede patienter og patienter med underliggende tilstande, der påvirker knoglemarvsv funktionen. Patienter med eksisterende knoglemarvssuppression, såsom patienter med hæmatologiske maligniteter, autoimmune sygdomme eller patienter, som gennemgår kemoterapi/strålebehandling, kan have en suboptimal respons på sargramostim på grund af reducerede progenitorcellereserver eller hæmmet hæmatopoiese. Derudover er der usikkerhed vedrørende effekten af sargramostim hos personer, der akut udsættes for højdosis stråling, der overstiger 7,3 Gy (se punkt. 5.1, ikke-klinisk effekt). Højdosis strålingseksponering kan forårsage irreversibelt knoglemarvssvigt, hvilket begrænser den potentielle fordel af Imreplys til at fremme hæmatopoietisk bedring.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der foreligger begrænsede data om lægemiddelinteraktioner. Patienter, der får både sargramostim og lægemidler, der inducerer leukocytose (f.eks. kortikosteroider, andre kolonistimulerende faktorer, litium), kan have en øget risiko for leukocytose (se punkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Akut eksponering for myelosuppressive strålingsdoser har i sig selv en toksisk virkning på fertilitet og embryo-/fetal udvikling. Dette bør overvejes ved klinisk vurdering af brugen af Imreplys hos kvinder, som er gravide og/eller ammer.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om anvendelse af sargramostim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se punkt. 5.3).

Imreplys kan anvendes til gravide kvinder med H-ARS, hvis det vurderes klinisk nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om sargramostim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Amning kan overvejes under behandling med Imreplys under hensyntagen til, at det nyfødte barn muligvis også vil behøve behandling.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om sargramostin og human fertilitet. Kaninforsøg har vist bivirkninger på hunnernes fertilitet (se punkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Imreplys påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved sargramostim blev evalueret ved brug af alle tilgængelige kilder, herunder kliniske forsøg med voksne og børn på tværs af forskellige indikationer, forsøg med raske frivillige forsøgspersoner og opfordrede og spontane rapporter samt hændelser rapporteret i litteraturen.

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger, der forekom under behandling med sargramostim, var:

- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi
- Hæmodynamisk ødem, ekssudater og overhydrering
- Supraventrikulære arytmier

De mest almindelige bivirkninger observeret hos patienter med hæmatologiske kræftsygdomme, som behandles med sargramostim ved intravenøs indgift er: feber (uden infektion; op til 95 %), diarré (op til 88 %), opkastning (op til 84 %), hudreaktioner (op til 77 %), udslæt (op til 70 %), asteni (op til 69 %), metaboliske laboratorieabnormaliteter (op til 58 %), utilpashed (op til 58 %), højt blodsukker (op til 49 %), mavesmerter (op til 38 %), vægttab (op til 37 %), lavt albumin (op til 36 %), pruritis (op til 23 %), blødning i mave-tarm-kanalen (op til 27 %), kuldegysninger (op til 25 %), pharyngitis (op til 23 %), knoglesmerter (op til 21 %), brystsmerte (op til 15 %), hypomagnesæmi (op til 15 %), blodstørning (op til 13 %), artralgi (ledsmerter; op til 11 %), angst (op til 11 %), blødning i øjet (op til 11 %). Hos nogle forsøgspersoner kan den underliggende sygdom have bidraget til forekomsten af disse bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabellen over bivirkninger er baseret på 5 kliniske forsøg med 182 patienter med hæmatologiske kræftsygdomme, hvor leukocyttallet påvirkes på samme måde som ved akut eksponering for myelosuppressive doser stråling. I disse forsøg blev sargramostim indgivet intravenøst.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategorier. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger indberettet hos voksne og børn med hæmatologiske kræftsygdomme behandlet med intravenøs sargramostim i kontrollerede kliniske forsøg

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Nervesystemet	Angst				
Øjne	Blødning i øjet				
Vaskulære sygdomme		Kardilatation			
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngitis				
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter				
	Diarré				
	Blødning i mave-tarm-kanalen				
	Blodstørning				

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
	Opkastning				
Hud og subkutane væv	Pruritis				
	Udslæt				
	Hudreaktioner				
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter				
	Artralgi				
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni				
	Brystsmerter				
	Kuldegysninger				
	Feber (ingen infektion)				
	Svimmelhed				
	Vægttab				
Undersøgelser	Høj glukose				
	Lavt albumin				
	Hypomagnesiæmi				
	Abnormaliteter i metaboliske funktionstest, ikke andetsteds specificeret				

Pædiatrisk population

I alt 332 pædiatriske forsøgspersoner blev behandlet med intravenøs sargramostim i 15 kliniske forsøg vedrørende hæmatologiske tilstande, præmature spædbørn og Crohns sygdom, hvoraf 5 var kontrollerede, 190 patienter var 0-1 måned, 6 patienter var >1 måned til <2 år, 1 patient var <1 år (ikke på anden vis specificeret), 86 patienter var 2 til <12 år, og 49 patienter var 12 til <18 år. Den overordnede sikkerhedsprofil svarede til den, der blev set hos voksne.

Bivirkninger indberettet ved subkutan administration af sargramostim

Yderligere bivirkninger er blevet observeret i kliniske forsøg med raske voksne frivillige og børn med Crohns sygdom, hvor størstedelen af patienterne fik sargramostim via subkutan administration. Ud fra disse forsøg omfatter bivirkninger foruden dem, som er anført i tabel 1, reaktioner på injektionsstedet (op til 91 %), hovedpine (op til 50 %) rygsmerter (op til 47 %), kvalme (op til 23 %), mavekramper (op til 17 %), dyspnø (op til 12 %) og generelle kropssmerter (op til 13 %).

Opfordrede og spontane hændelser rapporteret i litteraturen hos patienter behandlet med sargramostim (på tværs af forskellige administrationsveje)

De mest almindelige bivirkninger hos voksne var feber, reaktion på injektionsstedet, dyspnø, kvalme, brystsmerter, opkastning, diarré, kuldegysninger, udslæt, hypotension, mavesmerter, febril neutropeni, sepsis, lungebetændelse, svimmelhed og synkope.

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, hæmodynamisk ødem, ekssudater og overhydrering samt supraventrikulære arytmier er blevet rapporteret ved anvendelse af sargramostim til forskellige helbredstilstande.

