

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imreplys 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 µg Sargramostim*.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 250 µg Sargramostim.

*Sargramostim ist ein humaner Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Wachstumsfaktor (GM-CSF), der durch rekombinante DNA-Technologie in einem Hefe-Expressionssystem (*S. cerevisiae*) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Lyophilisiertes, weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imreplys wird angewendet zur Behandlung bei Patienten aller Altersstufen, die akut myelosuppressiven Strahlendosen ausgesetzt sind und an der hämatopoetischen Form des akuten Strahlensyndroms (H-ARS) leiden.

Imreplys ist gemäß den offiziellen radiologischen/nuklearen Notfallempfehlungen zu verwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Imreplys soll bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern oder Säuglingen so bald wie möglich begonnen werden, wenn sie akut myelosuppressiven Strahlendosen (größer als 2 Gray [Gy]) ausgesetzt waren und ein Verdacht auf H-ARS basierend auf klinischen Anzeichen und Symptomen oder ein bestätigtes H-ARS laut Labortests besteht. Wenn möglich, sollte zu Behandlungsbeginn ein großes Blutbild erstellt werden.

Die absorbierte Strahlendosis eines Patienten (d. h. der Grad der Strahlenexposition) sollte möglichst basierend auf Informationen von Gesundheitsbehörden, Biodosimetrie (falls verfügbar) oder klinischen Merkmalen und Laborbefunden wie Lymphozytendepletionskinetik geschätzt werden.

Die Behandlung sollte nicht unterbrochen werden, wenn H-ARS vermutet oder diagnostiziert wird, auch wenn die absorbierte Strahlendosis auf weniger als 2 Gy geschätzt wird. Imreplys sollte nicht verzögert werden, wenn kein großes Blutbild verfügbar ist oder die absorbierte Strahlendosis nicht geschätzt werden kann.

Dosierung

Imreplys soll einmal täglich als subkutane Injektion verabreicht werden. Die Dosierung basiert auf dem Körpergewicht wie folgt:

- 7 Mikrogramm/kg bei Kindern und Jugendlichen mit mehr als 40 kg Körpergewicht sowie bei Erwachsenen
- 10 Mikrogramm/kg bei Kindern und Jugendlichen mit 15 kg bis 40 kg Körpergewicht
- 12 Mikrogramm/kg bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit weniger als 15 kg Körpergewicht

Siehe *Ansprechen auf die Behandlung* für Leitlinien bezüglich der Dauer der Behandlung mit Imreplys.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Bei Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Imreplys-Dosis auf 50 % reduziert oder unterbrochen werden, bis die Nebenwirkung abklingt, und dann mit 50 % der Dosis wieder aufgenommen werden. Andere Maßnahmen zur Behandlung der Nebenwirkung sollten eingeleitet und bei Bedarf fortgesetzt werden. Wenn eine Nebenwirkung 3. oder 4. Grades nach Dosisanpassung oder Wiederaufnahme der Behandlung anhält oder erneut auftritt, sollte Imreplys dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Nebenwirkungen 1. oder 2. Grades (siehe Abschnitt 4.8) sollte Sargramostim unter engmaschiger Überwachung des Patienten und Behandlung der Nebenwirkungen fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ansprechen auf die Behandlung

Vor Beginn der Behandlung und dann etwa jeden dritten Tag sollte ein großes Blutbild (wenn möglich) erstellt werden, bis die absolute Neutrophilenzahl (ANC) in 3 aufeinanderfolgenden Blutbildern größer als $1\,000/\text{mm}^3$ bleibt. Nach dem ersten Erreichen einer ANC von mehr als $1\,000/\text{mm}^3$ sollte möglichst täglich ein großes Blutbild erstellt werden, um unnötige Behandlungen zu vermeiden und jegliches Risiko einer Leukozytose zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Der Beginn oder die Fortsetzung der Verabreichung von Imreplys sollte nicht verzögert werden, wenn kein großes Blutbild verfügbar ist.

Die Verabreichung von Imreplys sollte fortgesetzt werden, bis die ANC in 3 aufeinanderfolgenden großen Blutbildern größer als $1\,000/\text{mm}^3$ bleibt oder nach einem strahleninduzierten Nadir $10\,000/\text{mm}^3$ übersteigt. Wenn kein großes Blutbild verfügbar ist oder kein Behandlungsansprechen beobachtet wird, kann Imreplys nach 23 Tagen kontinuierlicher Gabe abgesetzt werden.

Art der Anwendung

Imreplys wird subkutan in den Bauch, Oberschenkel oder Oberarm gespritzt.

Imreplys kann selbst injiziert oder von einer Betreuungsperson injiziert werden.

Imreplys muss in 1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Eine Anleitung zur Vorbereitung und Verabreichung des rekonstituierten Imreplys-Pulvers siehe Packungsbeilage, Abschnitt 3 „Wie ist Imreplys anzuwenden?“.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnestisch bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auf humanen GM-CSF oder Produkte aus Hefe oder auf einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Imreplys kann in Verbindung mit anderen unterstützenden Maßnahmen zur Behandlung von H-ARS angewendet werden.

Da der Mechanismus der Strahlentoxizität zum Zeitpunkt der Exposition beginnt, sollte die Behandlung mit Imreplys so bald wie möglich nach der Strahlenexposition beginnen.-Es wurden jedoch keine Wirksamkeitsstudien für Sargramostim in einem großen Tiermodell mit einer durch Ganzkörperbestrahlung induzierten H-ARS durchgeführt, in denen Sargramostim früher als 24 Stunden nach Exposition gegenüber myelosuppressiven Strahlendosen verabreicht wurde.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, wurden unter Sargramostim gemeldet. Bei Patienten, bei denen nach einer vorherigen Dosis Sargramostim eine Anaphylaxie aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit Sargramostim abgesetzt werden.

Hämodynamisches Ödem, Ergüsse und Flüssigkeitsüberladung

Ödeme, Kapillarlecksyndrom und Pleura- und/oder Perikarderguss wurden bei Patienten nach der Verabreichung von Sargramostim bei hämatologischen Erkrankungen gemeldet.

Bei Patienten mit vorbestehenden Pleura- und Perikardergüssen kann die Verabreichung von Sargramostim die Flüssigkeitsretention verschlimmern. Die mit Sargramostim assoziierte oder durch Sargramostim verschlimmerte Flüssigkeitsretention war nach einer Unterbrechung oder Dosisreduktion von Sargramostim mit oder ohne Diuretika-Therapie reversibel.

Imreplys soll bei Patienten mit vorbestehender Flüssigkeitsretention, Lungeninfiltraten oder kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Das Körpergewicht und der Hydratationsstatus sollen während der Verabreichung von Sargramostim sorgfältig überwacht werden.

Supraventrikuläre Arrhythmien

Supraventrikuläre Arrhythmien wurden in unkontrollierten Studien während der Verabreichung von Sargramostim bei hämatologischen Erkrankungen beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte. Diese Arrhythmien waren nach Absetzen der Behandlung reversibel. Imreplys sollte bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft sollte konsultiert werden, wenn neue oder sich verschlechternde Herzrhythmusstörungen beobachtet werden.

Potenzielle Wirkung auf maligne Zellen

Sargramostim ist ein Wachstumsfaktor, der normale myeloische Vorläufer stimuliert. Die Möglichkeit, dass Sargramostim als Wachstumsfaktor für jeglichen Tumortyp, insbesondere für myeloische Malignitäten, wirken kann, ist jedoch nicht auszuschließen. Patienten mit bereits bestehender oder anamnestisch bekannter Krebserkrankung sollten so bald wie möglich nach einer Strahlenbelastung aufgrund der lebensbedrohlichen Natur der Exposition mit Imreplys behandelt werden und so bald wie möglich einen Onkologen aufsuchen.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität.

Die Behandlung mit Sargramostim bei Personen, die keiner myelosuppressiven Strahlendosis ausgesetzt waren, kann neutralisierende Anti-Wirkstoff-Antikörper induzieren, die mit der Dauer der Sargramostim-Exposition zusammenhängen können.

Risiko einer Leukozytose

Leukozytenzahlen von $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ wurden bei Patienten beobachtet, die Sargramostim bei hämatologische Erkrankungen erhielten. Nach Beendigung der Therapie mit Sargramostim klang die Leukozytose innerhalb von 3 bis 7 Tagen ab. Wenn die Leukozytenzahl bei einem Patienten $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ übersteigt, soll Imreplys sofort abgesetzt werden.

