

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imreplys 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250 mikrogrammaa sargramostiimia*.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 250 mikrogrammaa sargramostiimia.

*Sargramostiimi on ihmisen granulosyytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF), joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla hiivan (*S. cerevisiae*) ekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Kylmäkuivattu, valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imreplys on tarkoitettu sellaisten kaikenikäisten potilaiden hoitoon, jotka ovat altistuneet äkillisesti luuydintä lamauttaville säteilyannoksille, ja joilla on äkillisen säteily sairauden hematopoeettinen alaoireyhtymä (H-ARS).

Imreplys-valmistetta on käytettävä virallisten radiologisten/säteilyvaaratilannetta koskevien suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Imreplys-hoito on aloitettava mahdollisimman pian kaikille aikuisille, nuorille, lapsille tai pikkulapsille, jotka ovat altistuneet äkillisesti luuydintä lamauttaville säteilyannoksille (yli 2 grayta [Gy]) ja joilla epäillään olevan H-ARS kliinisten oireiden ja löydösten perusteella tai joilla on laboratoriotutkimuksella vahvistettu H-ARS. Mikäli mahdollista, lähtötilanteessa on hankittava täydellinen verenkuv (TVK), jossa on tehty valkosolujen erittelylaskenta.

Jos mahdollista, potilaan absorboitunut säteilyannos (säteilyaltistuksen taso) arvioidaan kansanterveysviranomaisten antamien tietojen, biodosimetrian (jos se on saatavilla) tai kliinisten piirteiden ja laboratoriolöydösten, kuten lymfositopenian, perusteella.

Hoitoa ei pidä jättää antamatta, jos H-ARS-oireyhtymää epäillään tai se todetaan, vaikka absorboituneen säteilyannoksen arvioidaan olevan alle 2 Gy. Imreplys-valmisteen antamista ei pidä viivyttää, jos täydellistä verenkuvaa ei ole helposti saatavilla tai absorboitunutta säteilyannosta ei voida arvioida.

Annostus

Imreplys annetaan kerran päivässä injektiona ihon alle, ja annostus perustuu painoon seuraavasti:

- 7 mikrogrammaa/kg lapsille ja nuorille, jotka painavat yli 40 kg, sekä aikuisille
- 10 mikrogrammaa/kg lapsille ja nuorille, jotka painavat 15–40 kg
- 12 mikrogrammaa/kg vastasyntyneille, vauvoille tai alle 15 kg painaville lapsille

Katso kohdasta *Hoitovaste* Imreplys-hoidon kestoa koskevia ohjeita.

Annoksen muuttaminen

Asteen 3 tai 4 haittavaikutusten osalta (ks. kohta 4.8) Imreplys-annosta on pienennettävä 50 % tai se on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievenee, ja sen jälkeen jatketaan 50 %:lla annoksesta. Muita toimenpiteitä haittavaikutuksen hoitamiseksi on aloitettava ja niitä on tarvittaessa jatkettava. Jos asteen 3 tai 4 haittavaikutus jatkuu tai uusiutuu annoksen muuttamisen tai uudelleenaloituksen jälkeen, Imreplys-valmisteen käyttö on lopetettava pysyvästi.

Asteen 1 tai 2 haittavaikutusten tapauksessa (ks. kohta 4.8) sargramostiimihoitoa jatketaan, potilasta tarkkaillaan huolellisesti ja haittavaikutusta hoidetaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäälle henkilölle, joka on vähintään 65-vuotias.

Hoitovaste

Lähtötilanteen täydellinen verenkuvassa, jossa on tehty valkosolujen erittelylaskenta, ja sen jälkeen sarja täydellisiä verenkuvia, on hankittava noin joka kolmas päivä (mahdollisuuksien mukaan), kunnes neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) pysyy arvossa yli 1 000/mm³ kolmessa peräkkäisessä täydellisessä verenkuvassa. Kun neutrofiilien absoluuttinen määrä on ensimmäisen kerran saatu arvoon yli 1 000/mm³, on otettava sarja täydellisiä verenkuvia päivittäin (mahdollisuuksien mukaan) tarpeettoman hoidon välttämiseksi ja mahdollisen leukosytoosin riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Imreplys-valmisteen käytön aloittamista tai jatkamista ei pidä viivästyttää, jos täydellistä verenkuvaa ei ole saatavissa.

Imreplys-valmisteen antamista jatketaan, kunnes neutrofiilien absoluuttinen määrä on yli 1 000/mm³ kolmessa peräkkäisessä täydellisessä verenkuvassa tai yli 10 000/mm³ säteilyn aiheuttaman aallonpohjan jälkeen. Jos täydellistä verenkuvaa ei ole saatavissa tai hoitovastetta ei ilmene, Imreplys-hoito voidaan keskeyttää 23 peräkkäisen annostelupäivän jälkeen.

Antotapa

Imreplys annetaan injektion ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarteen.

Potilas voi antaa Imreplys-valmisteen itselleen tai muu hoitava henkilö voi antaa sen.

Imreplys on saatettava käyttövalmiiksi 1 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Ohjeet käyttövalmiiksi saatetun Imreplys-kuiva-aineen valmistelusta ja annosta löytyvät pakkausselosteen kohdasta 3, ”Miten Imreplys-valmistetta käytetään”.

4.3 Vasta-aiheet

Aiemmat vakavat yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien anafylaksia, ihmisen GM-CSF:lle tai hiivaperäisille valmisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleiset suositukset

Imreplys-valmistetta voidaan käyttää yhdessä muiden tukihoidojen kanssa H-ARS:n hoitoon.

