

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imreplys 250 microgramos polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250 µg de sargramostim*.

Después de la reconstitución, cada ml contiene 250 µg de sargramostim.

*Sargramostim es un factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) humano producido mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de levaduras (*S. cerevisiae*).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Imreplys está indicado para el tratamiento de pacientes de todas las edades expuestos de forma aguda a dosis mielosupresoras de radiación con subsíndrome hematopoyético del síndrome de radiación aguda (SRA-H).

Imreplys debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones radiológicas/de emergencia nuclear oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Imreplys debe iniciarse lo antes posible en cualquier adulto, adolescente, niño o lactante que haya estado expuesto de forma aguda a dosis mielosupresoras (por encima de 2 grays [Gy]) de radiación con sospecha de SRA-H según los signos y síntomas clínicos o con SRA-H confirmada según las pruebas analíticas. Si es posible, se debe obtener un hemograma completo (HC) inicial con fórmula leucocitaria.

Si es posible, calcule la dosis de radiación absorbida de un paciente (es decir, el nivel de exposición a la radiación) basándose en la información de las autoridades sanitarias públicas, la biodosimetría, si está disponible, o las características clínicas y los hallazgos analíticos, como la cinética de depleción linfocítica.

No debe suspenderse el tratamiento si se sospecha o diagnostica SRA-H, incluso si se estima que la dosis de radiación absorbida es inferior a 2 Gy. Imreplys no debe retrasarse si no hay un HC disponible o no se puede calcular la dosis de radiación absorbida.

Posología

Imreplys debe administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea y la administración se basa en el peso corporal de la siguiente manera:

- 7 microgramos/kg en niños y adolescentes que pesen más de 40 kg y en adultos
- 10 microgramos/kg en niños y adolescentes que pesen entre 15 y 40 kg
- 12 microgramos/kg en neonatos, lactantes o niños que pesen menos de 15 kg

Ver *Respuesta al tratamiento* para obtener orientación sobre la duración del tratamiento con Imreplys.

Modificación de la dosis

Para las reacciones adversas de grado 3 o 4 (ver sección 4.8), la dosis de Imreplys debe reducirse al 50 %, o interrumpirse hasta que la reacción adversa disminuya y luego reanudarse al 50 % de la dosis. Deben establecerse otras medidas para tratar la reacción adversa y continuar con ellas según sea necesario. Si una reacción adversa de grado 3 o 4 persiste o reaparece después del ajuste/la reanudación de la dosis, se debe interrumpir Imreplys de forma permanente.

Para las reacciones adversas de grado 1 o 2 (ver sección 4.8), sargramostim debe continuar con una estrecha supervisión del paciente y el tratamiento de la reacción adversa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis en personas de edad avanzada ≥ 65 años.

Respuesta al tratamiento

Debe obtenerse un HC inicial con fórmula leucocitaria y, a continuación, HC seriados aproximadamente cada tres días (cuando sea posible) hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) permanezca por encima de $1\,000/\text{mm}^3$ durante 3 HC consecutivos. Después de lograr un RAN superior a $1\,000/\text{mm}^3$ se deben obtener diariamente HC seriados (cuando sea posible) para evitar un tratamiento innecesario y minimizar cualquier riesgo de leucocitosis (ver sección 4.4). El inicio o la continuación de la administración de Imreplys no debe retrasarse si no se dispone de un HC.

La administración de Imreplys debe continuar hasta que el RAN permanezca por encima de $1\,000/\text{mm}^3$ durante 3 HC consecutivos o supere los $10\,000/\text{mm}^3$ después de un valor mínimo inducido por radiación. Si no se dispone de HC o en ausencia de respuesta al tratamiento, Imreplys podrá interrumpirse después de 23 días consecutivos de administración.

Forma de administración

Imreplys se debe administrar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo.

Imreplys puede autoadministrárselo el propio paciente o puede administrarlo un cuidador.

Imreplys debe reconstituirse en 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las instrucciones para la preparación y la administración del polvo reconstituido de Imreplys pueden consultarse en el prospecto, sección 3 “Cómo usar Imreplys”.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, al GM-CSF humano o a productos derivados de levaduras, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales

Imreplys se puede utilizar junto con otros tratamientos complementarios para tratar el SRA-H.

Dado que el mecanismo de toxicidad de la radiación comienza en el momento de la exposición, el tratamiento con Imreplys debe comenzar lo antes posible después de la exposición a la radiación. Sin embargo, no se han realizado estudios de eficacia para sargramostim cuando se administra antes de 24 horas después de la exposición a dosis mielosupresoras de radiación en un modelo animal grande de SRA-H inducido por irradiación corporal total.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, con sargramostim. El tratamiento con sargramostim debe interrumpirse en aquellos que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis anterior de sargramostim.

Edema hemodinámico, derrames y sobrecarga de líquidos

Se han notificado edema, síndrome de fuga capilar y derrame pleural y/o pericárdico en pacientes después de la administración de sargramostim en afecciones hematológicas.

En pacientes con derrames pleurales y pericárdicos preexistentes, la administración de sargramostim puede agravar la retención de líquidos. La retención de líquidos asociada o empeorada por sargramostim ha sido reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis de sargramostim con o sin tratamiento diurético.

Imreplys debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos, infiltrados pulmonares o insuficiencia cardíaca congestiva preexistentes. El peso corporal y el estado de hidratación deben controlarse cuidadosamente durante la administración de sargramostim.

Arritmias supraventriculares

Se ha notificado arritmia supraventricular en estudios no controlados durante la administración de sargramostim en afecciones hematológicas, especialmente en pacientes con antecedentes de arritmia cardíaca. Estas arritmias han sido reversibles tras la interrupción del tratamiento. Imreplys debe utilizarse sargramostim con precaución en pacientes con cardiopatía preexistente. Se debe consultar a un médico u otro profesional sanitario si se observa cualquier arritmia nueva o que empeore.

Posible efecto sobre las células malignas

Sargramostim es un factor de crecimiento que estimula los precursores mieloides normales. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que el sargramostim pueda actuar como factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor, especialmente las neoplasias malignas mieloides. Los pacientes con cáncer preexistente o antecedentes de cáncer deben recibir tratamiento con Imreplys lo antes posible tras la exposición a radiación debido a la naturaleza potencialmente mortal de la exposición y consultar a un oncólogo tan pronto como sea posible.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad.

El tratamiento con sargramostim en personas que no han estado expuestas a dosis mielosupresoras de radiación puede inducir anticuerpos antifármaco neutralizantes que pueden estar relacionados con la duración de la exposición a sargramostim.

Riesgo de leucocitosis

Se observaron recuentos de glóbulos blancos (LEU) $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ en pacientes que recibieron sargramostim para afecciones hematológicas. Tras la suspensión del tratamiento con sargramostim, la leucocitosis se ha resuelto en un plazo de 3 a 7 días. Si los recuentos de leucocitos superan $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ en cualquier paciente, Imreplys debe interrumpirse inmediatamente.