Wirksamkeitseinschränkungen

Bei immungeschwächten Patienten und bei Patienten mit Grunderkrankungen, die die Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, kann die Wirksamkeit von Sargramostim eingeschränkt sein. Patienten mit vorbestehender Knochenmarksuppression, wie Patienten mit hämatologischen Malignomen oder Autoimmunerkrankungen oder Patienten, die sich einer Chemotherapie/Strahlentherapie unterziehen, können aufgrund reduzierter Vorläuferzellreserven oder einer gestörten Hämatopoese ein suboptimales Ansprechen auf Sargramostim zeigen. Darüber hinaus besteht Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Sargramostim bei Personen, die akut einer hochdosierten Strahlung von mehr als 7,3 Gy ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.1, nicht-klinische Wirksamkeit). Hochdosierte Strahlenbelastung kann zu irreversiblen Knochenmarkversagen führen und den potenziellen Nutzen von Imreplys bei der Förderung der hämatopoetischen Erholung einschränken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen nur begrenzte Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen vor. Patienten, die sowohl Sargramostim als auch Arzneimittel erhalten, die eine Leukozytose induzieren (z. B. Kortikosteroide, andere koloniestimulierende Faktoren, Lithium), können ein erhöhtes Risiko für Leukozytose haben (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die akute Exposition gegenüber myelosuppressiven Strahlendosen hat per se eine toxische Wirkung auf die Fertilität und die embryonale/fetale Entwicklung. Dies sollte für die klinische Beurteilung der Anwendung von Imreplys bei schwangeren und/oder stillenden Frauen berücksichtigt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sargramostim bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sargramostim kann bei schwangeren Frauen mit H-ARS angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sargramostim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Während der Behandlung mit Imreplys kann das Stillen in Betracht gezogen werden, wobei zu beachten ist, dass die Neugeborenen möglicherweise ebenfalls behandelt werden müssen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Sargramostim und der menschlichen Fertilität vor. Studien an Kaninchen haben unerwünschte Wirkungen auf die weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Imreplys hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sargramostim wurde anhand aller verfügbaren Quellen bewertet, einschließlich klinischer Studien bei Erwachsenen und Kindern über verschiedene Indikationen hinweg, Studien mit gesunden Freiwilligen, abgefragten sowie Spontanmeldungen und in der Literatur berichteter Ereignisse.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die während der Behandlung mit Sargramostim auftraten, waren:

- Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie
- Hämodynamisches Ödem, Ergüsse und Flüssigkeitsüberladung
- Supraventrikuläre Arrhythmien

Die häufigsten UAW, die bei intravenös verabreichtem Sargramostim im Zusammenhang mit Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen beobachtet wurden, sind: Fieber (ohne Infektion; bis zu 95 %), Diarrhö (bis zu 88 %), Erbrechen (bis zu 84 %), Hautreaktionen (bis zu 77 %), Ausschlag (bis zu 70 %), Asthenie (bis zu 69 %), metabolische Laborauffälligkeiten (bis zu 58 %), Unwohlsein (bis zu 58 %), hoher Glukosewert (bis zu 49 %), Abdominalschmerz (bis zu 38 %), Gewichtsverlust (bis zu 37 %), niedriges Albumin (bis zu 36 %), Pruritus (bis zu 23 %), GI Blutung (bis zu 27 %), Schüttelfrost (bis zu 25 %), Pharyngitis (bis zu 23 %), Knochenschmerzen (bis zu 21 %), Brustkorbschmerz (bis zu 15 %), Hypomagnesiämie (bis zu 15 %), Hämatemesis (bis zu 13 %), Arthralgie (Gelenkschmerzen; bis zu 11 %), Angst (bis zu 11 %), Augenblutung (bis zu 11 %). Bei manchen Teilnehmern könnten die Grunderkrankungen zum Auftreten jener UAW beigetragen haben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle der Nebenwirkungen basiert auf 5 klinischen Studien mit 182 Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen, bei denen Leukozyten in ähnlicher Weise wie bei der akuten Exposition gegenüber myelosuppressiven Strahlendosen betroffen sind. In diesen Studien wurde Sargramostim intravenös verabreicht.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen und Kindern mit hämatologischen Krebserkrankungen gemeldet wurden, die in kontrollierten klinischen Studien mit intravenösem Sargramostim behandelt wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Angst				
Augenerkrankungen	Augenblutung				
Gefäßerkrankungen		Gefäßdilatierung			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngitis				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz				
	Diarrhö				
	Gastrointestinale Blutung				
	Hämatemesis				
	Erbrechen				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus				
	Ausschlag				
	Hautreaktionen				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen				
	Arthralgie				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie				
	Brustkorbschmerz				
	Schüttelfrost				
	Fieber (keine Infektion)				
	Unwohlsein				
	Gewichtsverlust				
Untersuchungen	Glukose hoch				
	Albumin niedrig				
	Hypomagnesiämie				
	Metabolischer Funktionstest NNB anomal				

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 332 Kinder und Jugendliche in 15 klinischen Studien bei hämatologischen Erkrankungen, Frühgeburten sowie Morbus Crohn (5 davon waren kontrollierte Studien) mit intravenösem Sargramostim behandelt. 190 Patienten waren 0–1 Monat alt, 6 Patienten waren > 1 Monat bis < 2 Jahre alt, 1 Patient war < 1 Jahr (nicht genauer angegeben), 86 Patienten waren 2 bis < 12 Jahre alt und 49 Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt. Das Gesamtsicherheitsprofil war ähnlich wie bei den Erwachsenen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei der subkutanen Verabreichung von Sargramostim berichtet wurden

Zusätzliche UAW wurden in klinischen Studien bei gesunden erwachsenen Freiwilligen und bei Kindern mit Morbus Crohn beobachtet, bei denen die Mehrheit der Patienten Sargramostim über den subkutanen Verabreichungsweg erhielt. In diesen Studien kamen folgende UAW zusätzlich zu den in Tabelle 1 aufgeführten vor: Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 91 %), Kopfschmerzen (bis zu 50 %), Rückenschmerzen (bis zu 47 %), Übelkeit (bis zu 23 %), abdominale Krämpfe (bis zu 17 %), Dyspnoe (bis zu 12 %) und allgemeine Körperschmerzen (bis zu 13 %).

Abgefragte und Spontanmeldungen sowie in der Literatur berichtete Ereignisse bei Patienten, die (über verschiedene Verabreichungswege) mit Sargramostim behandelt wurden

Die häufigsten UAW waren Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle, Dyspnoe, Übelkeit, Brustkorbschmerz, Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, Ausschlag, Hypotonie, Abdominalschmerz, febrile Neutropenie, Sepsis, Pneumonie, Schwindelgefühl und Synkope.

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, hämodynamisches Ödem, Ergüsse und Flüssigkeitsüberladung sowie supraventrikuläre Arrhythmien wurden unter Anwendung von Sargramostim bei verschiedenen Krankheitsbildern berichtet.

Es wurden keine generellen Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen Meldungen von erwachsenen und pädiatrischen Populationen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen bis zu 100 µg/kg/Tag (4 000 µg/m²/Tag oder etwa das 16-Fache der empfohlenen Dosis) wurden 4 Patienten mit soliden Tumoren in einer unkontrollierten Phase-I-Studie als kontinuierliche intravenöse Infusion über 7 bis 18 Tage verabreicht. Es wurden Anstiege der Leukozytenzahl auf bis zu 200 000 Zellen/mm³ beobachtet.

Dyspnoe, Unwohlsein, Übelkeit, Fieber, Ausschlag, Tachykardie, Atemerkkrankung, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen und Schüttelfrost wurden gemeldet und waren nach Absetzen von Sargramostim reversibel.

Im Falle einer Überdosierung ist die Therapie mit Imreplys abubrechen und der Patient auf einen Anstieg der Leukozytenzahl und Atemwegssymptome zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, koloniestimulierende Faktoren, ATC-Code: L03AA09

Wirkmechanismus

Sargramostim ist ein rekombinanter humaner GM-CSF. Die Bindung an GM-CSF-Rezeptoren, die auf der Oberfläche von Zielzellen (hämatopoetische Vorläuferzellen und reife Immunzellen) exprimiert werden, initiiert eine intrazelluläre Signalkaskade, die die zellulären Reaktionen (d. h. Teilung, Reifung, Aktivierung) induziert. GM-CSF ist ein multilinearer Faktor und kann neben dosisabhängigen Wirkungen auf die myelomonozytäre Linie die Proliferation und Reifung von megakaryozytären und erythroiden Vorläuferzellen fördern.