Der ses ingen overordnede forskelle i sikkerhedsprofilen mellem rapporter fra voksne og pædiatriske populationer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser op til 100 µg/kg/dag (4.000 µg/m²/dag eller ca. 16 gange den anbefalede dosis) blev indgivet til 4 patienter med solide tumorer i et ukontrolleret fase 1-forsøg ved kontinuerlig intravenøs infusion i 7 til 18 dage. Der blev observeret stigninger i leukocyttallet op til 200.000 celler/mm³. Dyspnø, utilpashed, kvalme, feber, udslæt, takykardi, luftvejslidelse, trombocytopeni, hovedpine og kuldegysninger blev indberettet og var reversible efter seponering af sargramostim.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen med Imreplys seponeres, og patienten monitoreres for stigning i leukocyttallet samt luftvejssymptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA09

Virkningsmekanisme

Sargramostim er en rekombinant human GM-CSF. Bindingen til GM-CSF-receptorer, der udtrykkes på overfladen af målceller (hæmatopoietiske progenitorer og modne immunceller), indleder en intracellulær signaleringskaskade, som inducerer celleresponserne (dvs. celledeling, cellemodning, celleaktivering). GM-CSF er en multilinje-faktor, og ud over dosisafhængige virkninger på den myelomonocytiske cellelinje kan den fremme proliferation og modning af megakaryocytiske og erythroide progenitorer.

Ikke-klinisk effekt

Der kunne ikke udføres effektforsøg med sargramostim for H-ARS-indikationen hos mennesker, da udførelsen af sådanne forsøg er i strid med almindeligt accepterede hovedprincipper for medicinsk etik og forsøg i feltet, da utilsigtet eller bevidst eksponering for livstruende doser af ioniserende stråling ikke er mulig. Derfor blev 3 tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg (dvs. randomiserede, blindede, placebokontrollerede) udført i en velkarakteriseret rhesusabe-model af H-ARS induceret af helkropsbestråling.

I disse forsøg blev der givet minimal støttende behandling, idet de efterlignede det begrænsede ressourcemiljø efter en strålings- og/eller kernekraftkatastrofe med mange omkomne. Der blev ikke leveret helblod, blodprodukter eller individuelt tilpassede antibiotika.

I alle forsøgene fik rhesusaber 7 µg/kg som en enkelt daglig subkutan injektion, som er den kliniske anbefalede dosis for voksne, som har været eksponeret for myelosuppressive strålingsdoser (se punkt. 4.2).

Den primære evidens for effekten af sargramostim er opsummeret i nedenstående tabeller.

Tabel 2: Randomiseret, blindet, placebokontrolleret forsøg med rhesusaber (forsøg 1)

Design	Randomiseret, blindet, placebokontrolleret effektforsøg udført hos rhesusaber
Antal dyr	108 ikke-menneskelige primater (NHP, 54 handyr, 54 hundyr). Dyr eksponeret for 6,55 Gy (36 handyr: 36 hundyr) eller 7,13 Gy (18 handyr: 18 hundyr)
Randomisering	NHP'er randomiseret til at modtage sargramostim (7 µg/kg/dag) eller placebo (vand til injektionsvæsker). Behandlingen begyndte 48 ± 1 time efter helkropsbestråling og fortsatte dagligt indtil ANC ≥ 1.000 celler/ μ l i 3 dage i træk eller ANC ≥ 10.000 celler/ μ l
Strålingsdosis	6,55 og 7,13 Gy
Resultater	
Primært endepunkt	60-dages overlevelse efter bestråling
Resultater for primære endepunkter (6,55 Gy helkropsbestråling)	Sargramostim øgede signifikant 60-dages overlevelse: 28/36 (77,8 %) overlevede sammenlignet med 15/36 (41,7 %) i kontrolgruppen (p=0,0018, Fishers eksakte test, ensidet)
Resultater for primært endepunkt (7,13 Gy helkropsbestråling)	Sargramostim forbedrede 60-dages overlevelse: 11/18 (61,1 %) overlevede sammenlignet med 3/18 (16,7 %) i kontrolgruppen (p=0,0076, Fishers eksakte test, ensidet)
Resultater for sekundære endepunkter	Sargramostim forbedrede raterne af gendannelse af leukocytter, neutrofiler og trombocytter ved begge strålingsdoser (6,55 og 7,13 Gy). Der blev desuden bemærket desuden en reduktion i forekomsten af bakterieinfektioner.
Gennemsnitsvarighed af eksponering for Imreplay	17,6 dage (interval 12 til 23) [6,55 Gy-gruppe] 16,8 dage (interval 12 til 23*) [7,13 Gy-gruppe]

Forkortelser: ANC: absolut neutrofilantal; NHP: ikke-menneskelig primat; TBI: helkropsbestråling

*Tabel 32 i forsøgsrapporten angiver varigheden som 12 til 24, men der blev sprunget 1 dag over på dag 16 for det dyr, der fik behandlingsdage 2-25.

Tabel 3: Tid til gendannelse for neutrofiler (ANC) og trombocytter samt forekomst af infektion hos rhesusaber (forsøg 1)

Forsøg 1	Dosis af helkropsbestr åling	Sargramo stim (N=36)	Vehikel- kontrol (N=36)	Statistisk signifikans (log-rank-test)
Tid til bedring (dage), mediandage (95 % CI)				
ANC ≥500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p<0,0001
ANC ≥1.000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p<0,0001
Trombocytal ≥20.000/μl		16 (IE, IE)	18 (18, IE)	p=0,0008
ANC ≥500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0,2076
ANC ≥1.000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0,0206
Trombocytal ≥20.000/μl		16 (15, 17)	20 (17, IE)	p=0,0002
Forekomst af infektion				
% forekomst af bakterieinfektioner (95% CI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p<0,0001
% forekomst af positiv bloddvrkning	6,55 Gy	18 %	45 %	Ikke relevant

Forkortelser: ANC: absolut neutrofilantal; CI: konfidensinterval; IE: ikke estimeret

Tabel 4: Randomiseret, placebokontrolleret effektforsøg i rhesusabe-modellen af H-ARS induceret af helkropsbestråling (forsøg 2)

Design	Effektforsøg, specifikt overlevelsesfordelen og den forsinkede respons (forventet respons mht. gendannelse af hæmatopoietiske celler) af sargramostim 60 dage efter dødelig helkropsbestråling ved LD50/60-dosen med minimal understøttende behandling (antibiotika og væsker) hos rhesusabe
Antal dyr	105 NHP-handyr randomiseret til 3 grupper (n=35 pr. gruppe)
Behandling	Dagligt indtil ANC-tælling ≥ 1.000 celler/ μ l
Strålingsdosis	6,80 Gy helkropsbestråling
Primært endepunkt	60-dages overlevelse
Resultater	
60-dages overlevelse 24 timer 48 timer	Antal NHP'er behandlet med sargramostim, som overlevede 17 ud af 35 (49 %) (p=0,11, log-rank-test) 21 ud af 35 (60 %) (p=0,03, log-rank-test)
60-dages overlevelse kontrol	Antal kontrol NHP'er, som overlevede 10 ud af 34 (29 %)
Gennemsnitsvarighed af eksponering for Imreplys	18 dage eller indtil ANC steg til over 1.000 celler/ μ l

Forkortelser: ANC: absolut neutrofilantal; LD: dødelig dosis; NHP: ikke-menneskelig primat; TBI: helkropsbestråling

Tabel 5 opsummerer de tilstrækkelige og velkontrollerede (AWC) effektforsøg og konfirmatoriske effektforsøg hos ikke-menneskelige primater (NHP).