Limitaciones de la efectividad

La efectividad de sargramostim puede estar limitada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con afecciones subyacentes que afecten a la función de la médula ósea. Los pacientes con supresión preexistente de la médula ósea, como los que presentan neoplasias malignas hematológicas, trastornos autoinmunitarios o los que se someten a quimioterapia/radioterapia, pueden presentar una respuesta subóptima a sargramostim debido a la reducción de las reservas de células progenitoras o al deterioro de la hematopoyesis. Además, existe incertidumbre con respecto a la eficacia de sargramostim en personas expuestas de forma aguda a una radiación de dosis alta superior a 7,3 Gy (ver sección 5.1, Eficacia preclínica). La exposición a altas dosis de radiación puede provocar una insuficiencia irreversible de la médula ósea, lo que limita el posible beneficio de Imreplys en la promoción de la recuperación hematopoyética.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se dispone de datos limitados sobre las interacciones farmacológicas. Los pacientes que reciben tanto sargramostim como medicamentos que inducen leucocitosis (p. ej., corticoesteroides, otros factores estimulantes de colonias, litio) pueden tener un mayor riesgo de padecer leucocitosis (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación tiene, por sí misma, un efecto tóxico sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario. Esto se debe considerar para la valoración clínica del uso de Imreplys en mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de sargramostim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Imreplys se puede utilizar en mujeres embarazadas con SRA-H si es clínicamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si sargramostim/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.

Se puede considerar la lactancia durante el tratamiento con Imreplys, teniendo en cuenta que los recién nacidos también pueden necesitar tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre sargramostim y la fertilidad humana. Los estudios en conejos han mostrado efectos adversos sobre la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Imreplis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de sargramostim se evaluó utilizando todas las fuentes disponibles, incluidos estudios clínicos en adultos y niños en diversas indicaciones, estudios de voluntarios humanos sanos e informes solicitados y espontáneos y acontecimientos notificados en la literatura.

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más graves que se produjeron durante el tratamiento con sargramostim fueron:

- Reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia
- Edema hemodinámico, derrames y sobrecarga de líquidos
- Arritmias supraventriculares

Las RAM más frecuentes observadas en pacientes con cáncer hematológico tratados con sargramostim administrado por vía intravenosa son: fiebre (sin infección; hasta el 95 %), diarrea (hasta el 88 %), vómitos (hasta el 84 %), reacciones cutáneas (hasta el 77 %), exantema (hasta el 70 %), astenia (hasta el 69 %), anomalías analíticas metabólicas (hasta el 58 %), malestar general (hasta el 58 %), glucosa alta (hasta el 49 %), dolor abdominal (hasta el 38 %), pérdida de peso (hasta el 37 %), albúmina baja (hasta el 36 %), prurito (hasta el 23 %), hemorragia GI (hasta el 27 %), escalofríos (hasta el 25 %), faringitis (hasta el 23 %), dolor óseo (hasta el 21 %), dolor torácico (hasta el 15 %), hipomagnesemia (hasta el 15 %), hematemesis (hasta el 13 %), artralgia (dolor articular; hasta el 11 %), ansiedad (hasta el 11 %), hemorragia ocular (hasta el 11 %). En algunos sujetos, las enfermedades subyacentes han contribuido a la aparición de estas RAM.

Tabla de reacciones adversas

La tabla de RAM se basa en 5 estudios clínicos en 182 pacientes con cánceres hematológicos en los que los leucocitos se ven afectados de forma similar a lo que ocurre durante la exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación. En estos estudios, sargramostim se administró por vía intravenosa.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y las categorías de frecuencia de MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en adultos y niños con cánceres hematológicos tratados con sargramostim intravenoso en estudios clínicos controlados

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Ansiedad				
Trastornos oculares	Hemorragia ocular				
Trastornos vasculares		Vasodilatación			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Faringitis				

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal				
	Diarrea				
	Hemorragia gastrointestinal				
	Hematemesis				
	Vómitos				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito				
	Erupción cutánea				
	Reacciones cutáneas				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo				
	Artralgia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia				
	Dolor torácico				
	Escalofríos				
	Fiebre (sin infección)				
	Malestar general				
	Pérdida de peso				
Exploraciones complementarias	Glucosa alta				
	Albúmina baja				
	Hipomagnesemia				
	Anomalías de las pruebas de función metabólica sin especificar				

Población pediátrica

Un total de 332 sujetos pediátricos recibieron tratamiento con sargramostim intravenoso en 15 estudios clínicos en afecciones hematológicas, neonatos prematuros y enfermedad de Crohn, de los cuales 5 fueron controlados, 190 pacientes tenían entre 0 y 1 mes de edad, 6 pacientes tenían entre >1 mes y <2 años de edad, 1 paciente tenía <1 año de edad (sin especificar), 86 pacientes tenían entre 2 y <12 años de edad y 49 pacientes tenían entre 12 y <18 años de edad. El perfil de seguridad general fue similar al observado en adultos.

Reacciones adversas a medicamentos notificadas con la administración subcutánea de sargramostim

Se han observado RAM adicionales en estudios clínicos en voluntarios adultos sanos y niños con enfermedad de Crohn, en los que la mayoría de los pacientes recibieron sargramostim por vía subcutánea. De estos estudios, además de la Tabla 1, las RAM incluyen reacciones en el lugar de la inyección (hasta el 91 %), dolor de cabeza (hasta el 50 %), dolor de espalda (hasta el 47 %), náuseas (hasta el 23 %), calambres abdominales (hasta el 17 %), disnea (hasta el 12 %) y dolor corporal general (hasta el 13 %).

Notificación solicitada y espontánea y acontecimientos notificados en la literatura en pacientes tratados con sargramostim (con varias vías de administración)

Las RAM más frecuentes fueron fiebre, reacción en el lugar de la inyección, disnea, náuseas, dolor torácico, vómitos, diarrea, escalofríos, exantema, hipotensión, dolor abdominal, neutropenia febril, septicemia, neumonía, mareos y síncope.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas anafilaxia, edema hemodinámico, derrames e hipervolemia y arritmias supraventriculares con el uso de sargramostim en varias afecciones médicas.

No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad entre las notificaciones de poblaciones adultas y pediátricas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se administraron dosis de hasta 100 µg/kg/día (4 000 µg/m²/día o unas 16 veces la dosis recomendada) a 4 pacientes con tumores sólidos en un estudio en fase I no controlado mediante perfusión intravenosa continua durante 7 a 18 días. Se observaron aumentos en los niveles de leucocitos de hasta 200 000 células/mm³.

Se notificaron disnea, malestar general, náuseas, fiebre, erupción cutánea, taquicardia, trastorno respiratorio, trombocitopenia, cefalea y escalofríos, que fueron reversibles tras la interrupción de sargramostim.

En caso de sobredosis, interrumpa el tratamiento con Imreplys y vigile al paciente para detectar un aumento del nivel de leucocitos y síntomas respiratorios.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA09

Mecanismo de acción

Sargramostim es un GM-CSF humano recombinante. La unión a los receptores de GM-CSF expresados en la superficie de las células diana (progenitores hematopoyéticos y células inmunitarias maduras) inicia una cascada de señalización intracelular que induce respuestas celulares (es decir, división, maduración, activación). El GM-CSF es un factor multilíneo y, además de los efectos dependientes de la dosis sobre el linaje mielomonocítico, puede promover la proliferación y maduración de progenitores megacariocíticos y eritroides.