Nicht-klinische Wirksamkeit

Wirksamkeitsstudien zu Sargramostim für die Indikation H-ARS konnten am Menschen nicht durchgeführt werden, da die Durchführung solcher Studien im Widerspruch zu allgemein anerkannten Prinzipien der medizinischen Ethik steht. Feldstudien nach versehentlicher oder vorsätzlicher Exposition gegenüber lebensbedrohlichen Dosen ionisierender Strahlung sind nicht machbar. Daher wurden 3 adäquate und gut kontrollierte Studien (d. h. randomisiert, verblindet, placebokontrolliert) in einem gut beschriebenen Rhesus-Affenmodell mit durch Ganzkörperbestrahlung (TBI) induziertem H-ARS durchgeführt.

Diese Studien boten minimale unterstützende Versorgung und imitierten das Umfeld mit begrenzten Ressourcen nach einem radiologischen und/oder nuklearen Vorfall mit einem Massenanfall von Verletzten. Es wurden kein Vollblut, keine Blutprodukte und keine individualisierten Antibiotika zur Verfügung gestellt.

In allen Studien wurde den Rhesus-Affen eine einzelne tägliche subkutane Injektion von 7 µg/kg verabreicht, was der klinisch empfohlenen Dosis für Erwachsene entspricht, die myelosuppressiven Strahlendosen ausgesetzt waren (siehe Abschnitt 4.2).

Der primäre Wirksamkeitsnachweis von Sargramostim ist in den nachstehenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Studie mit Rhesus-Affen (Studie 1)

Aufbau	Randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie an Rhesus-Affen
Anzahl der Tiere	108 nicht-humane Primaten (NHP, 54 männlich, 54 weiblich). Tiere, die 6,55 Gy (36 männlich:36 weiblich) oder 7,13 Gy (18 männlich:18 weiblich) ausgesetzt waren
Randomisierung	NHP wurden randomisiert und erhielten Sargramostim (7 µg/kg/Tag) oder Placebo (Wasser für Injektionszwecke). Die Behandlung begann 48 ± 1 Stunden nach TBI und wurde täglich fortgesetzt, bis die ANC ≥ 1 000 Zellen/µl an 3 aufeinanderfolgenden Tagen war oder die ANC ≥ 10 000 Zellen/µl war
Strahlendosis	6,55 Gy und 7,13 Gy
Primärer Endpunkt	60-Tage-Überleben nach der Bestrahlung
Ergebnisse	
Ergebnisse für primären Endpunkt (6,55 Gy TBI)	Sargramostim erhöhte das 60-Tage-Überleben signifikant: 28/36 (77,8 %) überlebten im Vergleich zu 15/36 (41,7 %) in der Kontrollgruppe (p = 0,0018, exakter einseitiger Fisher-Test)
Ergebnisse für primären Endpunkt (7,13 Gy TBI)	Sargramostim verbesserte das 60-Tage-Überleben: 11/18 (61,1 %) überlebten im Vergleich zu 3/18 (16,7 %) in der Kontrollgruppe (p = 0,0076, exakter einseitiger Fisher-Test)

Ergebnisse für sekundären Endpunkt	Sargramostim verbesserte die die Erholungsraten von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten bei beiden Strahlendosen (6,55 Gy und 7,13 Gy). Eine Abnahme der Inzidenz bakterieller Infektionen wurde ebenfalls festgestellt.
Mittlere Dauer der Exposition gegenüber Imreplys	17,6 Tage (Spanne 12 bis 23) [6,55-Gy-Gruppe] 16,8 Tage (Spanne 12 bis 23*) [7,13-Gy-Gruppe]

Abkürzungen: ANC: absolute Neutrophilenzahl; NHP: nicht-humaner Primat; TBI: Gesamtkörperbestrahlung

*In Tabelle 32 des Studienberichts ist der Zeitraum als 12 bis 24 angegeben, jedoch wurde 1 Tag (Tag 16) bei dem Tier versäumt, das an den Tagen 2–25 behandelt wurde.

Tabelle 3: Zeit bis zur Erholung von Neutrophilen (ANC) und Thrombozyten sowie Inzidenz von Infektionen bei Rhesus-Affen (Studie 1)

Studie 1	TBI-Dosis	Sargramostim (N = 36)	Vehikel-Kontrolle (N = 36)	Statistische Signifikanz (Log-Rank-Test)
Zeit bis zur Erholung (Tage), mediane Tage (95-%-KI)				
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
Thrombozytenzahl ≥ 20 000/μl		16 (NE; NE)	18 (18; NE)	p = 0,0008
ANC ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16; 18)	19 (19; 20)	p = 0,2076
ANC ≥ 1 000/μl		17 (17; 18)	19 (18; 20)	p = 0,0206
Thrombozytenzahl ≥ 20 000/μl		16 (15; 17)	20 (17; NE)	p = 0,0002
Inzidenz von Infektionen				
Inzidenz (%) bakterieller Infektionen (95-%-KI)	6,55 Gy	32 (27; 38)	63 (58; 69)	p < 0,0001
Inzidenz (%) positiver Hämokultur	6,55 Gy	18 %	45 %	Nicht zutreffend

Abkürzungen: ANC: absolute Neutrophilenzahl; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht geschätzt

Tabelle 4: Randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie im Rhesus-Affen-Modell mit TBI-induziertem H-ARS (Studie 2)

Aufbau	Wirksamkeitsstudie, insbesondere Überlebensvorteil und verzögertes Ansprechen (erwartetes hämatopoetisches Ansprechen) von Sargramostim 60 Tage nach letaler TBI bei der LD50/60-Dosis mit minimaler unterstützender Versorgung (Antibiotika und Flüssigkeiten) bei Rhesus-Affen
Anzahl der Tiere	105 männliche NHP wurden in 3 Gruppen randomisiert (n = 35 pro Gruppe)
Behandlung	Täglich, bis die ANC $\geq 1\,000$ Zellen/ μl liegt
Strahlendosis	6,80 Gy TBI
Primärer Endpunkt	60-Tage-Überleben
Ergebnisse	
60-Tage-Überleben 24 Stunden 48 Stunden	Anzahl der mit Sargramostim behandelten überlebenden NHP 17 von 35 (49 %) ($p = 0,11$, Log-Rank-Test) 21 von 35 (60 %) ($p = 0,03$, Log-Rank-Test)
60-Tage-Überleben Kontrolle	Anzahl der überlebenden NHP-Kontrollen 10 von 34 (29 %)
Mittlere Dauer der Exposition gegenüber Imreplys	18 Tage oder bis die ANC über 1 000 Zellen/ μl anstieg

Abkürzungen: ANC: absolute Neutrophilenzahl; LD: letale Dosis; NHP: nicht-humaner Primat; TBI: Ganzkörperbestrahlung

Die adäquaten und gut kontrollierten (AWC) Wirksamkeitsstudien und konfirmatorischen AWC-Wirksamkeitsstudien mit nicht-humanen Primaten (NHP) sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie im Rhesus-Affen-Modell mit TBI-induziertem H-ARS (Studie 3)

Aufbau	Randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie im NHP-Modell mit TBI-induziertem H-ARS
Anzahl der Tiere	308 NHP (154 männlich: 154 weiblich)
Behandlung	Täglich; Beginn 48, 72, 96 oder 120 Stunden nach der Bestrahlung, bis die ANC an 3 aufeinanderfolgenden Tagen auf $\geq 1\,000/\mu\text{l}$ zurückkehrte. Die Behandlung wurde abgebrochen, wenn die ANC $\geq 10\,000/\mu\text{l}$ betrug
Strahlendosis	7,13 Gy TBI
Primäre Zielsetzung	Beurteilung der Wirksamkeit von Sargramostim (7 $\mu\text{g/kg/Tag}$) im Vergleich zu Placebo bei Beginn 48, 72, 96 oder 120 Stunden nach TBI bei NHP, die 7,13 Gy TBI ausgesetzt waren
Primärer Endpunkt	60-Tage-Überleben
Sekundäre Zielsetzungen	Beurteilung der Wirksamkeit auf die hämatologischen Parameter und die Inzidenz von Infektionen
Ergebnisse	
60-Tage-Überleben	Anzahl der mit Sargramostim behandelten NHP, die überlebten
48 Stunden	30 von 44 (68 %)
72 Stunden	33 von 44 (75 %)
96 Stunden	30 von 44 (68 %)
120 Stunden	37 von 44 (84 %)
60-Tage-Überleben Kontrolle	Anzahl der überlebenden NHP-Kontrollen
	38 von 44 (86 %)
Mittlere Dauer der Exposition gegenüber Imreplis	Etwa 16 Tage, bis die ANC $\geq 1\,000$ Zellen/ μl an 3 aufeinanderfolgenden Tagen war oder die ANC $\geq 10\,000$ Zellen/ μl war

* Die 60-Tage-Überlebensergebnisse wurden nicht statistisch für Multiplizität adjustiert. Infolgedessen ist die Evidenzstärke eingeschränkt und die Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Abkürzungen: ANC: absolute Neutrophilenzahl; NHP: nicht-humaner Primat; TBI: Gesamtkörperbestrahlung

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht bei Sargramostim die Möglichkeit einer Immunogenität.