Tabel 5: Randomiseret, placebokontrolleret effektforsøg i rhesusabe-modellen af H-ARS induceret af helkropsbestråling (forsøg 3)

Design	Randomiseret, placebokontrolleret effektforsøg i NHP-modellen af H-ARS induceret af helkropsbestråling
Antal dyr	308 NHP'er (154 handyr: 154 hundyr)
Behandling	Dagligt med start 48, 72, 96 eller 120 timer efter bestråling, indtil ANC returnerede til $\geq 1.000/\mu$ l i 3 dage i træk. Behandlingen blev stoppet, hvis ANC var $\geq 10.000/\mu$ l
Strålingsdosis	7,13 Gy helkropsbestråling
Hovedformål	At evaluere effekten af sargramostim (7 μ g/kg/dag) versus placebo ved start 48, 72, 96 eller 120 timer efter helkropsbestråling hos NHP'er, der blev eksponeret for 7,13 Gy helkropsbestråling
Primært endepunkt	60-dages overlevelse
Sekundære formål	At vurdere effekt på hæmatologiske parametre og forekomst af infektion
Resultater	
60-dages overlevelse 48 timer 72 timer 96 timer 120 timer	Antal overlevende NHP'er behandlet med sargramostim 30 af 44 (68 %) 33 af 44 (75 %) 30 af 44 (68 %) 37 af 44 (84 %)
60-dages overlevelse Kontrol	Antal kontrol NHP'er, som overlevede 38 af 44 (86 %)
Gennemsnitsvarighed af eksponering for Imreplys	Ca. 16 dage indtil ANC ≥ 1.000 celler/ μ l i 3 dage i træk eller ANC ≥ 10.000 celler/ μ l

* Overlevelsesresultaterne efter 60 dage er ikke blevet statistisk kontrolleret for multiplicitet. Som følge heraf er evidensens styrke begrænset, og fundene skal tolkes med forsigtighed.

Forkortelser: ANC: absolut neutrofil; NHP: ikke-menneskelig primat; TBI: helkropsbestråling

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet med sargramostim. Der blev ikke observeret anti-lægemiddel antistoffer hos rhesusaber, der blev udsat for stråling under 2 Gy og behandlet med 7 µg/kg/dag sargramostim via subkutan injektion i 14 dage. Det forventes, at virkningen af stråling forringer menneskekroppens evne til at udvikle antistoffer mod lægemidlet.

Ingen kliniske sikkerhedssignaler er blevet forbundet med anti-lægemiddel eller neutraliserende anti-lægemiddel antistoffer hos patienter uden myelosuppression til dags dato.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Imreplis i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se punkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”.

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed, af videnskabelige årsager og af etiske grunde ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af sargramostim er ikke tilgængelig hos patienter, der udsættes akut for myelosuppressive strålingsdoser.

Modellering og simulering af de farmakokinetiske data for raske voksne mennesker indikerer, at eksponeringen for sargramostim C_{max} og arealet under kurven (AUC) ved en dosis på 7 µg/kg hos raske voksne forventes at overstige eksponeringen for sargramostim C_{max} (97,6 % af patienterne) og AUC (100 % af patienterne) ved den samme dosis på 7 µg/kg hos rhesusaber.

Farmakokinetikken af sargramostim hos raske pædiatriske patienter blev vurderet ved at skalere den voksne populations farmakokinetiske model til den pædiatriske population. Middelværdierne for AUC₀₋₂₄ forudsagt ifølge modellen ved doser på 7, 10 og 12 µg/kg sargramostim hos pædiatriske patienter, der vejer mere end 40 kg (~unge), 15 til 40 kg (~små børn) og 0 til under 15 kg (~nyfødte børn til småbørn), svarede til AUC-værdierne hos voksne efter en dosis på 7 µg/kg.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af data for lyofiliseret sargramostim var middelværdien for C_{max} efter en subkutan dosis på 7 µg/kg (svarende til en dosis på 250 µg/m² hos en person, som vejer 70 kg med et legemsoverflade på 1,96 m²) 3,03 ng/ml og middelværdien for AUC₀₋₂₄ var 21,3 ng•t/ml. Sargramostim ophober sig ikke efter gentagen subkutan dosering, og steady state-tilstand opnås efter en enkelt subkutan dosis.

Absorption

Efter subkutan administration blev sargramostim detekteret i serum tidligt (15 min.) og nåede maksimale serumkoncentrationer efter mellem 2,5 og 4 t.

En mere end dosisproportional stigning i AUC blev observeret efter en enkelt subkutan administration

af sargramostim på tværs af doseringsområdet på 2 til 8 µg/kg hos raske mandlige forsøgspersoner.

Fordeling

I et forsøg fik raske forsøgspersoner 250 µg sargramostim indgivet ved intravenøs infusion over 2 timer. Det observerede fordelingsvolumen (V_z) efter intravenøs administration var 14 l.

Biotransformation

Der blev ikke udført specifikke metaboliske undersøgelser, da sargramostim er et protein og forventes at nedbrydes til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

Når sargramostim blev indgivet subkutant til raske voksne frivillige, havde det en terminal eliminationshalveringstid på 1,4 t. Den observerede clearance fra hele kroppen/subkutan biotilgængelighed (CL/F) var 23,9 l/t.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologi

I en toksicitetsundersøgelse med gentagen dosering blev sargramostim indgivet subkutant dagligt til makakaber ved doser på 20 og 200 µg/kg/dag i 30 dage. Det lymfo-hæmatopoietiske system blev identificeret som det primære mål for toksicitet: en stigning i leukocytter og trombocytter samt miltinflammation og infiltration af lymfeceller blev observeret ved ≥ 20 µg/kg/dag.