Eficacia preclínica

Los estudios de eficacia de sargramostim para la indicación de SRA-H no se pudieron realizar en humanos porque la realización de dichos estudios es contraria a los principios generalmente aceptados de la ética médica y los estudios de campo después de una exposición accidental o deliberada a dosis

potencialmente mortales de radiación ionizante no son viables. Por lo tanto, se realizaron 3 estudios adecuados y bien controlados (es decir, aleatorizados, enmascarados, controlados con placebo) en un modelo bien caracterizado de SRA-H inducido por irradiación corporal total (ICT) en monos Rhesus.

Estos estudios proporcionaron un tratamiento sintomático mínimo, imitando el entorno de recursos limitados tras un incidente radiológico y/o un incidente nuclear con víctimas en masa. No se proporcionó sangre completa, hemoderivados ni antibióticos individualizados.

En todos los estudios, los monos Rhesus recibieron 7 µg/kg en una única inyección subcutánea diaria, que es la dosis clínica recomendada para adultos expuestos a dosis mielosupresoras de radiación (ver sección 4.2).

La evidencia principal de la eficacia de sargramostim se resume en las tablas siguientes.

Tabla 2: Estudio aleatorizado, enmascarado y controlado con placebo en el macaco de la India (estudio 1)

Diseño	Estudio de eficacia aleatorizado, enmascarado y controlado con placebo realizado en monos Rhesus
Número de animales	108 macacos de la India 54 machos, 54 hembras). Animales expuestos a 6,55 Gy (36 machos:36 hembras) o 7,13 Gy (18 machos:18 hembras)
Aleatorización	Macacos de la India aleatorizados para recibir sargramostim (7 µg/kg/día) o placebo (agua para preparaciones inyectables). El tratamiento comenzó 48 ± 1 horas después de la ICT y continuó a diario hasta alcanzar un RAN $\geq 1\,000$ células/µl durante 3 días consecutivos o un RAN $\geq 10\,000$ células/µl
Dosis de radiación	6,55 y 7,13 Gy
Criterio de valoración principal	Supervivencia 60 días después de la radiación
Resultados	
Resultados del criterio de valoración principal (6,55 Gy de ICT)	Sargramostim aumentó significativamente la supervivencia a los 60 días: 28/36 (77,8 %) sobrevivieron en comparación con 15/36 (41,7 %) en el grupo de control ($p = 0,0018$, prueba exacta unilateral de Fisher)
Resultados del criterio de valoración principal (7,13 Gy de ICT)	Sargramostim mejoró la supervivencia a los 60 días: 11/18 (61,1 %) sobrevivieron en comparación con 3/18 (16,7 %) en el grupo de control ($p = 0,0076$, prueba exacta unilateral de Fisher)
Resultados del criterio de valoración secundario	Sargramostim mejoró las tasas de recuperación de leucocitos, neutrófilos y plaquetas con ambas dosis de radiación (6,55 y 7,13 Gy). También se observó una reducción en la incidencia de infecciones bacterianas.
Duración media de la exposición a Imreplys	17,6 días (intervalo de 12 a 23) [grupo de 6,55 Gy] 16,8 días (intervalo de 12 a 23*) [grupo de 7,13 Gy]

Abreviaturas: RAN: recuento absoluto de neutrófilos; ICT: irradiación corporal total

*La Tabla 32 del informe del estudio enumera el intervalo de duración como de 12 a 24; sin embargo, se omitió 1 día correspondiente al día 16 para el animal que recibió el tratamiento los días 2-25.

Tabla 3: Tiempo hasta la recuperación de neutrófilos (RAN) y plaquetas, e incidencia de infección en el macaco de la India (estudio 1)

Estudio 1	Dosis de ICT	Sargramostim (N = 36)	Control con vehículo (N = 36)	Importancia estadística (prueba del orden logarítmico)
Tiempo hasta la recuperación (días), mediana de días (IC del 95 %)				
RAN ≥500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p <0,0001
RAN ≥1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p <0,0001
Recuento plaquetario ≥20 000/μl		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p = 0,0008
RAN ≥500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
RAN ≥1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Recuento plaquetario ≥20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p = 0,0002
Incidencia de infección				
Incidencia % de infección bacteriana (IC del 95 %)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p <0,0001
Incidencia % de hemocultivo positivo	6,55 Gy	18 %	45 %	NP

Abreviaturas: RAN: recuento absoluto de neutrófilos; IC: intervalo de confianza; NE: no estimado

Tabla 4: Estudio aleatorizado y controlado con placebo para la evaluación de la eficacia en el modelo de macaco de la India de SRA-H inducido por ICT (estudio 2)

Diseño	Estudio de eficacia, específicamente el beneficio para la supervivencia y la respuesta tardía (respuesta de recuperación hematopoyética esperada) de sargramostim 60 días después de la ICT mortal a la dosis DL50/60 con tratamiento sintomático mínimo (antibióticos y líquidos) en monos Rhesus
Número de animales	105 macacos de la India macho aleatorizados a 3 grupos (n = 35 por grupo)
Tratamiento	Diariamente hasta que el recuento de RAN fuera $\geq 1\ 000$ células/ μl
Dosis de radiación	ICT de 6,80 Gy
Criterio de valoración principal	Supervivencia a los 60 días
Resultados	
Supervivencia a los 60 días 24 horas 48 horas	Número de macacos de la India tratados con sargramostim que sobrevivieron 17 de 35 (49 %) (p = 0,11, prueba del orden logarítmico) 21 de 35 (60 %) (p = 0,03, prueba del orden logarítmico)
Supervivencia a los 60 días Control	Número de macacos de la India que sobrevivieron 10 de 34 (29 %)
Duración media de la exposición a Imreplys	18 días o hasta que el RAN aumentó por encima de 1 000 células/ μl

Abreviaturas: RAN: recuento absoluto de neutrófilos; DL: dosis letal; ICT: irradiación corporal total

En la Tabla 5 se resumen los estudios de eficacia adecuados y bien controlados y los estudios confirmatorios de eficacia adecuados y bien controlados en macacos de la India.

Tabla 5: Estudio aleatorizado y controlado con placebo para la evaluación de la eficacia en el modelo de macaco de la India de SRA-H inducido por ICT (estudio 3)

Diseño	Estudio de eficacia aleatorizado y controlado con placebo en el modelo de macacos de la India de SRA-H inducido por ICT
Número de animales	308 macacos de la India (154 machos:154 hembras)
Tratamiento	A diario 48, 72, 96 o 120 horas después de la irradiación hasta que el RAN vuelva a $\geq 1000/\mu\text{l}$ durante 3 días consecutivos. El tratamiento se interrumpió si el RAN era $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$.
Dosis de radiación	ICT de 7,13 Gy
Objetivo principal	Evaluar la eficacia de sargramostim (7 $\mu\text{g/kg/día}$) frente a placebo cuando se inicia 48, 72, 96 o 120 horas después de la ICT en los macacos de la India expuestos a ICT de 7,13 Gy
Criterio de valoración principal	Supervivencia a los 60 días
Objetivos secundarios	Evaluar la eficacia en los parámetros hematológicos y la incidencia de infección
Resultados	
Supervivencia a los 60 días	Número de macacos de la India tratados con sargramostim que sobrevivieron
48 horas	30 de 44 (68 %)
72 horas	33 de 44 (75 %)
96 horas	30 de 44 (68 %)
120 horas	37 de 44 (84 %)
Supervivencia a los 60 días	Número de macacos de la India que sobrevivieron
Control	38 de 44 (86 %)
Duración media de la exposición a Imreplys	Aproximadamente 16 días hasta que el RAN fuera ≥ 1000 células/ μl durante 3 días consecutivos o RAN $\geq 10\ 000$ células/ μl

* Los resultados de supervivencia a los 60 días no se han controlado estadísticamente para la multiplicidad. Como resultado, la solidez de la evidencia es limitada y los hallazgos deben interpretarse con precaución. Abreviaturas: RAN: recuento absoluto de neutrófilos; ICT: irradiación corporal total

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con sargramostim.