Säteilytoksisuuden mekanismi alkaa altistushetkellä, joten Imreplys-hoito on aloitettava mahdollisimman pian säteilyaltistuksen jälkeen. Sargramostiimin tehoa koskevia tutkimuksia, kun sargramostiimia on annettu aikaisemmin kuin 24 tuntia luuydintä lamauttaville säteilyannoksille altistumisen jälkeen, ei kuitenkaan ole tehty laajassa koko kehon säteilytyksen aiheuttaman H-ARS:n eläinmallissa.

Yliherkkyys ja anafylaksia

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita, on raportoitu sargramostiimin käytön yhteydessä. Sargramostiimin käyttö on lopetettava niiden henkilöiden kohdalla, joille on tullut anafylaksia aiemman sargramostiimiannoksen jälkeen.

Hemodynaaminen edeema, effuusiot ja nesteylikuormitus

Potilailla, joilla on verisairauksia, on raportoitu sargramostiimin antamisen jälkeen edeemaa, hiusuonivuoto-oireyhtymää ja pleura- ja/tai perikardiaalista effuusiota.

Potilailla, joilla on entuudestaan pleura- ja perikardiaalisia effuusioita, sargramostiimin antaminen voi pahentaa nesteretenttiota. Sargramostiimiin liittyvä tai pahentunut nesteretenttio on korjautunut sargramostiimin käytön keskeyttämisen tai annoksen vähentämisen jälkeen diureettihoidon kanssa tai ilman sitä.

Imreplys-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on jo nesteretenttio, keuhkoinfiltraatteja tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Painoa ja nestetasapainoa on tarkkailtava huolellisesti sargramostiimin antamisen aikana.

Supraventrikulaariset rytmihäiriöt

Supraventrikulaarista rytmihäiriötä on raportoitu ei-kontrolloiduissa tutkimuksissa sargramostiimin antamisen aikana, erityisesti verisairauspotilailla, joilla on ollut aiemmin sydämen rytmihäiriö. Nämä rytmihäiriöt ovat korjautuneet hoidon lopettamisen jälkeen. Imreplys-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on ennestään sydänsairaus. On käännäyttävä lääkärin tai muun terveydenhoidon ammattilaisen puoleen, jos havaitaan uusia tai pahenevia rytmihäiriöitä.

Mahdollinen vaikutus pahanlaatuisiin soluihin

Sargramostiimi on kasvutekijä, joka stimuloi normaaleja myelooisia esiaestesoluja. Ei kuitenkaan voida sulkea pois mahdollisuutta, että sargramostiimi voi toimia jonkin kasvaintyyppin, erityisesti myelooisten pahanlaatuisten kasvainten, kasvutekijänä. Potilaiden, joilla on syöpä tai joilla on ollut aiemmin syöpä, Imreplys-hoito on aloitettava mahdollisimman pian säteilyaltistuksen jälkeen.

altistumisen hengenvaarallisen luonteen vuoksi ja otettava yhteyttä syöpälääkäriin niin pian kuin se on käytännössä mahdollista.

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuus on mahdollista. Jos henkilöille, jotka eivät ole altistuneet luuydintä lamauttaville säteilyannoksille, annetaan sargramostiimihoitoa, tämä voi aiheuttaa neutraloivia lääkevasta-aineita, jotka saattavat liittyä sargramostiimille altistumisen keston.

Leukosytoosin riski

Sargramostiimihoitoa verisairauteen saaneilla potilailla havaittiin valkosolumääriä, jotka olivat $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Sargramostiimihoidon lopettamisen jälkeen leukosytoosi on korjautunut 3–7 päivän kuluessa. Jos potilaan valkosolujen määrä ylittää $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, Imreplys-hoito on keskeytettävä välittömästi.

Tehokkuuden rajoitukset

Sargramostiimin tehokkuus saattaa olla rajoittunut immuunipuutteisilla potilailla ja potilailla, joilla on luuytimen toimintaan vaikuttavia perussairauksia. Potilailla, joilla on luuydinsuppressio, kuten potilailla, joilla on pahanlaatuisia verisairauksia, joilla on autoimmuunisairauksia tai kemoterapia-/säteilyhoitoa saavilla potilailla, voi olla suboptimaalinen vaste sargramostiimille, mikä johtuu pienentyneistä kantasoluvarastoista tai heikentyneestä hematopoieesista. Lisäksi on epävarmuutta sargramostiimin tehosta henkilöillä, jotka altistuvat äkillisesti suuriannoksiselle säteilylle, joka on yli 7,3 Gy (ks. kohta 5.1, Ei-kliininen teho). Suuriannoksinen säteilyaltistus voi aiheuttaa peruuttamatonta luuytimen vajaatoimintaa, joka rajoittaa Imreplys-valmisteen mahdollista hyötyä hematopoieettisen toipumisen edistämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden yhteisvaikutuksista on vain vähän tietoa. Potilailla, jotka saavat sekä sargramostiimia että leukosytoosia indusoivia lääkevalmisteita (esim. kortikosteroideja, muita kantasoluryhmiä stimuloivia tekijöitä, litiumia) voi olla suurentunut leukosytoosin riski (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Akuutilla altistuksella luuydintä lamauttaville säteilyannoksille on itsessään toksinen vaikutus hedelmällisyyteen ja alkion/sikiön kehitykseen. Tämä on otettava huomioon harkittaessa kliinisesti Imreplys-valmisteen käyttöä raskaana oleville ja/tai imettäville naisille.