Bei Rhesus-Affen, die einer Strahlung von weniger als 2 Gy ausgesetzt waren und mit 7 $\mu\text{g/kg/Tag}$ Sargramostim als subkutane Injektion über 14 Tage behandelt wurden, wurden keine Anti-Wirkstoff-Antikörper beobachtet. Es wird erwartet, dass die Wirkung der Strahlung die Fähigkeit des menschlichen Körpers beeinträchtigt, Antikörper gegen das Arzneimittel zu entwickeln.

Bisher wurden keine klinischen Sicherheitssignale mit Anti-Wirkstoff-Antikörpern oder neutralisierenden Anti-Wirkstoff-Antikörpern bei nicht myelosupprimierten Patienten in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Imreplis eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in gewährt bei Behandlung des akuten strahlensyndroms (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Außergewöhnlichen Umständen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, aus wissenschaftlichen Gründen und aus ethischen Gründen nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zur Pharmakokinetik von Sargramostim bei Patienten, die akut myelosuppressiven Strahlendosen ausgesetzt sind, liegen keine Angaben vor.

Die Modellierung und Simulation der pharmakokinetischen Daten gesunder Erwachsener zeigt, dass die Sargramostim-Expositionen ($C_{\max}$ und Fläche unter der Kurve [area under the curve, AUC]) bei gesunden Erwachsenen bei einer Dosis von 7 µg/kg voraussichtlich die Sargramostim-Expositionen ($C_{\max}$ [97,6 % der Patienten] und AUC [100 % der Patienten]) bei derselben Dosis von 7 µg/kg bei Rhesus-Affen übersteigen.

Die Pharmakokinetik von Sargramostim bei gesunden Kindern und Jugendlichen wurde durch Skalierung des pharmakokinetischen Modells der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population geschätzt. Die vom Modell vorhergesagten mittleren AUC₀₋₂₄-Werte für die Sargramostim-Dosen 7, 10 und 12 µg/kg bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von mehr als 40 kg (~Jugendliche), 15 bis 40 kg (~Kinder) bzw. 0 bis weniger als 15 kg (~Neugeborene und Kleinkinder) waren ähnlich wie die AUC-Werte bei Erwachsenen nach einer Dosis von 7 µg/kg.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse der Daten zu lyophilisiertem Sargramostim betrug die mittlere $C_{\max}$ nach einer subkutanen Dosis von 7 µg/kg (entspricht einer Dosis von 250 µg/m² bei einem Menschen von 70 kg mit einer Körperoberfläche von 1,96 m²) 3,03 ng/ml, und die mittlere AUC₀₋₂₄ betrug 21,3 ng•h/ml. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung kommt es zu keiner Akkumulation von Sargramostim, und die Steady-State-Bedingungen sind nach einer einzelnen subkutanen Dosis erfüllt.

Resorption

Nach subkutaner Gabe wurde Sargramostim frühzeitig (15 Minuten) im Serum nachgewiesen und erreichte maximale Serumkonzentrationen nach 2,5 bis 4 Stunden.

Nach einer einzelnen subkutanen Verabreichung von Sargramostim über den Dosisbereich von 2 bis 8 µg/kg wurde bei gesunden männlichen Probanden eine mehr als dosisproportionale Erhöhung der AUC beobachtet.

Verteilung

In einer Studie erhielten gesunde Probanden 250 µg Sargramostim als intravenöse Infusion über 2 Stunden. Das beobachtete Verteilungsvolumen (V_z) nach intravenöser Verabreichung betrug 14 l.

Biotransformation

Spezifische Metabolisierungsstudien wurden nicht durchgeführt, da Sargramostim ein Protein ist und voraussichtlich zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Bei der subkutanen Verabreichung von Sargramostim an gesunde erwachsene Freiwillige hatte es eine terminale Eliminationshalbwertszeit von 1,4 Stunden. Die beobachtete Gesamtkörper-Clearance/subkutane Bioverfügbarkeit (CL/F) betrug 23,9 l/h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe wurde Sargramostim bei Cynomolgus-Affen subkutan täglich in Dosen von 20 und 200 µg/kg/Tag über 30 Tage verabreicht. Das lympho-hämatopoetische System wurde als primäres Ziel der Toxizität identifiziert: Es wurden eine Zunahme der Leukozyten und Thrombozyten sowie eine Milzentzündung und lymphoide Zellinfiltration bei ≥ 20 µg/kg/Tag beobachtet.

Eine mäßige bis mittelschwere myeloische Hyperplasie des Knochenmarks sowie mononukleäre Zellinfiltrate im Herzen und in anderen Organen wurden bei 200 µg/kg/Tag bei Terminaltieren beobachtet. Eine mäßige bis mittelschwere Thymusatrophie wurde bei 200 µg/kg/Tag sowohl bei Terminal- als auch bei Nachbeobachtungstieren gesehen. Alle Befunde wurden als mit der Pharmakologie von Sargramostim in Zusammenhang stehend angesehen und sind daher potenziell klinisch relevant. Die Mehrheit der Befunde wurde jedoch bei einer Dosis beobachtet, die etwa 17- bis 29-mal höher ist als die klinische Exposition bei den empfohlenen Dosen für Menschen (7 bis 12 µg/kg/Tag), basierend auf der Gewichtsskalierung.

Ein ähnliches Toxizitätsmuster bei einer geringeren Dosis (20 µg/kg/Tag) wurde in einer 42-tägigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe beobachtet, in der Cynomolgus-Affen 20, 63 und 200 µg/kg/Tag subkutan in einer Sargramostim-Formulierung mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) injiziert wurde, die sich von Imreplies unterscheidet. In dieser Studie war die systemische Exposition (AUC) bei 20 µg/kg/Tag etwa 2-mal höher als die klinische Exposition bei den empfohlenen Dosen für Menschen (7 bis 12 µg/kg/Tag).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Alle Studien zur Reprotoxizität wurden mit einer EDTA-haltigen Sargramostim-Formulierung durchgeführt, die sich von Imreplies unterscheidet.

In der Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung wurde Sargramostim bei Kaninchen subkutan in Dosen von 25, 70 und 200 µg/kg/Tag ab 6 Tage vor der künstlichen Befruchtung und bis zum 7. Gestationstag (GD) verabreicht. Eine maternale Toxizität war bei ≥ 70 µg/kg/Tag evident. Bei 200 µg/kg/Tag wurde eine Abnahme der Einnistungsstellen und ein Anstieg der Verluste vor der Einnistung sowie eine Verringerung lebensfähiger Embryonen beobachtet. Die AUC bei NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) für weibliche Reproduktionstoxizität und frühe embryonale Entwicklungstoxizität von 70 µg/kg/Tag betrug anfänglich (zu Beginn des Verabreichungszeitraums) etwa das 7,2-Fache der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis für Erwachsene (7 µg/kg/Tag).

In der Studie zur embryo-fetalen Entwicklung erhielten trächtige Kaninchen während des Zeitraums von GD6 bis GD19 oder GD19 bis GD28 Sargramostim subkutan in Dosen von 25, 70 und 200 µg/kg/Tag.

Eine maternale Toxizität war bei ≥ 25 µg/kg/Tag evident. Bei ≥ 70 µg/kg/Tag wurde eine Zunahme der späten Resorption und ein geringeres fetales Gewicht beobachtet. Bei 200 µg/kg/Tag zeigten sich eine Zunahme der Spontanaborte und Verluste nach der Einnistung, eine Verringerung lebensfähiger Föten und eine Gewichtsreduktion des graviden Uterus und der Plazenta. Die AUC bei NOAEL für

embryo-fetale Toxizität von 25 µg/kg/Tag betrug anfänglich (zu Beginn des Verabreichungsraums) etwa das 2,9-Fache der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis für Erwachsene (7 µg/kg/Tag).