En los macacos de la India expuestos a radiación inferior a 2 Gy y tratados con 7 $\mu\text{g/kg/día}$ de sargramostim mediante inyección subcutánea durante 14 días, no se observaron anticuerpos antifármaco. Se espera que el efecto de la radiación afecte a la capacidad del cuerpo humano para desarrollar anticuerpos antifármaco.

Hasta la fecha no se han asociado alertas de seguridad clínicas con anticuerpos antifármaco o anticuerpos antifármaco neutralizantes en pacientes sin mielosupresión.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Imreplys en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento del síndrome de radiación aguda (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad, por motivos científicos y por razones éticas no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del sargramostim no está disponible en pacientes con exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación.

El modelado y la simulación de los datos farmacocinéticos en adultos humanos sanos indican que se espera que las exposiciones a la $C_{\text{máx}}$ y al área bajo la curva (AUC) de sargramostim a una dosis de 7 $\mu\text{g/kg}$ en adultos sanos superen las exposiciones a la $C_{\text{máx}}$ (97,6 % de los pacientes) y al AUC (100 % de los pacientes) a la misma dosis de 7 $\mu\text{g/kg}$ en los macacos de la India.

La farmacocinética de sargramostim en pacientes pediátricos sanos se calculó escalando el modelo farmacocinético de la población adulta a la población pediátrica. Los valores medios previstos por el modelo del AUC_{0-24} en dosis de 7, 10 y 12 $\mu\text{g/kg}$ de sargramostim en pacientes pediátricos que pesaban más de 40 kg (~adolescentes), de 15 a 40 kg (~niños) y de 0 a menos de 15 kg (~recién nacidos a niños pequeños), respectivamente, fueron similares a los valores del AUC en adultos después de una dosis de 7 $\mu\text{g/kg}$.

Según un análisis farmacocinético poblacional de los datos de sargramostim liofilizado, la $C_{\text{máx}}$ media después de una dosis subcutánea de 7 $\mu\text{g/kg}$ (equivalente a una dosis de 250 $\mu\text{g/m}^2$ en un ser humano de 70 kg con una superficie corporal de 1,96 m^2) fue de 3,03 ng/ml y el AUC_{0-24} medio fue de 21,3 ng•h/ml. No hay acumulación de sargramostim después de la administración subcutánea repetida y se cumplen las condiciones de estado de equilibrio después de una única dosis subcutánea.

Absorción

Después de la administración subcutánea, se detectó sargramostim en suero de forma temprana (15 min) y las concentraciones séricas máximas se alcanzaron entre las 2,5 h y las 4 h.

Se observó un aumento más que proporcional a la dosis en el AUC tras una única administración subcutánea de sargramostim en el intervalo de dosis de 2 a 8 $\mu\text{g/kg}$ en sujetos varones sanos.

Distribución

En un estudio, los sujetos sanos recibieron 250 μg de sargramostim mediante perfusión intravenosa durante 2 horas. El volumen de distribución (V_z) observado después de la administración intravenosa fue de 14 l.

Biotransformación

No se realizaron estudios de metabolismo específicos, ya que sargramostim es una proteína y se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

Cuando sargramostim se administró por vía subcutánea a voluntarios adultos sanos, tuvo una semivida de eliminación terminal de 1,4 h. El aclaramiento corporal total/biodisponibilidad subcutánea (CL/F) observado fue de 23,9 l/h.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

En un estudio de toxicidad de dosis repetidas, se administró sargramostim por vía subcutánea diariamente a macacos cangrejeros a dosis de 20 y 200 µg/kg/día durante 30 días. El sistema linfohematopoyético se identificó como el objetivo principal de toxicidad: se observó un aumento de los leucocitos y las plaquetas, así como una infiltración inflamatoria esplénica y de células linfoides con ≥ 20 µg/kg/día.

Se observaron hiperplasia mieloide de la médula ósea de moderada a moderadamente grave e infiltrados de células mononucleares en el corazón y otros órganos con 200 µg/kg/día en el momento del sacrificio, y atrofia tímica de moderada a moderadamente grave con 200 µg/kg/día en animales en fase terminal y en recuperación. Todos los hallazgos se consideraron relacionados con la farmacología de sargramostim y, por lo tanto, son clínicamente relevantes; sin embargo, la mayoría de los hallazgos se observaron a una dosis que es aproximadamente de 17 a 29 veces mayor que la exposición clínica a las dosis recomendadas en humanos (de 7 a 12 µg/kg/día) en función de la escala del peso corporal.

Se observó un patrón de toxicidad similar, pero a una dosis más baja (20 µg/kg/día), en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 42 días en el que macacos cangrejeros recibieron 20, 63 y 200 µg/kg/día por vía subcutánea con una formulación de sargramostim que contenía ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), diferente de la de Imreplys. En este estudio, la exposición sistémica (AUC) a 20 µg/kg/día fue aproximadamente 2 veces mayor que la exposición clínica a las dosis recomendadas en humanos (de 7 a 12 µg/kg/día).

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Todos los estudios de toxicidad para la reproducción se llevaron a cabo con una formulación de sargramostim que contenía EDTA, diferente de Imreplys.

En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, se administró sargramostim subcutáneo a conejos a dosis de 25, 70 y 200 µg/kg/día desde 6 días antes de la inseminación artificial hasta el día de gestación (DG) 7. La toxicidad materna fue evidente con ≥ 70 µg/kg/día. Se observó una disminución de los lugares de implantación y un aumento de la pérdida previa a la implantación y una reducción de los embriones viables con 200 µg/kg/día. El AUC al nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad para la reproducción femenina y del desarrollo embrionario temprano de 70 µg/kg/día fue inicialmente (al inicio del periodo de administración) unas 7,2 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada para adultos (7 µg/kg/día).

En el estudio del desarrollo embriofetal, se administraron dosis subcutáneas de sargramostim a conejas preñadas durante el periodo entre el DG6 y el DG19 o entre el DG19 y el DG28 con 25, 70 y 200 µg/kg/día.

La toxicidad materna fue evidente con ≥ 25 µg/kg/día. Se observó un aumento en las resorciones tardías y una reducción del peso fetal con ≥ 70 µg/kg/día. Se observó un aumento de los abortos espontáneos y pérdida posterior a la implantación, una reducción de los fetos viables y una reducción del peso uterino y placentario durante la gestación con 200 µg/kg/día. El AUC al NOAEL para la toxicidad embriofetal de 25 µg/kg/día fue inicialmente (al inicio del periodo de administración) unas 2,9 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada para adultos (7 µg/kg/día).