Raskaus

Sargramostiimin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imreplys-valmistetta voidaan käyttää raskaana oleville naisille, joilla on H-ARS, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sargramostiimi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Imetystä voidaan harkita Imreplys-hoidon aikana, kun otetaan huomioon, että vastasyntyneet saattavat myös tarvita hoitoa.

Hedelmällisyys

Tietoja ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista sargramostiimin vaikutuksista ei ole. Kaneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet haittavaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Imreplys-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Sargramostiimin turvallisuutta arvioitiin kaikkien saatavilla olevien lähteiden avulla, mukaan lukien kliiniset tutkimukset aikuisilla ja lapsilla eri käyttöaiheissa, terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä tehdyt tutkimukset, erikseen kysytyt ja pyytämättä saadut raportit ja kirjallisuudessa raportoidut tapahtumat.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat haittavaikutukset, joita esiintyi sargramostiimihoidon aikana, olivat:

- Vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia
- Hemodynaaminen edeema, effuusioiden ja nesteytysoireet
- Supraventrikulaariset rytmihäiriöt

Laskimoon annetun sargramostiimin yleisimmät haittavaikutukset verisyöpää sairastavilla potilailla ovat: kuume (ilman infektiota, enintään 95 %), ripuli (enintään 88 %), oksentelu (enintään 84 %), ihoreaktiot (enintään 77 %), ihottuma (enintään 70 %), voimattomuus (enintään 69 %), metabolisten laboratoriarvojen poikkeavuudet (enintään 58 %), huonovointisuus (enintään 58 %), korkea glukoosiarvo (enintään 49 %), vatsakipu (enintään 38 %), painon lasku (enintään 37 %), alhainen albumiiniarvo (enintään 36 %), kutina (enintään 23 %), ruoansulatuskanavan verenvuoto (enintään 27 %), vilunväristykset (enintään 25 %), nielutulehdus (enintään 23 %), luukipu (enintään 21 %), rintakipu (enintään 15 %), hypomagnesemia (enintään 15 %), veren oksentaminen (enintään 13 %), artralgia (nivelpuoli; enintään 11 %), ahdistuneisuus (enintään 11 %), silmäverenvuoto (enintään 11 %). Joillakin tutkitavilla taustasairaudet ovat voineet myötävaikuttaa näiden haittavaikutusten ilmenemiseen.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa esitetyt haittavaikutukset perustuvat viiteen kliiniseen tutkimukseen, joihin osallistui 182 hematologista syöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa vaikutus valkosoluihin on samankaltainen kuin mitä tapahtuu äkilliselle, luuydintä lamauttavalle säteilyannokselle altistumisen aikana. Näissä tutkimuksissa sargramostiimia annettiin laskimoon.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita on raportoitu hematologisia syöpiä sairastavilla aikuisilla ja lapsilla, joita hoidettiin laskimoon annettavalla sargramostiimilla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hermosto	Ahdistuneisuus				
Silmät	Silmäverenvuoto				

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Verisuonisto		Vasodilataatio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus				
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu				
	Ripuli				
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto				
	Veren oksentaminen				
	Oksentelu				
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina				
	Ihottuma				
	Ihoreaktiot				
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luukipu				
	Nivelkipu				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus				
	Rintakipu				
	Vilunväristykset				
	Kuume (ei infektiota)				
	Huonovointisuus				
	Painon lasku				
Tutkimukset	Korkea glukoosiarvo				
	Alhainen albumiiniarvo				
	Hypomagnesemia				
	Tarkemmin määrittämättömät poikkeavat aineenvaihdunnan toimintakokeen tulokset				

Pediatriset potilaat

Yhteensä 332 pediatriasta tutkittavaa, joilla oli verisairauksia, jotka olivat keskusia tai joilla oli Crohnin tauti, hoidettiin laskimoon annettavalla sargramostiimilla 15 kliinisessä tutkimuksessa, joista 5 oli kontrolloituja. 190 potilasta oli 0–1 kuukauden ikäisiä, 6 potilasta oli > 1 kuukauden – < 2 vuoden ikäisiä, 1 potilas oli < 1-vuotias (ei muutoin määritelty), 86 potilasta oli 2 – < 12-vuotiaita ja 49 potilasta oli 12 – < 18-vuotiaita. Yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla.

Haittavaikutukset, joita raportoitiin ihonalaisesti annetun sargramostiimin yhteydessä

Muita haittavaikutuksia on havaittu terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ja Crohnin tautia sairastavilla lapsilla suoritetuissa tutkimuksissa, joissa suurimmalle osalle potilaista annettiin sargramostiimia ihon alle. Näissä tutkimuksissa havaittuja haittavaikutuksia ovat taulukon 1 lisäksi pistoskohdan reaktiot (enintään 91 %), päänsärky (enintään 50 %) selkäkipu (enintään 47 %), pahoinvointi (enintään 23 %), vatsakouristukset (enintään 17 %), hengenahdistus (enintään 12 %) ja yleinen kehon kipu (enintään 13 %).

Erikseen kysytyt ja pyytämättömät raportoidut tapahtumat potilailla, joita hoidetaan sargramostiimilla (eri antoreittien kautta)

Yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume, pistoskohdan reaktio, hengenahdistus, pahoinvointi, rintakipu, oksentelu, ripuli, vilunväristykset, ihottuma, hypotensio, vatsakipu, kuumeinen neutropenia, sepsis, keuhkokuume, heitehuimaus ja pyörtyminen.