Moderat til moderat svær knoglemarvs-myeloid hyperplasi og mononukleære celleinfiltrater i hjertet og andre organer observeredes ved doser på 200 µg/kg/dag ved aflivning, og moderat til moderat svær tymisk atrofi observeredes ved doser på 200 µg/kg/dag både hos terminale og ikke-terminale dyr. Alle fund blev betragtet som relateret til farmakologien af sargramostim og er derfor potentielt klinisk relevante. Størstedelen af fundene blev imidlertid observeret ved en dosis, der er ca. 17 til 29 gange større end den kliniske eksponering ved de anbefalede doser til mennesker (7 til 12 µg/kg/dag) baseret på skalering af kropsvægt.

Et lignende toksicitetsmønster, men ved en lavere dosis (20 µg/kg/dag) blev observeret i en 42-dages toksicitetsundersøgelse med gentagen dosis, hvor makakaber fik indgivet subkutane doser på 20, 63 og 200 µg/kg/dag af en sargramostin-formulering, der indeholder ethylen-diamin-tetra-eddikesyre (EDTA), som er forskellig fra Imreplys. I denne undersøgelse var den systemiske eksponering (AUC) ved 20 µg/kg/dag ca. 2 gange større end den kliniske eksponering ved de anbefalede doser til mennesker (7 til 12 µg/kg/dag).

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Alle undersøgelser af reproduktionstoksicitet blev udført med en sargramostin-formulering, der indeholder EDTA, som er forskellig fra Imreplys.

I et forsøg vedrørende fertilitet og tidlig fosterudvikling blev sargramostim indgivet subkutant til kaniner ved doser på 25, 70 og 200 µg/kg/dag fra 6 dage før kunstig befrugtning og til og med drægtighedsdag (GD) 7. Maternel toksicitet var tydelig ved ≥ 70 µg/kg/dag. En reduktion i implantationssteder og en stigning i tab før implantation samt reduktion i levedygtige embryoner blev observeret ved 200 µg/kg/dag. AUC ved niveauet uden observerede bivirkninger (NOAEL) for reproduktions- og tidlig embryonal udviklingstoksicitet hos hunner på 70 µg/kg/dag var indledningsvist (ved starten af doseringsperioden) ca. 7,2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis for voksne (7 µg/kg/dag).

I det embryo-føtal udviklingsforsøg fik drægtige kaniner indgivet subkutane doser af sargramostim i perioden GD6 til GD19 eller GD19 til GD28 ved 25, 70 og 200 µg/kg/dag. Maternel toksicitet var tydelig ved ≥ 25 µg/kg/dag. En stigning i sene resorptioner og reduceret fostervægt blev observeret ved ≥ 70 µg/kg/dag. En stigning i spontane aborter og tab efter implantation, et fald i levedygtige fostre og en reduceret vægt af drægtig uterus og placenta var tydelig ved 200 µg/kg/dag. AUC ved NOEL for embryo-føtal toksicitet på 25 µg/kg/dag var indledningsvist (ved starten af doseringsperioden) ca. 2,9 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis for voksne (7 µg/kg/dag).

I det præ- og postnatale udviklingsforsøg fik kaniner indgivet s.c. doser sargramostim fra GD6 til GD19, GD19 indtil fødslen eller laktationsdag (LD)1 til LD14 ved doser på 25, 70 og 200 µg/kg/dag. Maternel toksicitet observeredes ved ≥ 25 µg/kg/dag. Ved doser ≥ 25 µg/kg/dag observeredes et fald i overlevelsen af afkom efter fødslen, når kaniner blev doseret under amning. Den høje dosis på 200 µg/kg medførte en reduceret kropsvægt hos unger, når kaniner blev doseret under amning og fra GD19 til fødslen. Behandling fra GD6-GD19 og fra GD19-fødslen ved en dosis på 200 µg/kg/dag resulterede i spontane aborter, mens der efter behandling med 200 µg/kg/dag fra GD6-GD19 blev observeret tab af hele kuld, tidlige resorptioner, færre kuld født og en reduceret størrelse af levende kuld ved fødsel. Der er ingen NOEL for neonatal toksicitet. AUC for dosen på 25 µg/kg/dag var indledningsvist (ved starten af doseringsperioden) ca. 2,6 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis for voksne (7 µg/kg/dag).

Ved slutningen af doseringsperioderne faldt de systemiske eksponeringer på grund af produktionen af anti-sargramostim-antistoffer, der nåede 1 gang, 0,2 gange og 0,2 gange den kliniske eksponering i henholdsvis forsøgene vedrørende fertilitet og tidlig fosterudvikling, embryo-føtal udvikling, og præ- og postnatal udvikling.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Der er ikke udført forsøg til evaluering af det mutagene og cancerogene potentiale af sargramostim.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Saccharose
Trometamol
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Yderligere oplysninger:

- Hvis uåbnede hætteglas når temperaturer op til 25 °C, er de holdbare i op til 1 år, når de beskyttes mod lys.
- Hvis uåbnede hætteglas når temperaturer op til 40 °C, er de holdbare i op til 1 måned, når de beskyttes mod lys.
- Udsæt ikke for mere end 1 Gy ioniserende stråling. Hvis uåbnede hætteglas udsættes for op til 1 Gy ioniserende stråling, er de stabile i op til 2 uger ved temperaturer på op til 40 °C, når de beskyttes mod lys.

Efter rekonstitution

Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker (ikke pakket sammen med Imreplys) er der blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold før brug, og disse vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitutionen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningsstørrelse på fem 8 ml (klart Type I-glas) hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Må ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Irland.
D02NT28
Tlf.: +353.1264.1754
E-mail: info@partnertx.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/25/1924/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER
EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL
LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere effekten og sikkerheden af sargramostim ved behandling af akut eksponering for myelosuppressive strålingsdoser med hæmatopoietisk subsyndrom af akut strålesyge (H-ARS), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af PTX-01-001-studiet, en retrospektiv observationsundersøgelse til evaluering af effekten og sikkerheden af sargramostim hos personer, der udsættes for myelosuppressive strålingsdoser efter en ioniserende strålingshændelse i henhold til den godkendte protokol.	Protokolindsendelse: 30. juni 2025 Tidsfrist: Endelige forsøgsresultater inden for 6 måneder efter brugen af produktet i en hændelse.
For at sikre tilstrækkelig overvågning af sargramostim i behandling af akut eksponering for myelosuppressive strålingsdoser med hæmatopoietisk subsyndrom af akut strålesyge (H-ARS), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende årlige opdateringer om sikkerheden og effekten af sargramostim.	Protokolindsendelse: Ikke relevant Tidsfrist: skal indsendes som del af den årlige revurdering