En el estudio de desarrollo pre y posnatal, a las conejas se les administraron dosis s.c. de sargramostim entre el DG6 y el DG19, entre el DG19 y el día del parto o entre el día de lactancia (DL)1 y el DL14 con 25, 70 y 200 µg/kg/día. Se observó toxicidad materna con ≥ 25 µg/kg/día. Con dosis ≥ 25 µg/kg/día, se observó una reducción en la supervivencia posnatal de la descendencia cuando las conejas recibieron tratamiento durante la lactancia. La dosis alta de 200 µg/kg provocó una reducción

del peso corporal de las crías cuando las conejas recibieron tratamiento durante la lactancia y desde el DG19 hasta el parto. El tratamiento durante DG6-DG19 y DG19-parto con 200 µg/kg/día dio lugar a abortos, mientras que con el tratamiento después del periodo DG6-DG19 con 200 µg/kg/día también se observaron pérdida total de camada, reabsorciones tempranas, reducción del número de crías nacidas y reducción del tamaño de la camada viva el día posnatal 0. No existe NOAEL para la toxicidad neonatal. El AUC de la dosis de 25 µg/kg/día fue inicialmente (al inicio del periodo de administración) unas 2,6 veces la exposición clínica a la dosis clínica recomendada para adultos (7 µg/kg/día).

Al final de los periodos de administración, las exposiciones sistémicas disminuyeron debido a la producción de anticuerpos antisargramostim que alcanzaron 1 vez, 0,2 veces y 0,2 veces la exposición clínica en los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, desarrollo embriofetal y desarrollo pre y posnatal, respectivamente.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico del sargramostim.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Sacarosa

Trometamol

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Información adicional:

- Si los viales sin abrir alcanzan temperaturas de hasta 25 °C, son estables hasta 1 año si se protegen de la luz.
- Si los viales sin abrir alcanzan temperaturas de hasta 40 °C, son estables hasta 1 mes si se protegen de la luz.
- No los exponga a más de 1 Gy de radiación ionizante. Si los viales sin abrir se exponen a un máximo de 1 Gy de radiación ionizante, son estables hasta 2 semanas a temperaturas de hasta 40 °C si se protegen de la luz.

Después de la reconstitución

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables (no se incluye en el envase de Imreplys), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tamaño de envase de cinco viales de 8 ml (vidrio transparente Tipo I).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Partner Therapeutics Ltd.,

28 - 32 Pembroke Street Upper,

Dublin 2, Irlanda.

D02NT28

Tel.: +353.1264.1754

Correo electrónico: info@partnertx.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1924/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

El TAC presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para seguir caracterizando la eficacia y la seguridad de sargramostim en el tratamiento de la exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación con síndrome hematopoyético de síndrome de radiación aguda (SRA-H), el TAC realizará y enviará los resultados del estudio PTX-01-001, un estudio observacional retrospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad de sargramostim en personas expuestas a dosis mielosupresoras de radiación tras un acontecimiento de radiación ionizante, de acuerdo con el protocolo acordado.	Presentación del protocolo: 30 de junio de 2025 Fecha final: resultados finales del estudio en los 6 meses posteriores al uso del producto en un incidente.
Para garantizar una vigilancia adecuada de la seguridad y la eficacia de sargramostim en el tratamiento de la exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación con síndrome hematopoyético de síndrome de radiación aguda (SRA-H), el TAC proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y la eficacia de sargramostim.	Presentación del protocolo: NA Fecha final: debe presentarse como parte de la reevaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Imreplis 250 microgramo polvo para solución inyectable
sargramostim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 250 µg de sargramostim
Después de la reconstitución, cada ml contiene 250 µg de sargramostim.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene manitol (E421), sacarosa, trometamol y ácido clorhídrico. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1924/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Imreplis 250 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Imreplys 250 microgramos polvo para inyectable
sargramostim
Vía s.c.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Imreplys 250 microgramos polvo para solución inyectable sargramostim

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Imreplys y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imreplys
3. Cómo usar Imreplys
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Imreplys
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Imreplys y para qué se utiliza

Imreplys contiene el principio activo sargramostim, que es similar a una proteína natural del organismo llamada factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). El GM-CSF ayuda a la médula ósea a producir glóbulos blancos y plaquetas, que son cruciales para combatir las infecciones y curar las lesiones. Este medicamento se utiliza para tratar a adultos y niños desde el nacimiento que han tenido una exposición repentina a altas cantidades de radiación. Esta afección se denomina: subsíndrome hematopoyético del síndrome de radiación aguda (SRA-H). La radiación puede reducir gravemente los recuentos de glóbulos blancos (aumento del riesgo de infección), de plaquetas (lo que provoca hemorragias) y de glóbulos rojos, lo que provoca anemia y posible daño orgánico.

También se ha demostrado que sargramostim mejora el recuento de células sanguíneas en pacientes con ciertos cánceres de la sangre que se someten a quimioterapia o después de un trasplante de médula ósea. Al igual que los pacientes con cáncer, las personas que han estado expuestas a radiación y desarrollan SRA-H tendrán sistemas inmunitarios debilitados y recuentos de células sanguíneas reducidos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Imreplys

No use Imreplys

- si es alérgico a sargramostim o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido una reacción alérgica grave, incluida anafilaxia, al GM-CSF humano (sargramostim) u otros productos fabricados con levaduras.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario antes de empezar a usar Imreplys.

Una alergia generalizada es una reacción poco frecuente pero grave a Imreplys. Esto puede incluir erupción cutánea por todo el cuerpo, urticaria, dificultad para respirar, pulso rápido, sudoración y sensación de desmayo. En casos graves, una alergia generalizada puede ser potencialmente mortal. Si cree que tiene una alergia generalizada a Imreplys, deje de tomar Imreplys y póngase en contacto inmediatamente con un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario.

La exposición a una radiación aguda o repentina en dosis altas puede ser una afección potencialmente mortal. Debe considerarse el posible beneficio de Imreplys en la reducción de la amenaza para la vida de la exposición a la radiación en dosis altas frente a los posibles riesgos de tomar el medicamento.

Algunos efectos adversos de Imreplys también pueden ser síntomas de exposición a la radiación o de otros tratamientos que haya recibido. Póngase en contacto con un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario inmediatamente si después de tomar Imreplys:

- Tiene fiebre superior a 38 °C.
- Nota cualquier signo de infección, incluidos escalofríos, dolor de garganta o congestión (como congestión nasal).
- Tiene problemas para respirar o presenta sibilancias, desmayos, erupción cutánea extensa, urticaria o siente que está sufriendo una reacción alérgica.
- Experimenta un aumento repentino de peso u otros signos de acumulación de líquido, como piernas o pies hinchados.
- Experimenta dolor o molestias en el pecho o pulso rápido o irregular.

Si le preocupa algún otro efecto adverso o síntoma que pueda estar experimentando, póngase en contacto con un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario.

Durante el tratamiento con sargramostim, cuando sea posible, un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario debe controlar sus recuentos de células sanguíneas. Como resultado de las pruebas, se puede ajustar su dosis de Imreplys o se puede interrumpir su tratamiento con Imreplys.