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde Sargramostim bei Kaninchen s.c. in Dosen von 25, 70 und 200 µg/kg/Tag von GD6 bis GD19, von GD19 bis zur Geburt oder von Laktationstag (LD) 1 bis LD14 verabreicht. Eine maternale Toxizität wurde bei ≥ 25 µg/kg/Tag beobachtet. Bei Dosen von ≥ 25 µg/kg/Tag wurde eine Reduktion des postnatalen Überlebens der Nachkommen beobachtet, wenn die Gabe während der Laktation erfolgte. Die hohe Dosis von 200 µg/kg verursachte ein verringertes Körpergewicht der Jungtiere, wenn die Gabe während der Laktation und von GD19 bis zur Geburt erfolgte. Die Behandlung von GD6 bis GD19 und von GD19 bis zur Geburt mit 200 µg/kg/Tag führte zu Aborten. Bei der Behandlung von GD6 bis GD19 mit 200 µg/kg/Tag wurden auch der Verlust des gesamten Wurfs, frühe Resorptionen, eine verringerte Anzahl geborener Jungtiere und eine reduzierte Lebendwurfgröße an Tag 0 nach der Geburt beobachtet. Es gibt kein NOAEL für neonatale Toxizität. Die AUC bei einer Dosis von 25 µg/kg/Tag betrug anfänglich (zu Beginn des Verabreichungszeitraums) etwa das 2,6-Fache der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis für Erwachsene (7 µg/kg/Tag).

Bis zum Ende der Verabreichungszeiträume verringerten sich die systemischen Expositionen aufgrund der Produktion von Anti-Sargramostim-Antikörpern und erreichten das 1-Fache, 0,2-Fache bzw. 0,2-Fache der klinischen Exposition in den Studien zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung, embryo-fetalen Entwicklung bzw. prä- und postnatalen Entwicklung.

Genotoxizität und Karzinogenität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potentials von Sargramostim durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Saccharose
Trometamol
Salzsäure (zur Anpassung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Zusätzliche Informationen:

- Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen lichtgeschützt bei Temperaturen bis zu 25 °C gelagert werden, sind sie bis zu 1 Jahr stabil.
- Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen lichtgeschützt bei Temperaturen bis zu 40 °C gelagert werden, sind sie bis zu 1 Monat stabil.
- Nicht mehr als 1 Gy ionisierender Strahlung aussetzen. Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen bis zu 1 Gy ionisierender Strahlung ausgesetzt werden, sind sie lichtgeschützt bei Temperaturen bis zu 40 °C bis zu 2 Wochen stabil.

Nach der Rekonstitution

Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke (wird nicht zusammen mit Imreplys geliefert) wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Sofern die Rekonstitution nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist dieses nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgröße von fünf 8-ml-Durchstechflaschen (Typ-I-Klarglas).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1924/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sargramostim bei der Behandlung der akuten Exposition gegenüber myelosuppressiven Strahlendosen bei der hämatopoetischen Form des akuten Strahlensyndroms (H-ARS) sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Studie PTX-01-001 durchführen, eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sargramostim bei Personen, die nach einem ionisierenden Strahlungsereignis gemäß einem vereinbarten Studienplan myelosuppressiven Strahlendosen ausgesetzt waren.	Einreichung des Studienplans: 30. Juni 2025 Fällig am: Endgültige Studienergebnisse innerhalb von 6 Monaten nach der Anwendung des Produkts bei einem Vorfall.
Zur Gewährleistung einer entsprechenden Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sargramostim bei der Behandlung der akuten Exposition gegenüber myelosuppressiven Strahlendosen bei der hämatopoetischen Form des akuten Strahlensyndroms (H-ARS) sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) jährliche Aktualisierungen bezüglich neuer Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Sargramostim bereitstellen.	Einreichung des Studienplans: n. z. Fällig am: im Rahmen der jährlichen Neubewertung einzureichen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imreplys 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Sargramostim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 µg Sargramostim
Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 250 µg Sargramostim.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol (E421), Saccharose, Trometamol und Salzsäure. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
5 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1924/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imreplys 250 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imreplys 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Sargramostim
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Imreplys 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Sargramostim

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imreplys und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imreplys beachten?
3. Wie ist Imreplys anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imreplys aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Imreplys und wofür wird es angewendet?

Imreplys enthält den Wirkstoff Sargramostim, der einem natürlichen Protein im Körper ähnelt, dem sogenannten Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF). GM-CSF hilft dem Knochenmark, weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen zu bilden, die für die Bekämpfung von Infektionen und die Heilung von Verletzungen entscheidend sind. Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab der Geburt verwendet, die plötzlich hohen Strahlenmengen ausgesetzt sind. Dieser Zustand wird bezeichnet als: Hämatopoetische Form des akuten Strahlensyndroms (H-ARS). Die Strahlung verursacht eine starke Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (erhöhtes Infektionsrisiko), der Blutplättchen (führt zu Blutungen) und der roten Blutkörperchen (Anämie und mögliche Organschäden).

Sargramostim erhöht nachweislich auch die Anzahl der Blutkörperchen bei Patienten mit bestimmten Blutkrebsarten, die sich einer Chemotherapie oder einer Knochenmarktransplantation unterziehen. Wie Krebspatienten haben Menschen, die Strahlung ausgesetzt waren und H-ARS entwickeln, ein geschwächtes Immunsystem und eine verringerte Anzahl von Blutkörperchen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imreplys beachten?

Imreplys darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Sargramostim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion, einschließlich Anaphylaxie, auf einen humanen GM-CSF (Sargramostim) hatten oder auf andere Produkte, die aus Hefe hergestellt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, dem medizinischen Fachpersonal oder einem Gesundheitsdienstleister, bevor Sie Imreplys anwenden.

Eine generalisierte Allergie ist eine gelegentliche, aber schwerwiegende Reaktion auf Imreplys. Dabei können einen Ausschlag am ganzen Körper, Nesselsucht, Atembeschwerden, ein schneller Puls, Schwitzen und Benommenheit auftreten. In schweren Fällen kann eine generalisierte Allergie lebensbedrohlich sein. Wenn Sie glauben, dass Sie eine generalisierte Allergie gegen Imreplys haben, beenden Sie die Anwendung von Imreplys und kontaktieren Sie sofort einen Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister.

Wenn man einer akuten oder plötzlichen hochdosierten Strahlung ausgesetzt ist, kann dies zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung führen. Der mögliche Nutzen von Imreplys zur Verringerung der Lebensgefahr, nachdem man hochdosierter Strahlung ausgesetzt war, sollte gegen die möglichen Risiken bei der Anwendung des Arzneimittels abgewogen werden.

Einige Nebenwirkungen von Imreplys können auch Symptome einer Strahlenbelastung oder anderer Behandlungen sein, die Sie erhalten haben. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister, wenn Sie nach der Anwendung von Imreplys:

- Fieber über 38 °C bekommen
- Anzeichen einer Infektion, wie Schüttelfrost, Halsschmerzen oder verstopfte Nase bemerken
- Atembeschwerden haben oder wenn Keuchatmung, Ohnmacht, ausgedehnter Hautausschlag, Nesselsucht auftreten oder wenn Sie das Gefühl haben, eine allergische Reaktion zu haben
- eine plötzliche Gewichtszunahme oder andere Anzeichen einer Flüssigkeitsansammlung wie geschwollene Beine oder Füße feststellen
- Brustkorbschmerz, Beschwerden im Brustkorb oder einen schnellen oder unregelmäßigen Puls verspüren

Wenn Sie sich wegen anderer Nebenwirkungen oder Symptome Sorgen machen, wenden Sie sich an einen Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister.

Während der Behandlung mit Sargramostim sollte Ihr Blutbild möglichst von einem Arzt oder Apotheker, dem medizinischen Fachpersonal oder einem Gesundheitsdienstleister überwacht werden. Auf Grundlage der Blutuntersuchung kann Ihre Dosis Imreplys angepasst oder Ihre Behandlung mit Imreplys abgebrochen werden.

Wenn Sie an Krebs erkrankt sind und insbesondere, wenn Sie derzeit gegen Krebs behandelt werden, wenden Sie sich so bald wie möglich nach der Strahlenbelastung an Ihren Onkologen, unabhängig davon, ob Sie die Behandlung mit Imreplys begonnen haben oder nicht.

Anwendung von Imreplys zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Ihr Arzt wird den Nutzen und das Risiko der Anwendung von Imreplys für Sie und Ihr Baby abwägen. Es ist nicht bekannt, ob Sargramostim Ihrem ungeborenen Kind schaden wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen während der Anwendung von Imreplis berichtet.

3. Wie ist Imreplis anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker, dem medizinischen Fachpersonal oder einem Gesundheitsdienstleister an. Fragen Sie bei ihnen nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Verabreichung von Imreplis sollte **so bald wie möglich** erfolgen, nachdem Sie einer akuten hohen Strahlendosis ausgesetzt waren.

Die empfohlene Dosis von Imreplis zur Injektion unter die Haut (subkutane Injektion) ist unten aufgeführt.