Vakavia yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, hemodynaamista edeemaa, effuusioita ja nesteylikuormitusta, sekä supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, on raportoitu sargramostiimin käyttöön liittyen useiden sairauksien yhteydessä.

Yleisiä eroja turvallisuusprofiilissa ei ole havaittu aikuisia ja pediatria potilaita koskevilla raporteilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Enintään 100 mikrog/kg/vrk (4 000 mikrog/m²/vrk tai noin 16-kertainen annos suositeltuun annokseen verrattuna) annettiin neljälle potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, vaiheen 1 kontrolloimattomassa tutkimuksessa jatkuvalla laskimoinfuusiolla 7–18 päivän ajan. Valkosolumäärien nousua havaittiin, enintään arvoon 200 000 solua/mm³. Hengenahdistusta, huonovointisuutta, pahoinvointia, kuumetta, ihottumaa, takykardiaa, hengityshäiriöitä, trombosytopeniaa, päänsärkyä ja vilunväristyksiä raportoitiin, ja ne korjautuivat sargramostiimin käytön lopettamisen jälkeen.

Yliannostustapauksessa Imreplis-hoito lopetetaan ja potilasta tarkkaillaan valkosolujen lisääntymisen ja hengitystieoireiden varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, kasvutekijät, ATC-koodi: L03AA09

Vaikutusmekanismi

Sargramostiimi on rekombinantti ihmisen GM-CSF. Sitoutuminen kohdesolujen (hematopoieettiset esisolut ja kypsät immuunisolut) pinnalla ilmentyviin GM-CSF-reseptoreihin käynnistää solunsisäisen signaalikaskadin, joka saa aikaan soluvasteita (eli jakautumista, kypsymistä, aktivoitumista). GM-CSF on moneen kehityslinjaan vaikuttava tekijä, ja se voi myelomonosyyttiseen kehityslinjaan kohdistuvien annosriippuvien vaikutusten lisäksi edistää megakaryosyyttisten ja erytroidisten esisolujen lisääntymistä ja kypsymistä.

Ei-kliininen teho

Sargramostiimin tehotutkimuksia H-ARS-indikaatiota varten ei voitu tehdä ihmisillä, koska tällaisten tutkimusten suorittaminen on vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen eettisiä periaatteita, ja kenttätutkimukset, jotka on tehty vahingossa tai tarkoituksellisesti tapahtuneen hengenvaaralliselle ionisoivalle säteilyannokselle altistumisen jälkeen, eivät ole toteuttamiskelpoisia. Sen vuoksi kolme riittävää ja hyvin kontrolloitua tutkimusta (satunnaistettuja, sokkoutettuja, lumelääkekontrolloituja)

tehtiin reesusapinamallissa, jossa tutkittiin kehon kokonaissäteilytyksen (TBI:n) indusoimaa H-ARS:ia.

Näissä tutkimuksissa annettiin minimaalista tukihoitoa, ja ne jäljittelivät rajoitettua resurssiympäristöä radiologisen ja/tai suuren ydinonnettomuuden jälkeen. Kokoverta, verituotteita tai potilaskohtaisia antibiootteja ei annettu.

Kaikissa tutkimuksissa reesusapinoille annettiin 7 mikrog/kg:n kerta-annos vuorokaudessa ihonalaisena injektiona, joka on kliininen suositeltu annos aikuisille, jotka ovat altistuneet luuydintä lamauttaville säteilyannoksille (ks. kohta 4.2).

Alla olevissa taulukoissa esitetään tiivistelmä sargramostiimin tehosta.

Taulukko 2: Satunnaistettu, sokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus reesusapinoilla (tutkimus 1)

Tutkimusasetelma	Satunnaistettu, sokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tehotutkimus, joka tehtiin reesusapinalla
Eläinten lukumäärä	108 apinaa (54 urosta, 54 naarasta). Eläimet altistettiin 6,55 Gy:lle (36 urosta:36 naarasta) tai 7,13 Gy:lle (18 urosta:18 naarasta)
Satunnaistaminen	Apinat, jotka on satunnaistettu saamaan sargramostiimia (7 mikrog/kg/vrk) tai lumelääkettä (injektionesteisiin käytettävä vesi). Hoito alkoi 48 ± 1 tunnin kuluttua TBI:stä ja sitä jatkettiin päivittäin, kunnes ANC-arvo oli $\geq 1\ 000$ solua/mikrol kolmena peräkkäisenä päivänä tai ANC-arvo oli $\geq 10\ 000$ solua/mikrol.
Säteilyannos	6,55 ja 7,13 Gy
Ensisijainen päätetapahtuma	Eloonjääminen 60 päivän kohdalla säteilytyksen jälkeen
Tulokset	
Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset (6,55 Gy TBI)	Sargramostiimi lisäsi merkitsevästi eloonjäämistä 60 päivän kohdalla: 28/36 (77,8 %) selviytyi verrattuna verrokkiryhmään, jossa selviytyi 15/36 (41,7 %) ($p=0,0018$, Fisherin eksakti yksisuuntainen testi)
Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset (7,13 Gy TBI)	Sargramostiimi paransi 60 päivän jälkeistä eloonjäämistä: 11/18 (61,1 %) selviytyi verrattuna verrokkiryhmään, jossa selviytyi 3/18 (16,7 %) ($p=0,0076$, Fisherin eksakti yksisuuntainen testi)
Toissijaisen päätetapahtuman tulokset	Sargramostiimi paransi leukosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden toipumisnopeuksia molemmilla säteilyannoksilla (6,55 ja 7,13 Gy). Bakteeri-infektioiden ilmaantuvuuden havaittiin myös vähentyneen.
Imreplys-altistuksen keskimääräinen kesto	17,6 päivää (vaihteluväli 12–23) [6,55 Gy -ryhmä] 16,8 päivää (vaihteluväli 12–23*) [7,13 Gy -ryhmä]

Lyhenteet: ANC: neutrofiilien absoluuttinen määrä; TBI: kehon kokonaissäteilytys

*Tutkimusraportin taulukossa 32 on kesto 12–24, mutta 1 päivä jäi väliin päivänä 16 sen eläimen osalta, joka sai hoitoa päivinä 2–25.