Si tiene cáncer y, especialmente, si actualmente está recibiendo tratamiento contra el cáncer, póngase en contacto con su médico oncólogo tan pronto como sea posible después de la exposición a la radiación, independientemente de si ha empezado o no a usar Imreplys.

Otros medicamentos e Imreplys

Informe a su médico, farmacéutico, enfermero o profesional de la salud si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Su médico considerará el beneficio y el riesgo de usar Imreplys para usted y su bebé.

Se desconoce si sargramostim dañará al feto.

Conducción y uso de máquinas

No se han notificado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Imreplys.

3. Cómo usar Imreplys

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario. En caso de duda, consulte de nuevo con ellos.

La administración de Imreplys debe realizarse lo antes posible después de la exposición a dosis altas agudas de radiación.

A continuación se muestra la dosis recomendada de Imreplys que debe inyectarse bajo la piel (inyección subcutánea).

- 7 microgramos/kg en niños y adolescentes que pesen más de 40 kg, y en adultos
- 10 microgramos/kg en niños y adolescentes que pesen entre 15 y 40 kg
- 12 microgramos/kg en recién nacidos, bebés o niños que pesen menos de 15 kg

Su médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario le indicará el volumen adecuado que se le inyectará a usted o a su hijo/a.

Su médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario le dirá durante cuánto tiempo debe recibir tratamiento usted o su hijo/a con Imreplys hasta que los recuentos de células sanguíneas hayan mejorado lo suficiente, según lo determinado por los análisis de sangre. Si no es posible realizar análisis de sangre para determinar los recuentos de células sanguíneas, Imreplys puede interrumpirse después de 23 días consecutivos de administración.

Dosis individual del paciente (µg)	Dosis individual del paciente (µg) = peso (kg) × dosis en µg/kg • Siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento para calcular la dosis inicial. • Divida los µg totales entre 250 µg/ml para determinar el número de ml necesarios.
Ejemplo de adulto, niño o adolescente >40 kg (80 kg de peso corporal)	Dosis individual del paciente (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg Se necesitarán 560 µg de Imreplys, es decir, 2 viales completos de Imreplys y un tercer vial parcial (el fármaco restante del tercer vial debe desecharse). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Por lo tanto, puede ser necesaria una jeringa de 3 ml.
Ejemplo de niño o adolescente de 15 a 40 kg (20 kg de peso corporal)	Dosis individual del paciente (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg Se necesitarán 200 µg de Imreplys, es decir, 1 vial parcial de Imreplys (el fármaco restante del vial debe desecharse). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Por lo tanto, puede ser necesaria una jeringa de 1 ml.
Ejemplo de recién nacido, bebé o niño <15 kg (5 kg de peso corporal)	Dosis individual del paciente (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg Se necesitarán 60 µg de Imreplys, es decir, 1 vial parcial de Imreplys (el fármaco restante del vial debe desecharse). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Por lo tanto, puede ser necesaria una jeringa de 1 ml.
Su dosis	Dosis individual del paciente (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg Se necesitarán ____ µg de Imreplys (____ viales completos y [1 o ningún] vial parcial [deseche cualquier fármaco restante si se requiere un vial parcial]). $\text{____ } \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{____ ml}$. Por lo tanto, puede ser necesaria una jeringa de ____ ml.

Si se inyecta más Imreplys del que debe

Póngase en contacto con un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario tan pronto como sea posible. Es posible que un profesional sanitario quiera supervisarle.

Si olvidó tomar una dosis de Imreplys

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pacientes que toman sargramostim pueden experimentar efectos adversos no deseados, la mayoría de los cuales son de leves a moderados y no graves.

El efecto adverso más grave es una reacción alérgica grave (incluida la anafilaxia); si le sucede esto, deje de tomar Imreplys y póngase en contacto con un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario inmediatamente.

Otros efectos adversos importantes son fiebre alta (más de 38 °C), signos de infección (como escalofríos, dolor de garganta, congestión, secreción nasal), dificultad para respirar o sibilancias, sensación de desmayo, desarrollo de erupción cutánea extensa, urticaria u otros signos de reacción alérgica, aumento repentino de peso, hinchazón de piernas o pies u otros signos de acumulación de líquidos, dolor torácico, molestias en el pecho o pulso rápido o irregular. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, póngase en contacto inmediatamente con un médico, farmacéutico, enfermero o profesional sanitario.

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

Diarrea, vómitos, síntomas similares a la gripe, sensación de cansancio o debilidad, dolores musculares, resultados anómalos de análisis de sangre, dolor de cabeza, dolor de espalda, pérdida de peso, dolor de estómago, hemorragia gastrointestinal, dolor de huesos, malestar de estómago, vómitos con sangre, dolor de articulaciones, dolor corporal general, dolor de garganta, sensación de tensión o preocupación y sangrado ocular.

También puede tener febrícula (menos de 38 °C) aproximadamente entre 1 y 4 horas después de una inyección, o puede tener hinchazón, enrojecimiento y/o molestias en el lugar de inyección de Imreplys. La piel puede volverse roja, dolorosa o hinchada. Puede ser indicativo de una reacción en el lugar de inyección. Por lo general, esto no requerirá que deje de tomar sargramostim. Si se produce una reacción en el lugar de inyección, póngase en contacto con un médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario. Se pueden tomar las siguientes medidas para evitar más reacciones en el lugar de inyección:

- Al menos 30 minutos antes de la inyección, saque los viales de Imreplys y de agua para preparaciones inyectables de la nevera y deje que se pongan a temperatura ambiente antes de la inyección.
- Utilice un lugar de inyección diferente cada vez que se administre el tratamiento.
- Evite frotarse la piel antes o después de la inyección.

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

Dilatación de los vasos sanguíneos.

Si le preocupan estos efectos adversos o cualquier otro, póngase en contacto con un médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Imreplys

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior original para protegerlos de la luz.

Precauciones especiales:

- Si los viales sin abrir alcanzan temperaturas de hasta 25 °C, son estables hasta 1 año si se protegen de la luz.
- Si los viales sin abrir alcanzan temperaturas de hasta 40 °C, son estables hasta 1 mes si se protegen de la luz.
- No los exponga a más de 1 Gy de radiación ionizante. Si los viales sin abrir se exponen a un máximo de 1 Gy de radiación ionizante, son estables hasta 2 semanas a temperaturas de hasta 40 °C si se protegen de la luz.

Si no tiene refrigeración, puede conservar el producto cerrado a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) durante un máximo de un año. Los viales cerrados de Imreplys que hayan estado expuestos a temperaturas superiores a 25 °C y no superiores a 40 °C pueden conservarse durante un mes.

Después de la dilución con agua para preparaciones inyectables, la solución de Imreplys puede conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 24 horas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Imreplys

- El principio activo es sargramostim. Cada vial de vidrio contiene 250 µg de sargramostim. Después de la reconstitución, cada 1 ml contiene 250 µg de sargramostim.
- Los demás excipientes son manitol (E421), sacarosa, trometamol y ácido clorhídrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Imreplys polvo para solución inyectable (polvo para inyectable) es un polvo liofilizado blanco que se suministra en una caja que contiene cinco viales de vidrio unidos de 250 µg.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Cómo preparar e inyectar Imreplys

Imreplys se inyectará bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario le indicará el volumen (ml) que se debe inyectar.