- 7 Mikrogramm/kg bei Kindern und Jugendlichen mit mehr als 40 kg Körpergewicht sowie bei Erwachsenen
- 10 Mikrogramm/kg bei Kindern und Jugendlichen mit 15 kg bis 40 kg Körpergewicht
- 12 Mikrogramm/kg bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit weniger als 15 kg Körpergewicht

Ihr Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder ein Gesundheitsdienstleister wird Ihnen die richtige Injektionsdosis für Sie oder Ihr Kind mitteilen.

Ihr Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder der Gesundheitsdienstleister wird Ihnen sagen, wie lange Sie oder Ihr Kind mit Imreplis behandelt werden müssen, bis sich die Blutwerte, die durch Blutuntersuchungen bestimmt werden, ausreichend verbessert haben. Wenn es nicht möglich ist, Blutuntersuchungen zur Bestimmung des Blutbildes durchzuführen, kann Imreplis nach 23 aufeinanderfolgenden Tagen der Anwendung abgesetzt werden.

Individuelle Patientendosis (µg)	Individuelle Patientendosis (µg) = Gewicht (kg) × Dosis in µg/kg • Bei der Berechnung der Anfangsdosis sollte immer das tatsächliche Körpergewicht bei Behandlungsbeginn verwendet werden. • Teilen Sie die Gesamt-µg durch 250 µg/ml, um die Anzahl der benötigten ml zu bestimmen.
Beispiel für Erwachsene, Kinder oder Jugendliche > 40 kg (80 kg Körpergewicht)	Individuelle Patientendosis (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Es werden 560 µg Imreplis benötigt, d. h. 2 volle Durchstechflaschen Imreplis und ein Teil einer dritten Durchstechflasche (das restliche Arzneimittel in der dritten Durchstechflasche ist zu entsorgen). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Daher wird eine 3-ml-Spritze erforderlich sein.
Beispiel für ein Kind oder einen Jugendlichen 15–40 kg (20 kg Körpergewicht)	Individuelle Patientendosis (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Es werden 200 µg Imreplis benötigt, d. h. ein Teil 1 Durchstechflasche mit Imreplis (das restliche Arzneimittel in der Durchstechflasche ist zu entsorgen). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Daher wird eine 1-ml-Spritze erforderlich sein.
Beispiel für Neugeborene, Säuglinge oder Kinder < 15 kg (5 kg Körpergewicht)	Individuelle Patientendosis (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Es werden 60 µg Imreplis benötigt, d. h. ein Teil 1 Durchstechflasche mit Imreplis (das restliche Arzneimittel in der Durchstechflasche ist zu entsorgen). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Daher wird eine 1-ml-Spritze erforderlich sein.

Ihre Dosis	Individuelle Patientendosis (μg) = ____ kg $\times$ ____ $\mu\text{g}/\text{kg}$ = ____ μg ____ μg Imreplys wird benötigt (____ volle Durchstechflaschen und [ggf. ein] Teil einer Durchstechflasche [entsorgen Sie das restliche Arzneimittel, wenn nur ein Teil einer Durchstechflasche erforderlich ist]). ____ $\mu\text{g} \div 250 \mu\text{g}/\text{ml}$ = ____ ml. Daher wird eine ____-ml-Spritze erforderlich sein.
------------	---

Wenn Sie eine größere Menge von Imreplys injiziert haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich so bald wie möglich an einen Arzt, Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister. Möglicherweise werden Sie von einem Arzt überwacht.

Wenn Sie eine Dosis Imreplys vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Patienten, die Sargramostim anwenden, können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, von denen die meisten leicht bis mittelschwer und nicht schwerwiegend sind.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine schwere allergische Reaktion (einschließlich Anaphylaxie). Wenn dies bei Ihnen auftritt, beenden Sie die Anwendung von Imreplys und kontaktieren Sie sofort einen Arzt, Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister.

Andere wichtige Nebenwirkungen sind hohes Fieber (über 38 °C), Anzeichen einer Infektion (wie Schüttelfrost, Halsschmerzen, verstopfte Nase, laufende Nase), Atembeschwerden oder Keuchatmung, Benommenheit, ausgedehnter Hautausschlag oder Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion, plötzliche Gewichtszunahme, geschwollene Beine oder Füße oder andere Anzeichen von Flüssigkeitsansammlung, Brustkorbschmerz, Beschwerden im Brustkorb oder schneller oder unregelmäßiger Puls. Wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich sofort an einen Arzt, Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen Gesundheitsdienstleister.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):

Durchfall, Erbrechen, das Gefühl, Grippe zu haben, Müdigkeits- oder Schwächegefühl, Muskelschmerzen, auffällige Bluttestergebnisse, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Magenschmerzen, Magen-Darm-Blutungen, Knochenschmerzen, Magenbeschwerden, Erbrechen von Blut, Gelenkschmerzen, allgemeiner Körperschmerz, Halsschmerzen, Gefühl der Angespanntheit oder Sorge und Blutung im Auge.

Sie können auch ein bis vier Stunden nach einer Injektion leichtes Fieber (weniger als 38 °C) bekommen oder Schwellungen, Rötungen und/oder Beschwerden an der Injektionsstelle von Imreplys haben. Die Haut kann gerötet, schmerzhaft oder geschwollen sein. Dies kann auf eine Reaktion an der Injektionsstelle hindeuten. Deswegen muss Sargramostim normalerweise nicht abgesetzt werden. Wenn eine Reaktion an der Injektionsstelle auftritt, wenden Sie sich an einen Arzt, Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen anderen Gesundheitsdienstleister. Die folgenden Schritte können unternommen werden, um weitere Reaktionen an der Injektionsstelle zu verhindern:

- Nehmen Sie die Durchstechflaschen mit Imreplys und Wasser für Injektionszwecke mindestens 30 Minuten vor der geplanten Injektion aus dem Kühlschrank, damit sie sich vor der Injektion auf Raumtemperatur erwärmen können.

- Verwenden Sie bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle.
- Vermeiden Sie es, die Haut vor oder nach der Injektion zu reiben.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):
Erweiterung der Blutgefäße.

Wenn Sie sich wegen dieser oder anderer Nebenwirkungen Sorgen machen, wenden Sie sich an einen Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen anderen Gesundheitsdienstleister.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, auch solche, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder einen anderen Gesundheitsdienstleister. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Imreplis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Bewahren Sie die Durchstechflaschen im Original-Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

- Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen lichtgeschützt bei Temperaturen bis zu 25 °C gelagert werden, sind sie bis zu 1 Jahr stabil.
- Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen lichtgeschützt bei Temperaturen bis zu 40 °C gelagert werden, sind sie bis zu 1 Monat stabil.
- Nicht mehr als 1 Gy ionisierender Strahlung aussetzen. Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen bis zu 1 Gy ionisierender Strahlung ausgesetzt werden, sind sie lichtgeschützt bei Temperaturen bis zu 40 °C bis zu 2 Wochen stabil.

Wenn Sie keine Kühlung haben, können Sie das versiegelte Produkt bis zu einem Jahr bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) lagern. Versiegelte Durchstechflaschen mit Imreplis, die Temperaturen über 25 °C, aber nicht über 40 °C ausgesetzt waren, dürfen einen Monat lang aufbewahrt werden.

Nach Verdünnung mit Wasser für Injektionszwecke kann die Imreplis Lösung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Imreplys enthält

- Der Wirkstoff ist Sargramostim. Jede Durchstechflasche enthält 250 µg Sargramostim. Nach der Rekonstitution enthält jeder 1 ml 250 µg Sargramostim.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Saccharose, Trometamol und Salzsäure.

Wie Imreplys aussieht und Inhalt der Packung

Imreplys Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung) ist ein weißes lyophilisiertes Pulver, das in einem Karton mit fünf Einzeldosis-Durchstechflaschen mit 250 µg geliefert wird.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Vorbereitung und Injektion von Imreplys

Imreplys wird unter Ihre Haut injiziert (subkutane Injektion). Ihr Arzt, Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder ein anderer Gesundheitsdienstleister wird Ihnen das zu injizierende Volumen (ml) mitteilen.

Befolgen Sie alle Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers, des medizinischen Fachpersonals oder eines anderen Gesundheitsdienstleisters. Ändern Sie Ihre Dosis nicht und setzen Sie Imreplys nicht ab, es sei denn, ein Arzt, Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder ein anderer Gesundheitsdienstleister rät Ihnen dazu.