Taulukko 3: Neutrofiilien (ANC) ja verihiutaleiden toipumisaika ja infektioiden esiintyvyys reesusapinoilla (tutkimus 1)

Tutkimus 1	TBI-annos	Sargramostiimi (N=36)	Vehikkelikontrolli (N=36)	Tilastollinen merkitsevyys (log-rank-testi)
Aika toipumiseen (päivää), mediaani päivää (95 %:n luottamusväli)				
ANC ≥ 500/mikrol	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ANC ≥ 1 000/mikrol		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Verihiutaleiden määrä ≥ 20 000/mikrol		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p=0,0008
ANC ≥ 500/mikrol	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0,2076
ANC ≥ 1 000/mikrol		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0,0206
Verihiutaleiden määrä ≥ 20 000/mikrol		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0,0002
Infektioiden esiintyvyys				
Bakteeri-infektioiden ilmaantuvuus, % (95 % CI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Positiivisen veriviljelyn ilmaantuvuus, %	6,55 Gy	18 %	45 %	Ei sovellu

Lyhenteet: ANC: neutrofiilien absoluuttinen määrä; CI: luottamusväli; NE: ei arvioitu; TBI: kehon kokonaissäteilytys

Taulukko 4: Satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu tehotutkimus TBI:n indusoiman H-ARS:n reesusapinamallissa (tutkimus 2)

Tutkimusasetelma	Sargramostiimin tehoa koskeva tutkimus, erityisesti eloonjäämishyöty ja viivästynyt vaste (odotettavissa oleva hematopoieettinen toipumisvaste) 60 päivää letaalin TBI:n jälkeen LD50/60-annoksella, johon liittyy minimaalinen tukihoito (antibiootit ja nesteet) reesusapinalla
Eläinten lukumäärä	105 urosapinaa, jotka satunnaistettiin kolmeen ryhmään (n=35 ryhmää kohti)
Hoito	Päivittäin, kunnes ANC on $\geq$ 1 000 solua/mikrol
Säteilyannos	6,80 Gy TBI
Ensisijainen päätetapahtuma	Eloonjääminen 60 päivän kohdalla
Tulokset	
Eloonjääminen 60 päivän kohdalla 24 tuntia 48 tuntia	Eloon jääneiden, sargramostiimilla hoidettujen apinoiden määrä 17/35 (49 %) (p=0,11, log-rank-testi) 21/35 (60 %) (p=0,03, log-rank-testi)
Eloonjääminen 60 päivän kohdalla Kontrolli	Eloon jääneiden verrokkiapinoiden määrä 10/34 (29 %)
Imrepys-altistuksen keskimääräinen kesto	18 päivää tai kunnes ANC-arvo nousi yli 1 000 soluun/mikrol

Lyhenteet: ANC: neutrofiilien absoluuttinen määrä; LD: letaali annos; TBI: kehon kokonaissäteilytys

Taulukossa 5 esitetään tiivistettynä riittävät ja hyvin kontrolloidut tehotutkimukset ja vahvistavat tutkimukset apinoilla.

Taulukko 5: Satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu tehotutkimus TBI:n indusoiman H-ARS:n reesusapinamallissa (tutkimus 3)

Tutkimusasetelma	Satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu tehotutkimus TBI:n indusoiman H-ARS:n apinamallissa
Eläinten lukumäärä	308 apinaa (154 urosta, 154 naarasta)
Hoito	Alkaen päivittäin 48, 72, 96 tai 120 tuntia säteilytyksen jälkeen, kunnes ANC palautui arvoon $\geq 1\,000$ /mikrol kolmena peräkkäisenä päivänä. Hoito lopetettiin, jos ANC oli $\geq 10\,000$ /mikrol
Säteilyannos	7,13 Gy TBI
Ensisijainen tavoite	Arvioida sargramostiimin tehoa (7 mikrog/kg/vrk) lumelääkkeeseen verrattuna, kun hoito aloitettiin 48, 72, 96 tai 120 tunnin kuluttua TBI:stä apinoille, jotka oli altistettu 7,13 Gy:n suuruiselle kehon kokonaissäteilytykselle
Ensisijainen päätetapahtuma	Eloonjääminen 60 päivän kohdalla
Toissijaiset tavoitteet	Arvioi tehoa hematologisten parametrien ja infektioiden esiintymistiheyden suhteen
Tulokset	
Eloonjääminen 60 päivän kohdalla	Eloonjääneiden, sargramostiimilla hoidettujen apinoiden määrä
48 tuntia	30 / 44 (68 %)
72 tuntia	33 / 44 (75 %)
96 tuntia	30 / 44 (68 %)
120 tuntia	37 / 44 (84 %)
Eloonjääminen 60 päivän kohdalla	Eloon jääneiden verrokkiapinoiden määrä
Kontrolli	38 / 44 (86 %)
Imreplys-altistuksen keskimääräinen kesto	Noin 16 päivää, kunnes ANC $\geq 1\,000$ solua/mikrol kolme peräkkäistä päivää tai ANC $\geq 10\,000$ solua/mikrol

* 60 päivän kohdalla mitattuja eloonjäämistuloksia ei ole tilastollisesti monivertailukontrolloitu. Näin ollen näytön vahvuus on vähäinen ja löydöksiä on tulkittava varoen.