Siga todas las instrucciones proporcionadas por su médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario. No cambie su dosis ni interrumpa Imreplys a menos que se lo indique un médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario.

Los viales de Imreplys son de un solo uso.

Es posible que se necesite más de un vial de Imreplys para cada dosis dependiendo del peso del paciente. Por ejemplo, si el peso de un paciente adulto es de 80 kg, se necesitarán tres viales de Imreplys y cada vial necesitará agua para preparaciones inyectables para disolver el fármaco.

A continuación se muestra una lista de los elementos que se deben utilizar que **no se incluyen** en el embalaje de Imreplys, pero que son esenciales para la correcta administración:

- Agua para preparaciones inyectables en un vial o ampolla (este es un tipo especial de agua que se fabrica específicamente para su uso en la preparación de medicamentos inyectables).
- Jeringa y aguja medidoras desechables para añadir agua para preparaciones inyectables y disolver Imreplys en el vial. Debe utilizarse una aguja con filtro si se utiliza una ampolla de vidrio de agua para preparaciones inyectables.
- Jeringa desechable y aguja para inyectar la dosis de la solución de Imreplys después de que se haya disuelto con agua para preparaciones inyectables. Tenga en cuenta que, al elegir la jeringa correcta, es importante asegurarse de que el tamaño de la jeringa es adecuado para inyectar el volumen necesario del fármaco. Los tamaños habituales de las jeringas (volumen total) son de 2 ml, 3 ml y 5 ml.
- Toallitas impregnadas con alcohol para limpiar la piel en el lugar de la inyección y para limpiar la parte superior del/de los vial(es) y/o ampolla(s).
- Bolita de algodón o gasa
- Tirita
- Recipiente para desechar agujas y jeringas

Cuidador/autoadministración

Imreplys puede autoadministrárselo el propio paciente o puede administrarlo un cuidador.

En el prospecto, sección 3, “Cómo usar Imreplys”, se incluyen instrucciones completas para la preparación y administración del vial de Imreplys reconstituido.

El vial o los viales de Imreplys y los elementos para su correcta administración deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Paso 1: Preparar

Lávese bien las manos con agua y jabón. Séquelas con una toalla limpia.

Consulte la fecha de caducidad en el vial de Imreplys y otros suministros para asegurarse de que el/los producto(s) no ha(n) caducado.

Para cada dosis, coloque los viales de Imreplys y agua para preparaciones inyectables necesarios sobre una superficie limpia y bien iluminada y deje que alcancen la temperatura ambiente antes de preparar una inyección.

- **No** intente calentar los productos utilizando una fuente de calor como agua caliente o microondas.
- **No** deje los viales de Imreplys bajo luz directa. Conserve los viales en la caja hasta el momento de su uso.
- **No** agite los viales de Imreplys.

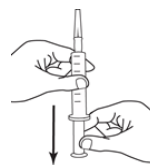
Quite la cápsula de cierre de plástico azul oscuro del vial de Imreplys y la cápsula de cierre/tapa de los viales de agua para preparaciones inyectables. No retire los tapones de los viales. No retire la anilla metálica de color plateado que rodea la tapa de los viales. <i>La figura muestra el paso para un vial de Imreplys.</i> Si utiliza ampolla(s) de agua para preparaciones inyectables, límpiela(s) con una toallita impregnada con alcohol antes de abrirla(s). Para abrir una ampolla de vidrio, debe sujetarse en posición vertical. Compruebe que se retire todo el líquido del cuello de la ampolla. En caso negativo, gire suavemente la parte superior de la ampolla hasta que el líquido vuelva a entrar. Si hay un punto en la ampolla, asegúrese de que el punto esté alejado de usted. Utilice una gasa o una toallita de papel para sujetar la parte superior de la ampolla, protegiendo sus dedos. Sujete la ampolla con una mano y utilice la otra para romper el cuello de la ampolla hacia fuera. Si utiliza una ampolla de plástico, gire la parte superior de la ampolla hasta retirarla.	
Limpie el tapón de cada vial con una toallita impregnada con alcohol nueva para cada vial. Deje que el vial se seque al aire por sí mismo (no lo sople).	

Paso 2. Retirar el agua para preparaciones inyectables con una jeringa

Repita los pasos 2 y 3 para cada vial de Imreplys necesario para su dosis según lo prescrito por su médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario.

Localice la aguja y la jeringa para extraer el agua para preparaciones inyectables. Se debe utilizar una aguja con filtro si se utiliza una ampolla de vidrio. Si la aguja no está conectada a la jeringa, acóplela a la jeringa con el capuchón de la aguja todavía colocado.

Si se utiliza un vial de agua para preparaciones inyectables: tire del capuchón de la aguja hacia arriba y alejándolo de su cuerpo. No permita que la aguja toque nada. Tire del émbolo de la jeringa para añadir 1 ml de aire a la jeringa.



Inserte la aguja recta en el centro del tapón de goma en el vial de agua para preparaciones inyectables.

Empuje el émbolo de la jeringa hacia abajo para introducir todo el aire de la jeringa en el vial. Mantenga el dedo en el émbolo para que el aire no vuelva a entrar en la jeringa.

Mantenga la aguja en el vial y ponga el vial boca abajo. Asegúrese de que el líquido cubre la punta de la aguja.



Mantenga el vial boca abajo y tire lentamente del émbolo de la jeringa hasta que haya 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el cilindro de la jeringa antes de retirar la jeringa y la aguja del vial. Si hay burbujas de aire en la jeringa, golpee suavemente el cilindro de la jeringa con el dedo hasta que las burbujas de aire suban al extremo de la aguja de la jeringa. Empuje suavemente el émbolo hacia arriba para expulsar las burbujas de aire de la jeringa. Repita estos pasos según sea necesario hasta que tenga 1 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa sin burbujas de aire.

Retire la jeringa con la aguja acoplada del vial, deseche el vial y vaya al paso 3.

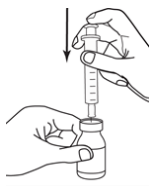
Si se utiliza una ampolla de agua para preparaciones inyectables: tire del capuchón de la aguja con filtro hacia arriba y alejándolo de su cuerpo. No permita que la aguja toque nada.



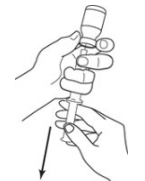
Inserte la aguja con filtro recta en la ampolla de agua para preparaciones inyectables. Asegúrese de que el líquido cubre la punta de la aguja con filtro. Tire lentamente del émbolo de la jeringa hasta que haya 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el cilindro de la jeringa. Si hay burbujas de aire en la jeringa, retire la jeringa con la aguja con filtro acoplada de la ampolla y apunte hacia arriba. Golpee suavemente el cilindro de la jeringa con el dedo hasta que las burbujas de aire suban al extremo de la aguja de la jeringa. Empuje suavemente el émbolo hacia arriba para expulsar las burbujas de aire de la jeringa. Repita estos pasos según sea necesario hasta que tenga 1 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa sin burbujas de aire. Retire la aguja con filtro de la jeringa. Conecte una aguja nueva (el filtro no es necesario) para el paso siguiente. Deseche la ampolla y vaya al paso 3.