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imreplys 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
sargramostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder sargramostim 250 µg
Efter rekonstitution indeholder hver ml 250 µg sargramostim.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder mannitol (E421), saccharose, trometamol og saltsyre. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/25/1924/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imreplys 250 µg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Imreplys 250 mikrogram pulver til injektionsvæske
sargramostim
S.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Imreplys 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning sargramostim

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imreplys
3. Sådan skal du bruge Imreplys
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Imreplys indeholder det aktive stof sargramostim, som svarer til et naturligt protein i kroppen kaldet granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF). GM-CSF hjælper knoglemarven med at producere hvide blodlegemer og blodplader, som er afgørende for at bekæmpe infektioner og hele skader. Dette lægemiddel anvendes til at behandle voksne og børn fra fødslen, som pludselig udsættes for høje mængder stråling. Denne tilstand kaldes: Hæmatopoietisk subsyndrom af akut strålesyge (H-ARS). Stråling kan kraftigt reducere antallet af hvide blodlegemer (hvilket øger infektionsrisiko), blodplader (hvilket fører til blødning) og røde blodlegemer, hvilket forårsager anæmi og potentiel organskade.

Sargramostim har også vist sig at forbedre antallet af blodlegemer hos patienter med visse blodkræftsygdomme, som gennemgår kemoterapi eller efter knoglemarvstransplantation. Ligesom kræftpatienter vil personer, der har været udsat for stråling og udvikler H-ARS, have et svækket immunforsvar og et reduceret antal blodlegemer.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imreplys

Brug ikke Imreplys

- hvis du er allergisk over for sargramostim eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion, herunder anafylaksi, over for human GM-CSF (sargramostim) eller andre produkter, der er fremstillet af gærceller.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet, før du bruger Imreplys.

En generaliseret allergi er en usædvanlig, men alvorlig reaktion på Imreplys. Dette kan omfatte udslæt over hele kroppen, nældefeber, vejrtrækningsbesvær, en hurtig puls, svedtendens og en følelse af at skulle besvime. I alvorlige tilfælde kan en generaliseret allergi være livstruende. Hvis du mener, at du har en generaliseret allergi over for Imreplys, skal du stoppe med at tage Imreplys og straks kontakte en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet.

Eksposering for akut eller pludselig højdosis stråling kan være en livstruende tilstand. Den mulige fordel ved Imreplys med hensyn til at reducere livsfaren forbundet med udsættelse for højdosis stråling bør overvejes sammenlignet med mulige risici ved at tage lægemidlet.

Nogle bivirkninger ved Imreplys kan også være symptomer på strålingseksponering eller andre behandlinger, som du har fået. Kontakt straks lægen, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet, hvis du efter at have taget Imreplys:

- får feber over 38 °C
- bemærker tegn på infektion, herunder kuldegysninger, ondt i halsen eller tilstopning (såsom en tilstoppet næse)
- har vejrtrækningsbesvær, eller du udvikler hvesende vejrtrækning, besvimelse, omfattende hududslæt, nældefeber, eller du føler, at du har en allergisk reaktion
- oplever pludselig vægtforøgelse eller andre tegn på væskeophobning, såsom hævede ben eller fødder
- får brystmerter, ubehag i brystet eller en hurtig eller uregelmæssig puls

Hvis du er bekymret om andre bivirkninger eller symptomer, som du får, skal du kontakte en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet.

Under behandling med sargramostim skal en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet, hvor det er muligt, overvåge dine blodtællinger. Som følge af testning kan din dosis Imreplys justeres, eller din behandling med Imreplys kan stoppes.

Hvis du har kræft, og især hvis du på nuværende tidspunkt behandles for kræft, skal du kontakte din kræftlæge så hurtigt som muligt efter eksponering for stråling, uanset om du har startet Imreplys eller ej.

Brug af andre lægemidler sammen med Imreplys

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil overveje fordelene og risiciene ved at bruge Imreplys for dig og dit barn.

Det vides ikke, om sargramostim vil skade dit ufødte barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke indberettet nogen indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, mens man tager Imreplys.

3. Sådan skal du bruge Imreplys

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets, sygeplejerskens eller andet sundhedspersonales anvisning. Er du i tvivl, så spørg dem.

Indgift af Imreplys skal ske **så hurtigt som muligt** efter eksponering for akutte høje strålingsdoser.

Den anbefalede dosis Imreplys, der skal injiceres under huden (subkutan injektion), er vist nedenfor.

- 7 mikrogram/kg hos børn og unge, der vejer mere end 40 kg, og hos voksne
- 10 mikrogram/kg hos børn og unge, der vejer fra 15 kg til 40 kg
- 12 mikrogram/kg hos nyfødte, spædbørn eller børn, der vejer under 15 kg

Din læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet vil fortælle dig, hvor meget du skal injicere til dig selv eller dit barn.

Din læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet vil fortælle dig, hvor længe du eller dit barn skal behandles med Imreplys, før antallet af blodlegemer er tilstrækkeligt forbedret, som bestemt ved blodprøver. Hvis det ikke er muligt at tage blodprøver for at bestemme antallet af blodlegemer, kan Imreplys stoppes efter 23 dage med dosering i træk.

Individuel patientdosis (µg)	Individuel patientdosis (µg) = vægt (kg) × dosis i µg/kg • Faktisk kropsvægt ved påbegyndelse af behandling skal altid bruges ved beregning af startdosen. • Divider det samlede antal mikrogram med 250 µg/ml for at bestemme det nødvendige antal ml.
Eksempel på voksen eller barn eller teenager >40 kg (80 kg kropsvægt)	Individuel patientdosis (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Der skal bruges 560 µg Imreplys, dvs. 2 fulde hætteglas med Imreplys og et delvist tredje hætteglas (det resterende lægemiddel i det tredje hætteglas skal kasseres). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Der kan derfor være behov for en 3 ml sprøjte.
Eksempel på barn eller ung, som vejer 15-40 kg (20 kg kropsvægt)	Individuel patientdosis (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Der skal bruges 200 µg Imreplys, dvs. 1 delvist hætteglas Imreplys (det resterende lægemiddel i hætteglasset skal kasseres). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Der kan derfor være behov for en 1 ml sprøjte.
Eksempel på nyfødt, spædbarn eller barn <15 kg (5 kg kropsvægt)	Individuel patientdosis (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Der skal bruges 60 µg Imreplys, dvs. 1 delvist hætteglas Imreplys (det resterende lægemiddel i hætteglasset skal kasseres). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Der kan derfor være behov for en 1 ml sprøjte.
Din dosis	Individuel patientdosis (µg) = ____ kg × µg/kg = ____ µg ____ µg Imreplys vil være nødvendig (____ fulde hætteglas og [1 eller intet] delvist hætteglas [bortskaf eventuelt resterende lægemiddel, hvis et delvist hætteglas er påkrævet]). $\text{____ } \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{____ ml}$. Det kan derfor være nødvendigt med en ____ ml sprøjte.