Die Durchstechflaschen mit Imreplys sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Je nach Gewicht des Patienten kann für jede Dosis mehr als eine Durchstechflasche mit Imreplys benötigt werden. Wenn ein erwachsener Patient beispielsweise 80 kg wiegt, werden drei Durchstechflaschen Imreplys benötigt und für jede Durchstechflasche wird Wasser für Injektionszwecke benötigt, um das Arzneimittel aufzulösen.

Unten finden Sie eine Liste der zu verwendenden Artikel, die in der Imreplys-Verpackung **nicht enthalten** sind, aber für die ordnungsgemäße Verabreichung unerlässlich sind:

- Wasser für Injektionszwecke in einer Durchstechflasche oder Ampulle (dies ist eine spezielle Wasserart, die extra für die Zubereitung von Injektionsmedikamenten hergestellt wird).
- Einmal-Dosierspritze und Nadel zum Hinzufügen von Wasser für Injektionszwecke zur Auflösung von Imreplys in der Durchstechflasche. Wenn eine Glasampulle mit Wasser für Injektionszwecke zum Einsatz kommt, sollte eine Filternadel verwendet werden.
- Einmalspritze und Nadel zur Injektion der Dosis Imreplys, nachdem sie mit dem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst wurde. Bitte achten Sie bei der Auswahl der richtigen Spritze darauf, dass die Spritzengröße ausreichend ist, um das erforderliche Volumen des Arzneimittels zu injizieren. Typische Spritzengrößen (Gesamtvolumen) sind 2 ml, 3 ml und 5 ml.
- Alkoholtupfer zur Reinigung Ihrer Haut an der Injektionsstelle und zur Reinigung der Oberseite(n) der Durchstechflasche(n) und/oder Ampulle(n)
- Wattebausch oder Mulltupfer
- Heftpflaster
- Abfallbehälter für Nadeln und Spritzen

Verabreichung durch Betreuungsperson/Selbstverabreichung

Imreplys kann selbst injiziert oder von einer Betreuungsperson injiziert werden.

Eine umfassende Anleitung zur Vorbereitung und Verabreichung des rekonstituierten Imreplys aus der Durchstechflasche siehe Packungsbeilage, Abschnitt 3 „Wie ist Imreplys anzuwenden?“.

Durchstechflasche(n) mit Imreplys und Artikel für die ordnungsgemäße Verabreichung müssen außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

Schritt 1: Vorbereiten

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife. Trocknen Sie Ihre Hände mit einem sauberen Handtuch ab.

Bitte beachten Sie das Verfalldatum auf der Durchstechflasche mit Imreplys und auf anderen Materialien, um sicherzustellen, dass das/die Produkt(e) nicht abgelaufen ist/sind.

Legen Sie für jede Dosis die benötigten Durchstechflaschen/Ampullen mit Imreplys und Wasser für Injektionszwecke auf eine saubere, gut beleuchtete Fläche und lassen Sie sie vor der Vorbereitung der Injektion Raumtemperatur erreichen.

- Versuchen Sie **nicht**, Produkte mit einer Wärmequelle wie heißem Wasser oder einer Mikrowelle zu erwärmen.
- Setzen Sie Durchstechflasche(n) mit Imreplys **nicht** direktem Licht aus. Bewahren Sie die Durchstechflasche(n) bis zum Gebrauch im Umkarton auf.
- Schütteln Sie Imreplys **nicht**.

Entfernen Sie die dunkelblaue Kunststoffkappe von der Durchstechflasche mit Imreplys und die Kappe von allen benötigten Durchstechflaschen mit Wasser für Injektionszwecke. Entfernen Sie nicht die Stopfen der Durchstechflasche. Entfernen Sie nicht den silberfarbenen Metallring um das Oberteil der Durchstechflaschen.

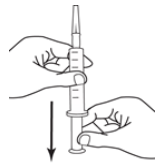
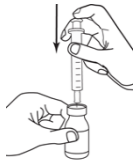
Die Abbildung zeigt den Schritt für eine Durchstechflasche mit Imreplys.

Wenn eine oder mehrere Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke verwendet werden, reinigen Sie diese vor dem Öffnen mit einem Alkoholtupfer. Eine Glasampulle sollte sich beim Öffnen in aufrechter Position befinden. Überprüfen Sie, dass sämtliche Flüssigkeit vom Hals der Ampulle entfernt wurde. Falls dies nicht der Fall ist, klopfen Sie vorsichtig an das obere Ende der Ampulle, bis die Flüssigkeit heruntergelaufen ist. Falls sich auf der



Ampulle ein Punkt befindet, stellen Sie sicher, dass dieser von Ihnen weg zeigt. Verwenden Sie eine Mullkompresse oder ein Papiertuch, um das obere Ende der Ampulle festzuhalten und dabei Ihre Finger zu schützen. Halten Sie die Ampulle in einer Hand. Klappen Sie den Hals der Ampulle mit der anderen Hand von Ihnen weg. Wenn Sie eine Kunststoff-Ampulle verwenden, drehen Sie das obere Ende, bis es sich löst.	
Reinigen Sie jeden Stopfen einer Durchstechflasche mit einem neuen Alkoholtupfer für jede Durchstechflasche. Lassen Sie die Durchstechflasche an der Luft trocknen (pusten Sie nicht darauf).	

Schritt 2: Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze aufziehen

Wiederholen Sie Schritt 2 und 3 für jede Durchstechflasche mit Imreplys, die für Ihre Dosis erforderlich ist, die Ihnen von Ihrem Arzt, Apotheker, dem medizinischen Fachpersonal oder einem anderen Gesundheitsdienstleister verordnet wurde. Suchen Sie Nadel und Spritze heraus, mit denen das Wasser für Injektionszwecke aufgezogen wird. Wenn Sie eine Glasampulle verwenden, sollten Sie eine Filternadel verwenden. Wenn die Nadel nicht an der Spritze befestigt ist, setzen Sie die Nadel auf die Spritze auf, wobei sich die Nadelkappe noch auf der Nadel befindet. <u>Wenn eine Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke verwendet wird:</u> Ziehen Sie die Nadelkappe gerade und weg von Ihrem Körper ab. Die Nadel darf nichts berühren. Ziehen Sie den Kolben der Spritze zurück, um 1 ml Luft in die Spritze zu saugen.	
Führen Sie die Nadel gerade nach unten in die Mitte des Gummistopfens auf der Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke ein. Drücken Sie den Spritzenkolben nach unten, um die gesamte Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche zu drücken. Halten Sie Ihren Finger auf dem Kolben, damit die Luft nicht in die Spritze zurückströmt. Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf. Stellen Sie sicher, dass die Flüssigkeit die Nadelspitze bedeckt.	
Halten Sie die Durchstechflasche auf dem Kopf und ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, bis sich 1 ml Wasser für Injektionszwecke im Spritzenzylinder befindet, bevor Sie Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entfernen. Wenn sich Luftblasen in der Spritze befinden, klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger gegen den Spritzenzylinder, bis die Luftblasen zum Nadelende der Spritze aufsteigen. Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu drücken. Wiederholen Sie diese Schritte nach Bedarf, bis Sie 1 ml Wasser für Injektionszwecke ohne Luftblasen in der Spritze haben. Entfernen Sie die Spritze mit aufgesetzter Nadel aus der Durchstechflasche, entsorgen Sie die Durchstechflasche und fahren Sie mit Schritt 3 fort.	

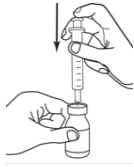
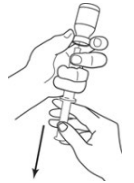
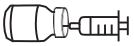
<u>Wenn eine Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke verwendet wird:</u> Ziehen Sie die Kappe der Filternadel gerade und weg von Ihrem Körper ab. Die Nadel darf nichts berühren.	
Führen Sie die Filternadel gerade nach unten in die Ampulle mit dem Wasser für Injektionszwecke ein. Stellen Sie sicher, dass die Flüssigkeit die Filternadelspitze bedeckt. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, bis sich 1 ml Wasser für Injektionszwecke im Spritzenzylinder befindet. Wenn sich Luftblasen in der Spritze befinden, nehmen Sie die Spritze mit der Filternadel aus der Ampulle und halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben. Klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger gegen den Spritzenzylinder, bis die Luftblasen zum Nadelende der Spritze aufsteigen. Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu drücken. Wiederholen Sie diese Schritte nach Bedarf, bis Sie 1 ml Wasser für Injektionszwecke ohne Luftblasen in der Spritze haben. Entfernen Sie die Filternadel von der Spritze. Setzen Sie für den nächsten Schritt eine neue Nadel (ohne Filter) auf die Spritze. Entsorgen Sie die Ampulle und fahren Sie mit Schritt 3 fort.	