Lyhenteet: ANC: neutrofiilien absoluuttinen määrä; TBI: kehon kokonaissäteilytys

Immunogeenisuus

Kuten kaikkiin terapeuttisiin proteiineihin myös sargramostiimiin saattaa liittyä immunogeenisuutta. Lääkevasta-aineita ei havaittu reesusapinoilla, jotka oli altistettu 2 Gy:n säteilytykselle ja joita oli hoidettu sargramostiimiannoksella 7 mikrog/kg/vrk ihonalaisena injektiona 14 päivän ajan. Säteilyn vaikutuksen odotetaan heikentävän ihmiskehon kykyä kehittää lääkevasta-aineita.

Mitään kliinisiä turvallisuussignaaleja ei ole tähän mennessä liittynyt lääkevasta-aineisiin tai neutraloiviin lääkevasta-aineisiin potilailla, joilla ei ole luuydinlammaa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Imreplys käytöstä hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden, tieteellisten syiden ja eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Sargramostiimin farmakokinetiikkatietoja ei ole saatavilla potilailla, jotka ovat altistuneet äkillisesti luuydintä lamauttaville säteilyannoksille.

Terveiden aikuisten ihmisten farmakokineettisten tietojen mallintaminen ja simulointi osoittavat, että sargramostiimin $C_{\max}$ -arvon ja aika-pitoisuuskuvaajan alle jäävän pinta-alan (AUC-arvo) annoksella 7 mikrog/kg terveillä aikuisilla odotetaan ylittävän sargramostiimialtistuksen $C_{\max}$ -arvon (97,6 % potilaista) ja AUC-arvot (100 % potilaista) samalla annoksella 7 mikrog/kg reesusapinoissa.

Sargramostiimin farmakokinetiikka terveillä lapsipotilailla arvioitiin skaalaamalla aikuisten farmakokineettinen malli pediatriisiin potilaisiin. Mallin ennustamat keskimääräiset AUC_{0-24} -arvot yli 40 kg painaville lapsipotilaille (~nuoret), 15–40 kg (~nuoret lapset) ja 0 – alle 15 kg (~vastasyntyneistä pikkulapsiin) sargramostiimin annoksilla 7, 10 ja 12 mikrog/kg olivat samankaltaiset kuin aikuisten AUC-arvot 7 mikrog/kg:n annoksen jälkeen.

Kylmäkuivatusta sargramostiimista saatujen tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo 7 mikrog/kg:n ihon alle annetun annoksen jälkeen (vastaa annosta 250 mikrog/m² 70 kg:n painoisella ihmisellä, jonka kehon pinta-ala on 1,96 m²), oli 3,03 ng/ml ja keskimääräinen AUC_{0-24} -arvo oli 21,3 ng•h/ml. Sargramostiimi ei kumuloidu toistuvan ihonalaisen annostelun jälkeen, ja vakaan tilan olosuhteet täyttyvät yhden ihonalaisen annoksen jälkeen.

Imeytyminen

Ihonalaisen annon jälkeen sargramostiimi havaittiin seerumissa aikaisin (15 min), ja maksimipitoisuudet seerumissa saavutettiin 2,5–4 tunnissa.

AUC-arvo suureni enemmän kuin annosriippuvaisesti, kun terveille miespuolisille tutkittaville annettiin kerta-annoksena ihon alle 2–8 mikrog/kg.

Jakautuminen

Tutkimuksessa terveille tutkittaville annettiin 250 mikrogrammaa sargramostiimia laskimoinfuusiona 2 tunnin ajan. Havaittu jakautumistilavuus (V_z) laskimoon annon jälkeen oli 14 litraa.

Biotransformaatio

Spesifisiä metaboliatutkimuksia ei tehty, koska sargramostiimi on proteiini, ja sen odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Kun sargramostiimia annettiin ihon alle terveille vapaaehtoisille aikuisille, sen eliminaation puoliintumisaika oli 1,4 h. Havaittu kehon kokonaispuhdistuma / ihonalainen biologinen hyötyosuus (CL/F) oli 23,9 l/h.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Toistuvaa annosta käyttävässä toksisuustutkimuksessa sargramostiimia annettiin päivittäin ihon alle jaavanmakakeille annoksina 20 ja 200 mikrog/kg/vrk 30 päivän ajan. Lymfohematopoieettisen järjestelmän tunnistettiin olevan toksisuuden ensisijainen kohde: valkosolujen ja verihiutaleiden määrän kasvua, samoin kuin tulehdukseen liittyvää ja lymfosyyttien infiltraatiota pernaan havaittiin annoksella ≥ 20 mikrog/kg/vrk.

Kohtalaisia tai kohtalaisen vaikeaa luuytimen myelooista hyperplasiaa ja mononukleaarisia soluinfiltraatteja havaittiin sydämessä ja muissa elimissä annoksella 200 mikrog/kg/vrk eläimen lopettamisen jälkeen ja kohtalaista tai kohtalaisen vaikeaa kateenkorvan atrofiaa havaittiin annoksella 200 mikrog/kg/vrk sekä lopetetuilla että toipuvilla eläimillä. Kaikkien löydösten katsottiin liittyvän sargramostiimin farmakologiaan, joten ne ovat mahdollisesti kliinisesti merkittäviä; suurin osa löydöksistä havaittiin kuitenkin annoksella, joka oli noin 17–29 kertaa suurempi kuin kliininen altistus suositelluilla ihmisen annoksilla (7–12 mikrog/kg/vrk) painon skaalautumiseen perustuen.