Hvis du injicerer for meget Imreplys

Kontakt en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet så hurtigt som praktisk muligt. Sundhedspersonalet vil muligvis overvåge dig.

Hvis du har glemt en dosis Imreplys

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle patienter, der tager sargramostim, kan opleve uønskede bivirkninger, hvoraf de fleste er milde til moderate og ikke alvorlige.

Den mest alvorlige bivirkning er en alvorlig allergisk reaktion (herunder anafylaksi). Hvis dette sker for dig, skal du stoppe med at tage Imreplys og straks kontakte en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet.

Andre vigtige bivirkninger er høj feber (over 38 °C), tegn på en infektion (såsom kuldegysninger, ondt i halsen, tilstoppet næse, løbende næse), vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning, besvimelse, omfattende hududslæt eller nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion, pludselig vægtøgning, hævede ben eller fødder eller andre tegn på væskeophobning, brystsmerte, ubehag i brystet eller hurtig eller uregelmæssig puls. Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, skal du straks kontakte en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller sundhedspersonalet.

Meget almindelige bivirkninger (dem, der forekom hos mindst 1 ud af 10 patienter):

Diarré, opkastning, følelse af at have influenza, træthed- eller svaghedsfølelse, muskelsmerter, unormale blodprøveresultater, hovedpine, rygsmerter, vægttab, mavesmerter, blødning i mave-tarm-systemet, knoglesmerter, maveproblemer, opkastning af blod, ledsmerter, generelle kropssmerter, smerter i halsen, anspændthed eller angst, og blødning i øjet.

Du kan også få mild feber (mindre end 38 °C) ca. 1 til 4 timer efter en injektion, eller du kan få hævelse, rødme og/eller ubehag der, hvor Imreplys blev injiceret. Huden kan blive rød, smertefuld eller hævet. Dette kan være tegn på en reaktion på injektionsstedet. Dette vil normalt ikke kræve, at du holder op med at tage sargramostim. Hvis der forekommer en reaktion på injektionsstedet, skal du kontakte en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale. Følgende trin kan tages for at forhindre yderligere reaktioner på injektionsstedet:

- Mindst 30 minutter før du planlægger at injicere, skal du tage hætteglassene med Imreplys og vand til injektionsvæsker ud af køleskabet og lade dem få stuetemperatur, før du injicerer
- Brug et nyt injektionssted, hver gang du injicerer
- Undgå at gnide på huden før eller efter injektion

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

Udvidelse af blodkar

Hvis du er bekymret over disse eller andre bivirkninger, skal du kontakte en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, herunder dem, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den originale ydre karton for at beskytte mod lys.

Særlige forholdsregler:

- Hvis uåbnede hætteglas når temperaturer op til 25 °C, er de holdbare i op til 1 år, når de beskyttes mod lys.
- Hvis uåbnede hætteglas når temperaturer op til 40 °C, er de holdbare i op til 1 måned, når de beskyttes mod lys.
- Udsæt ikke for mere end 1 Gy ioniserende stråling. Hvis uåbnede hætteglas udsættes for op til 1 Gy ioniserende stråling, er de stabile i op til 2 uger ved temperaturer på op til 40 °C, når de beskyttes mod lys.

Hvis du ikke har nedkøling, kan du opbevare det forseglede produkt ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C) i op til et år. Forseglede hætteglas med Imreplys, der har været udsat for temperaturer over 25 °C og ikke over 40 °C, kan opbevares i en måned.

Efter fortynding med vand til injektionsvæsker kan Imreplys opløsningen opbevares i køleskabet (2 °C – 8 °C) i op til 24 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imreplys indeholder

- Aktivt stof: sargramostim. Hvert hætteglas indeholder 250 µg sargramostim. Efter rekonstitution indeholder hver 1 ml 250 µg sargramostim.
- Øvrige hjælpestoffer: mannitol (E421), saccharose, trometamol og saltsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Imreplys pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske) er et hvidt frysetørret pulver, der leveres i en æske, der indeholder fem 250 µg enkelt dosis hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Sådan klargøres og injiceres Imreplys

Imreplys vil blive injiceret under huden (subkutan injektion). Din læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale vil fortælle dig, hvor meget (hvor mange ml), der skal injiceres.

Følg alle anvisninger fra din læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale. Du må ikke ændre din dosis eller stoppe Imreplys, medmindre en læge, apotekspersonale, sygeplejerske eller andet sundhedspersonale beder dig om at gøre det.

Hætteglas med Imreplys er kun til engangsbrug.

Der kan være behov for mere end ét hætteglas med Imreplys for hver dosis afhængigt af patientens vægt. Hvis en voksen patients vægt f.eks. er 80 kg, skal der bruges tre hætteglas med Imreplys, og til hvert hætteglas skal der bruges vand til injektionsvæsker til at opløse lægemidlet.

Nedenfor er en liste over ting, der skal bruges, som **ikke er inkluderet** i pakken med Imreplys, men som er afgørende for korrekt administration:

- Vand til injektionsvæsker i et hætteglas eller en ampul (dette er en særlig type vand, som fremstilles specifikt til brug til klargøring af medicin til injektioner).
- Engangssprøjte og kanyler med dosisangivelser til at tilføje vand til injektionsvæsker for at opløse Imreplys i hætteglasset. Der skal bruges en filterkanyler, hvis der anvendes en glasampul med vand til injektionsvæsker.
- Engangssprøjte og kanyler med dosisangivelser til injektion af Imreplys-dosen efter den er blevet opløst i vandet til injektionsvæsker. Bemærk, når du vælger den korrekte sprøjte, at det er vigtigt at sikre, at sprøjten er stor nok til at injicere den nødvendige mængde lægemiddel. Typiske sprøjtestørrelser (samlet volumen) er 2 ml, 3 ml og 5 ml.
- Spritservietter til rensning af huden på injektionsstedet og til rengøring af toppen af hætteglasset og/eller ampullen
- Vatkugle eller gazeserviet
- Klæbeplaster
- Beholder til bortskaffelse af skarpe genstande

Administration udført af omsorgsperson/selvadministration

Imreplys kan selvadministreres eller administreres af en omsorgsperson.