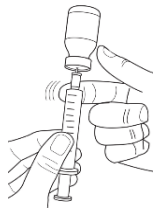
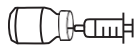


Paso 3. Disolver el polvo de Imreplys con el agua para preparaciones inyectables que retiró en el paso 2.

Inserte la aguja en la jeringa con agua para preparaciones inyectables en el centro del tapón de goma del vial de Imreplys. Empuje lentamente el émbolo de la jeringa hacia abajo hasta que todo el agua para preparaciones inyectables de la jeringa esté en el vial de Imreplys. Extraiga completamente la jeringa y la aguja del vial de Imreplys y deséchelas en el recipiente para agujas y jeringas.	
Manteniendo el vial de Imreplys en posición vertical sobre una superficie plana, gire con suavidad el vial de Imreplys en un patrón circular hasta que el polvo esté completamente disuelto y la solución sea transparente e incolora. No agite el vial. Una vez reconstituido, debe conservarse en nevera a entre 2 y 8 °C, y utilizarse en un plazo de 24 horas. No lo conserve a una temperatura superior a 8 °C. No congelar. Repita los pasos 2 y 3 para cada vial de Imreplys necesario para su dosis según lo prescrito por su médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario.	

Paso 4. Extraer la solución de Imreplys en una jeringa

Revise su receta para confirmar qué volumen (ml) de solución de Imreplys debe inyectar bajo la piel.	
Coloque el/los vial(es) de la solución de Imreplys sobre una superficie plana. Si el/los vial(es) está(n) frío(s), deje que se caliente(n) a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos. Limpie el tapón del/de los vial(es) de Imreplys con una toallita impregnada con alcohol nueva. Déjelo(s) secar al aire.	
Localice la aguja y la jeringa para extraer la solución de Imreplys. Si la aguja no está conectada a la jeringa, acóplela a la jeringa con el capuchón de la aguja todavía colocado. Tire del capuchón de la aguja hacia arriba y alejándolo de su cuerpo en dirección ascendente. No permita que la aguja toque nada.	
Mantenga el/los vial(es) de solución de Imreplys en posición vertical sobre una superficie plana e inserte la aguja verticalmente por el centro del tapón.	
Mantenga la aguja en el vial y ponga el vial boca abajo (si es necesario). Asegúrese de que la solución de Imreplys cubre la punta de la aguja. Tire lentamente del émbolo de la jeringa para llenar el cilindro de la jeringa hasta alcanzar la cantidad correcta (ml) que coincida con la dosis que se indica en su receta. Es posible que se necesiten varios viales de solución de Imreplys.	

Mantenga la aguja en el vial y compruebe si hay burbujas de aire en la jeringa. Si hay burbujas de aire en la jeringa, golpee suavemente el cilindro de la jeringa con el dedo hasta que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa. Empuje suavemente el émbolo para expulsar las burbujas de aire de la jeringa. Mantenga la punta de la aguja en el líquido y tire del émbolo hasta la marca del número del cilindro de la jeringa que coincida con su dosis (ml). Repita estos pasos según sea necesario.	
Vuelva a comprobarlo para asegurarse de que tiene la dosis correcta en la jeringa. Es importante que utilice la dosis exacta recetada por un médico, farmacéutico, enfermero u otro profesional sanitario. NO retire la aguja del vial. Tumbe el vial sobre un lateral con la aguja todavía en el vial.	

Paso 5: Seleccionar y preparar un lugar de inyección

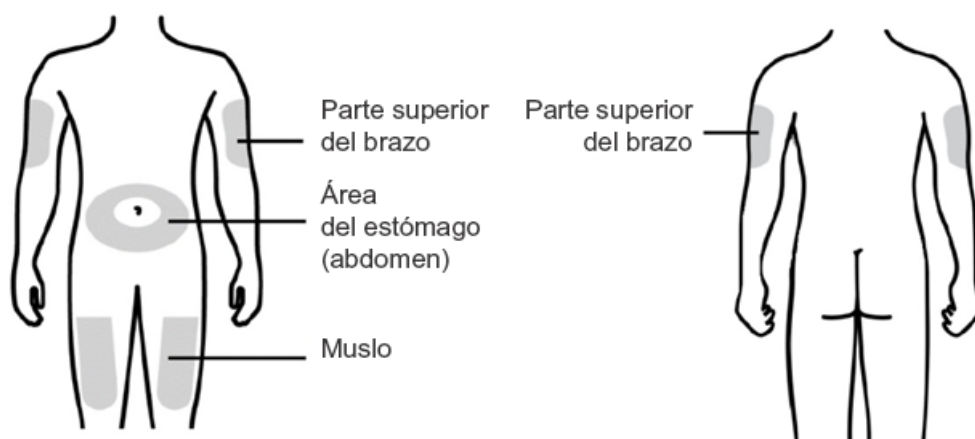
Limpie inmediatamente la zona alrededor del lugar de la inyección que planea usar con una toallita impregnada con alcohol. Deje que la piel se seque. No vuelva a tocar esta zona antes de administrarse la inyección.

No utilice la misma zona de inyección que utilizó para la inyección anterior. **Evite** inyectarse en zonas en las que la piel esté quemada o abierta (úlceras), o presente dolor, hematomas, enrojecimiento o endurecimiento. Evite inyectarse en zonas con cicatrices o estrías.

Puede utilizar cualquiera de los siguientes lugares para una inyección:

- Muslo
- Zona del estómago excepto una zona de unos 5 cm alrededor del ombligo
- Zona externa de la parte superior del brazo (solo si otra persona le está administrando la inyección)

El lugar de administración preferido para lactantes y pacientes pediátricos es el muslo.



Paso 6: Inyectar la solución de Imreplys bajo la piel (por vía subcutánea)

Retire la jeringa y la aguja que contiene la dosis recetada de Imreplys del vial. Pellizque el lugar de la inyección entre el pulgar y el dedo índice. Tenga cuidado de no tocar el lugar de la inyección. Mantenga la piel pellizcada durante la inyección. Sujete la jeringa con la otra mano. Inserte la aguja en la piel rápidamente en un ángulo de 45 a 90 grados. Habrá menos molestias o dolor cuanto más rápido introduzca la aguja en la piel pellizcada. Presione lentamente y con una presión constante el émbolo de la jeringa hasta que se haya inyectado toda la solución de Imreplys. Cuando haya terminado, retire suavemente la aguja de la piel. Cubra la zona con una bola de algodón o gasa si hay sangre. Aplique una tirita sobre la bola de algodón o gasa, si es necesario. No frote el lugar de la inyección.	
---	--

Paso 7: Eliminación adecuada

Haga lo siguiente: Deseche adecuadamente todos los suministros como se describe a continuación. Después de un uso • Deseche inmediatamente la jeringa con la aguja en un recipiente para agujas y jeringas. • Deseche inmediatamente el vial de Imreplys usado en un recipiente de residuos adecuado. • Asegúrese de que todos los demás materiales se desechen en los recipientes adecuados. La jeringa, la aguja, el vial de Imreplys y el agua para preparaciones inyectables NUNCA deben reutilizarse. Si no tiene un recipiente para agujas o jeringas, puede usar un recipiente doméstico resistente a las perforaciones y a prueba de fugas. Importante: Mantenga siempre el recipiente para desechar agujas y jeringas fuera del alcance de los niños.	
--	--

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.