Samanlainen toksisuusprofiili, mutta pienemmällä annoksella (20 mikrog/kg/vrk) havaittiin 42 päivän toistuvaa annosta käyttävässä toksisuustutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin ihon alle 20, 63 ja 200 mikrog/kg/vrk etyleenidiamiinitetraetikkahappoa (EDTA) sisältävää sargramostiimiformulaatiota, joka poikkeaa Imreplies-valmisteesta. Tässä tutkimuksessa systeeminen altistuminen (AUC) annoksella 20 mikrog/kg/vrk oli noin kaksinkertainen verrattuna kliiniseen altistukseen suositelluilla ihmisen annoksilla (7–12 mikrog/kg/vrk).

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Kaikki lisääntymistoksisuustutkimukset suoritettiin EDTA:ta sisältävällä argramostiimiformulaatiolla, joka oli erilainen kuin Imreplies-valmiste.

Hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa sargramostiimia annettiin kaneille ihon alle annoksina 25, 70 ja 200 mikrog/kg/vrk kuuden päivän ajan ennen keinosiemennystä ja anto jatkui gestaatiopäivään 7 asti. Emoon kohdistuva toksisuus oli ilmeistä annoksella ≥ 70 mikrog/kg/vrk. Implantaatiokohtien vähentyminen ja implantaatiota edeltävän keskenmenon lisääntyminen ja elinkelpoisten alkioiden väheneminen havaittiin annoksella 200 mikrog/kg/vrk. Naaraiden lisääntymistoksisuuden ja varhaisen alkion kehitystoksisuuden osalta AUC-arvo suurimmalla annoksella, jolla haittavaikutuksia ei ollut havaittavissa (NOAEL), 70 mikrog/kg/vrk, oli aluksi (annostelujakson alussa) noin 7,2-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen aikuisten suositellulla kliinisellä annoksella (7 mikrog/kg/vrk).

Alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa tiineille kaneille annettiin gestaatiopäivien 6–19 tai 19–28 aikana ihonalaisina sargramostiimiannoksina 25, 70 ja 200 mikrog/kg/vrk.

Emoon kohdistuva toksisuus oli ilmeistä annoksella ≥ 25 mikrog/kg/vrk. Myöhään tapahtuvien resorptioiden lisääntymistä ja sikiön painon alenemista havaittiin annoksella ≥ 70 mikrog/kg/vrk. Spontaani keskenmenojen lisääntyminen ja implantaation jälkeinen keskenmeno, elinkelpoisten sikiöiden väheneminen ja kohdun ja istukan painon väheneminen tiineyden aikana olivat ilmeisiä annoksella 200 mikrog/kg/vrk. Alkioon ja sikiöön kohdistuvan toksisuuden osalta AUC-arvo NOAEL-annostasolla 25 mikrog/kg/vrk oli aluksi (annostelujakson alussa) noin 2,9-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen aikuisten suositellulla kliinisellä annoksella (7 mikrog/kg/vrk).

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa kaneille annettiin ihonalaisesti sargramostiimiannoksia gestaatiopäivinä 6–19, gestaatiopäivästä 19 synnytykseen asti, tai laktaatiopäivinä 1–14 annoksilla 25, 70 ja 200 mikrog/kg/vrk. Emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin annoksella ≥ 25 mikrog/kg/vrk. Annoksilla ≥ 25 mikrog/kg/vrk havaittiin postnataalista jälkeläisten eloonjäämisen vähentymistä, kun kaneille annettiin annoksia imetyksen aikana. Suuri annos, 200 mikrog/kg, aiheutti poikasten painon laskun, kun kaneille annettiin annoksia imetyksen aikana ja gestaatiopäivästä 19 synnytykseen asti. Hoito gestaatiopäivinä 6–19 ja gestaatiopäivästä 19 synnytykseen asti annoksella 200 mikrog/kg/vrk johti keskenmenoihin, kun taas gestaatiopäivinä 6–19 annetun hoidon jälkeen annoksella 200 mikrog/kg/vrk havaittiin myös koko poikueen kuolemaa, varhaisia resorptioita, syntyneiden poikasten määrän vähentymistä ja elävien poikueiden määrän pienenemistä syntymän kohdalla. Vastasyntyneisiin kohdistuvalle toksisuudelle ei ole NOAEL-annostasoa. AUC-arvo annoksella 25 mikrog/kg/vrk oli aluksi (annostelujakson alussa) noin 2,6-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen aikuisten suositellulla kliinisellä annoksella (7 mikrog/kg/vrk).