Indlægssedlen har omfattende instruktioner i klargøring og administration af det rekonstituerede hætteglas med Imreplys i punkt 3, "Sådan skal du bruge Imreplys."

Hætteglas med Imreplys og produkterne til korrekt administration skal opbevares utilgængeligt for børn.

Trin 1: Forbered

Vask hænderne grundigt med sæbe og vand. Tør dem med et rent håndklæde.

Se udløbsdatoen på hætteglasset med Imreplys og andre forsyninger for at sikre, at produkterne ikke er udløbet.

Anbring den nødvendige Imreplys og vand til injektionsvæsker til hver dosis på en ren, veloplyst overflade, og lad dem få stuetemperatur, før du gør klar til injektion.

- **Forsøg ikke** at opvarme produkter ved at bruge en varmekilde, såsom varmt vand eller en mikrobølgeovn.

- **Efterlad ikke** hætteglas med Imreplys i direkte lys. Opbevar hætteglassene i æsken, indtil de skal bruges.
- **Ryst ikke** Imreplys.

Tag de mørkeblå plastikhætter af hætteglasset med Imreplys og hætterne/toppene af hætteglassene med vand til injektionsvæsker. Fjern ikke propperne på hætteglassene. Fjern ikke den sølvfarvede metalring omkring toppen af hætteglassene.

Figuren viser dette trin for et hætteglas med Imreplys.



Hvis der anvendes en eller flere ampuller med vand til injektionsvæsker, skal de rengøres med en spritserviet før åbning. For at åbne en glasampul, skal den holdes i opret stilling. Tjek, at alt væske er fjernet fra ampullens hals. Hvis ikke den er det, bank forsigtigt på toppen af ampullen, indtil væsken løber tilbage i ampullen. Hvis der er en prik på ampullen, kontroller at prikken vender væk fra dig. Brug gaze eller køkkenrulle til at holde om toppen af ampullen for at beskytte fingrene. Hold ampullen med en hånd og brug den anden hånd til at knække ampullens hals i retningen væk fra dig. Hvis der bruges en plastikampul, drej toppen af ampullen, indtil den er fjernet.

Rengør hver hætteglasprop med en ny spritserviet for hvert hætteglas. Lad hætteglasset lufttørre for sig selv (blæs ikke på dem).

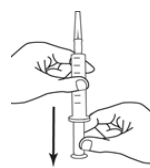


Trin 2. Træk vandet til injektionsvæsker op i en sprøjte

Gentag trin 2 og 3 for hvert hætteglas med Imreplys, der skal bruges til din dosis, som ordineret af din læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale.

Find kanylen og sprøjten til at trække vandet til injektionsvæsker op. Der skal anvendes en filterkanyle, hvis der anvendes en glasampul. Hvis kanylen ikke er fastgjort på sprøjten, skal du sætte den på sprøjten med kanylehætten stadig påsat.

Hvis der anvendes et hætteglas med vand til injektionsvæsker: Træk kanylehætten lige af og væk fra kroppen. Lad ikke kanylen røre noget. Træk sprøjtens stempel op for at tilføre 1 ml luft til sprøjten.



Indfør kanylen lige ned i midten af gummiproppen på hætteglasset med vand til injektionsvæsker.

Skub sprøjtestemplet ned for at skubbe al luft fra sprøjten ind i hætteglasset. Hold fingeren på stemplet, så luften ikke kommer tilbage i sprøjten.

Lad kanylen blive siddende i hætteglasset og vend hætteglasset på hovedet. Sørg for, at væsken dækker kanylespiden.



Hold hætteglasset på hovedet, og træk langsomt sprøjtestemplet op indtil der er 1 ml vand til injektionsvæsker i sprøjtecyklinderen, før sprøjten og kanylen fjernes fra hætteglasset. Hvis der er luftbobler i sprøjten, skal du banke forsigtigt på sprøjtecyklinderen med fingeren, indtil luftboblerne stiger op til kanyleenden af sprøjten. Skub forsigtigt stemplet op for at

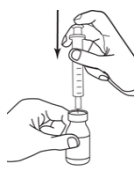
skubbe luftboblerne ud af sprøjten. Gentag disse trin efter behov, indtil du har 1 ml vand til injektionsvæsker i sprøjten uden luftbobler. Fjern sprøjten med den påsatte kanylen fra hætteglasset, kassér hætteglasset og gå til trin 3. <u>Hvis der anvendes en ampul med vand til injektionsvæsker:</u> Træk hættén på filterkanylen lige af og væk fra kroppen. Lad ikke kanylen røre noget.	
Indsæt filterkanylen lige ned i ampullen med vandet til injektionsvæsker. Sørg for, at væsken dækker filterkanylens spids. Træk langsomt sprøjtestemplet op, indtil 1 ml vand til injektionsvæsker er i sprøjtecyklinderen. Hvis der er luftbobler i sprøjten, skal du fjerne sprøjten med filterkanylen påsat fra ampullen og pege den opad. Bank forsigtigt på sprøjtecyklinderen med fingeren, indtil luftboblerne stiger op til kanyleenden af sprøjten. Skub forsigtigt stemplet op for at skubbe luftboblerne ud af sprøjten. Gentag disse trin efter behov, indtil du har 1 ml vand til injektionsvæsker i sprøjten uden luftbobler. Fjern filterkanylen fra sprøjten. Påsæt en ny kanyle (filter ikke nødvendigt) til næste trin. Kassér ampullen og gå til trin 3.	

Trin 3. Opløs Imreplys-pulveret med vandet til injektionsvæsker, som du trak op i trin 2.

Indfør kanylen på sprøjten med vand til injektionsvæsker gennem midten af gummiproppen på hætteglasset med Imreplys. Skub langsomt sprøjtestemplet ned, indtil alt vand til injektionsvæsker fra sprøjten er i hætteglasset med Imreplys. Træk sprøjten og kanylen helt ud af hætteglasset med Imreplys og kassér dem i beholderen til bortskaffelse af skarpe genstande.	
Hold hætteglasset med Imreplys opret på en flad overflade, og drej forsigtigt hætteglasset i en cirkel, indtil pulveret er helt opløst, og opløsningen er klar og farveløs. Hætteglasset må ikke rystes. Efter det er rekonstitueret, skal det opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C og bruges inden for 24 timer. Må ikke opbevares ved temperaturer over 8 °C. Må ikke nedfryses. Gentag trin 2 og 3 for hvert hætteglas med Imreplys, der skal bruges til din dosis, som ordineret af din læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale.	