Schritt 3: Imreplys Pulver mit Wasser für Injektionszwecke auflösen, das in Schritt 2 aufgezogen wurde.

Führen Sie die Nadel, die sich auf der Spritze mit dem Wasser für Injektionszwecke befindet, durch die Mitte des Gummistopfens der Durchstechflasche mit Imreplys ein. Drücken Sie den Spritzenkolben langsam herunter, bis sich das gesamte Wasser für Injektionen aus der Spritze in der Durchstechflasche mit Imreplys befindet. Ziehen Sie Spritze und Nadel vollständig aus der Durchstechflasche mit Imreplys heraus und entsorgen Sie sie in dem Abfallbehälter für Nadeln und Spritzen.	
Stellen Sie die Durchstechflasche mit Imreplys aufrecht auf eine ebene Fläche und bewegen Sie die Durchstechflasche mit Imreplys vorsichtig kreisförmig, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist und die Lösung klar und farblos ist. Die Durchstechflasche nicht schütteln. Nach der Rekonstitution muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Nicht über 8 °C lagern. Nicht einfrieren. Wiederholen Sie Schritt 2 und 3 für jede Durchstechflasche mit Imreplys, die für Ihre Dosis erforderlich ist, die Ihnen von Ihrem Arzt, Apotheker, dem medizinischen Fachpersonal oder einem anderen Gesundheitsdienstleister verordnet wurde.	

Schritt 4: Imreplys Lösung in eine Spritze aufziehen

Überprüfen Sie Ihre Verordnung, um zu bestätigen, welches Volumen (ml) der Imreplys Lösung Sie sich unter die Haut injizieren sollen.	
Stellen Sie die Durchstechflasche(n) mit Imreplys Lösung auf eine ebene Fläche. Wenn die Durchstechflasche(n) kalt ist/sind, lassen Sie sie mindestens 30 Minuten lang auf Raumtemperatur erwärmen. Reinigen Sie die Stopfen aller Durchstechflaschen mit Imreplys mit einem neuen Alkoholtupfer. Lassen Sie sie an der Luft trocknen.	

Suchen Sie die Nadel und Spritze heraus, in die die Imreplys Lösung aufgezogen wird. Wenn die Nadel nicht an der Spritze befestigt ist, setzen Sie die Nadel auf die Spritze auf, wobei sich die Nadelkappe noch auf der Nadel befindet. Ziehen Sie die Nadelkappe gerade, nach oben hin und weg von Ihrem Körper ab. Die Nadel darf nichts berühren.	
Halten Sie die Durchstechflasche mit Imreplys Lösung aufrecht auf einer ebenen Fläche fest und führen Sie die Nadel gerade nach unten durch die Mitte des Stopfens ein.	
Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf (falls erforderlich). Überzeugen Sie sich, dass die Imreplys Lösung die Nadelspitze bedeckt. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, um den Spritzenzylinder bis zur korrekten Menge (ml) zu füllen, die der Dosis Ihrer Verordnung entspricht. Möglicherweise benötigen Sie mehrere Durchstechflaschen mit Imreplys Lösung.	
Lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche und überprüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Wenn sich Luftblasen in der Spritze befinden, klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger gegen den Spritzenzylinder, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben aufsteigen. Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, um die Luftblasen aus der Spritze zu drücken. Halten Sie die Nadelspitze in der Flüssigkeit und ziehen Sie den Kolben bis zu der Zahl auf dem Spritzenzylinder zurück, die Ihrer verordneten Dosis entspricht (ml). Wiederholen Sie diese Schritte nach Bedarf.	
Überprüfen Sie erneut, ob sich die richtige Dosis in der Spritze befindet. Es ist wichtig, dass Sie genau die Dosis anwenden, die Ihnen von einem Arzt, Apotheker, dem medizinischen Fachpersonal oder einem anderen Gesundheitsdienstleister verordnet wurde. Entfernen Sie die Nadel NICHT aus der Durchstechflasche. Legen Sie die Durchstechflasche auf die Seite, wobei sich die Nadel noch in der Durchstechflasche befindet.	

Schritt 5: Injektionsstelle auswählen und vorbereiten

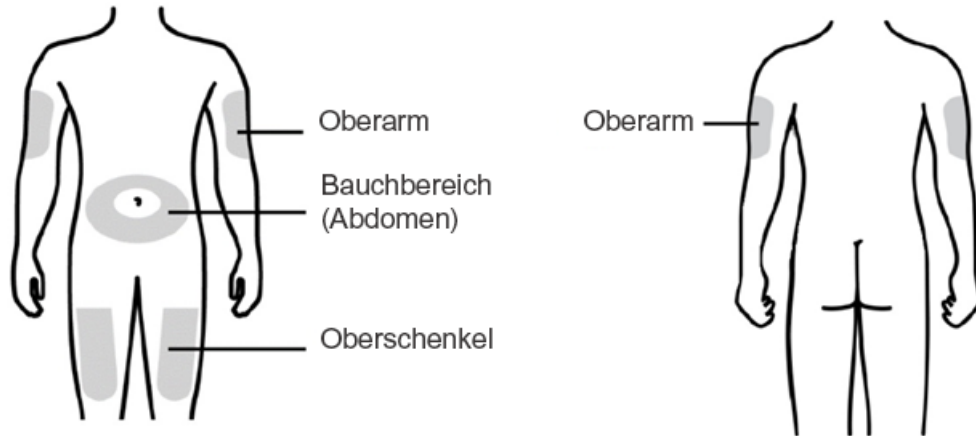
Reinigen Sie den Bereich direkt um die Injektionsstelle, die Sie verwenden wollen, mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie Ihre Haut trocknen. Berühren Sie diesen Bereich vor der Injektion nicht mehr.

Verwenden Sie nicht die gleiche Injektionsstelle, die Sie für die vorherige Injektion verwendet haben. **Vermeiden** Sie es, Injektionen in Bereiche zu verabreichen, in denen die Haut verbrannt oder verletzt („offen“), schmerzhaft, blau (Bluterguss), gerötet oder hart ist. Injizieren Sie nicht in Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen.

Sie können einen der folgenden Bereiche für die Injektionen verwenden:

- Oberschenkel
- Oberbauch mit Ausnahme eines 5 cm großen Bereichs direkt um Ihren Bauchnabel
- Außenseite des Oberarms (nur, wenn Ihnen jemand die Injektion verabreicht)

Die bevorzugte Verabreichungsstelle für Säuglinge und Kinder ist der Oberschenkel.



Schritt 6: Imreplys Lösung unter die Haut (subkutan) injizieren

Ziehen Sie Nadel und Spritze, die Ihre verordnete Dosis Imreplys enthält, aus der Durchstechflasche.

Drücken Sie die Injektionsstelle zwischen Daumen und Zeigefinger leicht zusammen. Achten Sie darauf, die Injektionsstelle selbst nicht zu berühren. Halten Sie die Haut während der Injektion zusammengedrückt.

Halten Sie die Spritze in der anderen Hand. Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45 bis 90 Grad schnell in die Haut ein. Je schneller Sie die Nadel in die zusammengedrückte Haut einführen, desto weniger Beschwerden oder Schmerzen treten auf.

Drücken Sie den Spritzenkolben langsam und kontinuierlich hinunter, bis die gesamte Imreplys Lösung injiziert ist.

Ziehen Sie die Nadel dann vorsichtig aus Ihrer Haut heraus.

Decken Sie die Stelle mit Wattebausch oder Mulltupfer ab, wenn Blut austritt. Befestigen Sie den Wattebausch oder Mulltupfer bei Bedarf mit einem Streifen Heftpflaster. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht.

Schritt 7: Ordnungsgemäße Entsorgung

Gehen Sie wie folgt vor:
Entsorgen Sie alle Materialien wie nachfolgend beschrieben.

Nach einmaliger Anwendung

- Entsorgen Sie die Spritze mit der Nadel sofort in einem Abfallbehälter für Nadeln und Spritzen.
- Entsorgen Sie die gebrauchten Durchstechflaschen mit Imreplys sofort in einem geeigneten Abfallbehälter.
- Stellen Sie sicher, dass alle anderen Materialien in den richtigen

Behältnissen entsorgt werden.

Spritze, Nadel, Durchstechflasche mit Imreplys und Wasser für Injektionszwecke dürfen NIEMALS wiederverwendet werden.

Wenn Sie kein Abfallbehältnis für Nadeln und Spritzen haben, können Sie ein haushaltsübliches Behältnis verwenden, das durchstichsicher und auslaufsicher ist.

Wichtig: Bewahren Sie das Abfallbehältnis für Nadeln und Spritzen stets für Kinder unzugänglich auf.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.