Trin 4. Træk Imreplys-opløsningen op i en sprøjte

Tjek din recept for at bekræfte, hvilket mængde (ml) Imreplys opløsning, du skal injicere under huden.	
Anbring hætteglasset med Imreplys- opløsningen på en flad overflade. Hvis hætteglasset er koldt, skal det opvarmes til stuetemperatur i mindst 30 minutter. Rengør proppen på hætteglasset med Imreplys med en ny spritserviet. Lad det lufttørre.	
Find kanylen og sprøjten frem for at trække Imreplys-opløsningen op. Hvis kanylen ikke er fastgjort på sprøjten, skal du sætte den på sprøjten med kanylehætten stadig påsat.	

Træk kanylehætten lige af og væk fra kroppen, så den peger opad. Lad ikke kanylen røre noget.	
Hold hætteglasset med Imreplys opløsning opret på en flad overflade, og indfør kanylen lige ned gennem midten af proppen.	
Lad kanylen blive siddende i hætteglasset, og vend hætteglasset på hovedet (om nødvendigt). Sørg for, at Imreplys-opløsningen dækker kanylespidsen. Træk langsomt sprøjtestemplet op for at fylde sprøjtecyllinderen til det korrekte mængde (ml), der svarer til den dosis, der er angivet på din recept. Det kan være nødvendigt at bruge flere hætteglas med Imreplys opløsning.	
Lad kanylen blive siddende i hætteglasset, og tjek for luftbobler i sprøjten. Hvis der er luftbobler i sprøjten, skal du banke forsigtigt på sprøjtecyllinderen med fingeren, indtil luftboblerne stiger op til toppen af sprøjten. Skub forsigtigt stemplet op for at skubbe luftboblerne ud af sprøjten. Lad kanylespidsen blive i væsken og træk stemplet op til det tal på sprøjtecyllinderen, der passer til din dosis (ml). Gentag disse trin efter behov.	
Kontrollér igen for at sikre, at du har den korrekte dosis i sprøjten. Det er vigtigt, at du bruger den nøjagtige dosis ordineret af en læge, apotekspersonalet, sygeplejersken eller andet sundhedspersonale. Fjern IKKE kanylen fra hætteglasset. Læg hætteglasset ned på siden, mens kanylen stadig sidder i hætteglasset.	

Trin 5: Vælg og klargør et injektionssted

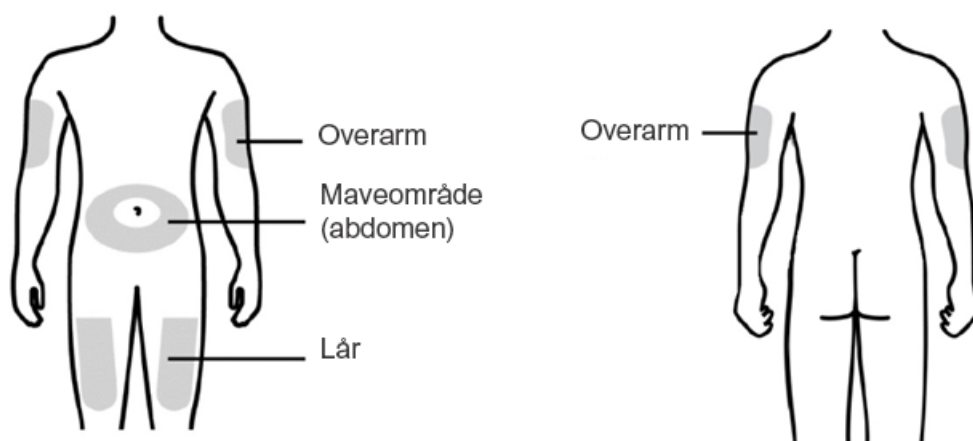
Rens området omkring injektionsstedet, som du vil bruge, med en spritserviet. Lad huden tørre. **Rør ikke** området igen før injektion.

Brug ikke det samme injektionssted, som du brugte til den forrige injektion. **Undgå** at injicere i områder, hvor huden er forbrændt eller beskadiget (har sår), smertefuld, har blå mærker, er rød eller hård. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.

Du kan bruge et af følgende steder til en injektion:

- Låret
- Maven med undtagelse af området på 5 cm omkring navlen
- Ydersiden af overarmen (kun hvis en anden person giver dig injektionen)

Det foretrukne injektionssted for spædbørn og pædiatriske patienter er låret.



Trin 6: Injicér Imreplys-opløsningen under huden (subkutant)

Tag sprøjten og kanylen med din ordinerede dosis Imreplys ud af hætteglasset.

Klem om injektionsstedet med din tommel- og pegefinger. Pas på ikke at røre selve injektionsstedet. Sammenklem huden, mens du injicerer.

Hold sprøjten med din anden hånd. Indfør kanylen i huden i en vinkel på 45-90 grader. Du vil føle mindre ubehag eller smerte, jo hurtigere du indfører kanylen i den sammenklemte hud.

Tryk sprøjtestemplet ned med et langsomt og konstant tryk, indtil al Imreplys-opløsningen er injiceret.

Træk forsigtigt kanylen ud af huden, når du er færdig.

Dæk stedet med en vatkugle eller gaze, hvis der er blod. Sæt om nødvendigt et plaster over vatkuglen eller gazen. Gnid ikke på injektionsstedet.

Trin 7: Korrekt bortskaffelse

Gør følgende:

Bortskaf alle forsyninger passende som beskrevet nedenfor.

Efter de er brugt én gang

- Bortskaf straks sprøjten med kanylen i en beholder til bortskaffelse af skarpe genstande.
- Bortskaf straks brugte hætteglas med Imreplys i en passende affaldsbeholder.
- Sørg for, at alle andre materialer bortskaffes i de korrekte beholdere.

Sprøjten, kanylen, hætteglasset med Imreplys og vandet til injektionsvæsker må **ALDRIG** genbruges.

Hvis du ikke har en beholder til bortskaffelse af skarpe genstande, kan du bruge en husholdningsbeholder, der er punkteringssikker og lækagesikker.

Vigtigt: Opbevar altid beholderen til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.