Annostelujaksojen loppuun mennessä systeemiset altistukset vähenivät sargramostiimivasta-aineiden tuotannon vuoksi, saavuttaen 1-kertaisen kliinisen altistuksen hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä koskevassa tutkimuksessa, 0,2-kertaisen altistuksen alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa ja 0,2-kertaisen altistuksen pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Sargramostiimin mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Sakkaroosi
Trometamoli
Vetykloridihappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Lisätietoja:

- Jos avaamattomat injektiopullot saavuttavat enintään 25 °C:n lämpötilan, ne säilyvät stabiileina enintään yhden vuoden ajan valolta suojattuina.
- Jos avaamattomat injektiopullot saavuttavat enintään 40 °C:n lämpötilan, ne säilyvät stabiileina enintään yhden kuukauden ajan valolta suojattuina.
- Älä altista yli 1 Gy:lle ionisoivaa säteilyä. Jos avaamattomat pullot altistuvat enintään 1 Gy:lle ionisoivaa säteilyä, ne säilyvät stabiileina enintään 2 viikkoa enintään 40 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Injektionesteisiin käytettävällä vedellä (ei samassa pakkauksessa Imreplys-valmisteen kanssa) käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoko: viisi 8 ml:n (tyypin I kirkas lasi) injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei saa ravistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1924/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Sargramostiimin tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi täysimääräisesti hoidettaessa äkillistä luuydintä lamauttaville säteilyannoksille altistumista äkillisen säteilysairauden hematopoeettisen alaoireyhtymän [H-ARS] yhteydessä, myyntiluvan haltija suorittaa tutkimuksen PTX-01-001 ja toimittaa sen tulokset. Kyseessä on retrospektiivinen havainnoiva tutkimus, jossa arvioidaan sargramostiimin tehoa ja turvallisuutta henkilöillä, jotka altistuvat luuydintä lamauttaville säteilyannoksille ionisoivan säteilytapahtuman jälkeen missä tahansa maassa.	Tutkimussuunnitelman lähettäminen: 30. kesäkuuta 2025 Määräaika: lopulliset tutkimustulokset 6 kuukauden sisällä siitä, kun valmistetta on käytetty onnettomuuden yhteydessä
Jotta voidaan varmistaa sargramostiimin tehon ja turvallisuuden asianmukainen seuraaminen hoidettaessa äkillistä luuydintä lamauttaville säteilyannoksille altistumista äkillisen säteilysairauden hematopoeettisen alaoireyhtymän [H-ARS] yhteydessä, myyntiluvan haltija toimittaa vuosittain päivitykset kaikista uusista tiedoista, jotka koskevat sargramostiimin tehoa ja turvallisuutta.	Tutkimussuunnitelman lähettäminen: ei oleellinen Määräaika: lähetetään osana vuosittaista uudelleenarviointia

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imreplys 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten
sargramostiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää sargramostiimia 250 mikrogrammaa.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 250 mikrogrammaa sargramostiimia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää mannitolia (E421), sakkaroosia, trometamolia ja vetykloridihappoa. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Kertakäyttöinen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1924/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imreplys 250 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLO
--

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Imreplys 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine
sargramostiimi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Imreplys 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten sargramostiimi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisista saamistasi haittavaikutuksista. Katso kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle, sairaanhoitajalle tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imreplys on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imreplys-valmistetta
3. Miten Imreplys-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imreplys-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imreplys on ja mihin sitä käytetään

Imreplys sisältää vaikuttavana aineena sargramostiimia, joka on samankaltainen kuin kehon luonnollinen granulosyytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF). GM-CSF auttaa luuydintä tuottamaan valkosoluja ja verihiutaleita, jotka ovat ratkaisevan tärkeitä infektioiden torjunnassa ja vammojen paranemisessa. Tätä lääkettä käytetään sellaisten aikuisten ja kaikenikäisten lasten hoitoon, jotka ovat altistuneet äkillisesti suurille säteilymäärille. Tätä sairautta kutsutaan nimellä: äkillisen säteilynsairauden hematopoeettinen alaoireyhtymä [H-ARS]). Säteily voi alentaa vaikealla tavalla valkosolujen määrää (lisäten infektioriskiä), verihiutaleiden määrää (johtaen verenvuotoihin) ja punasoluja, mikä aiheuttaa anemiaa ja mahdollisia elinvaurioita.

Sargramostiimin on myös osoitettu parantavan verisolujen määrää potilailla, joilla on tiettyjä verisyöpiä ja joille saavat solunsalpaajahoidtoa, tai luuydinsiirron jälkeen. Syöpäpotilaiden tavoin myös henkilöillä, jotka ovat altistuneet säteilylle ja joille kehittyi H-ARS, on heikentynyt immuunijärjestelmä ja vähentynyt verisolujen määrä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imreplys-valmistetta

Älä käytä Imreplys-valmistetta

- jos olet allerginen sargramostiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ollut vakava allerginen reaktio, mukaan lukien anafylaksia, ihmisen GM-CSF:lle (sargramostiimi) tai muille hiivasta valmistetuille tuotteille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa ennen kuin käytät Imreplys-valmistetta.

Yleistynyt allergia on melko harvinainen, mutta vakava reaktio Imreplys-valmisteele. Sen oireita voivat olla ihottuma koko kehossa, nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, nopea syke, hikoilu ja pyöritys. Vaikeissa tapauksissa yleistynyt allergia voi olla hengenvaarallinen. Jos epäilet, että sinulla on yleistynyt allergia Imreplys-valmisteele, lopeta Imreplys-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Altistuminen äkilliselle, suurelle säteilyannokselle voi olla hengenvaarallinen tila. Imreplys-valmisteen mahdollista hyötyä suurelle säteilyannokselle altistumisen aiheuttaman hengenvaaran pienentämisessä on harkittava verrattuna lääkkeen käyttöön mahdollisesti liittyviin riskeihin.

Jotkin Imreplys-valmisteen haittavaikutukset voivat olla myös säteilyaltistuksen oireita tai muiden saamiesi hoitojen aiheuttamia haittavaikutuksia. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen, jos Imreplys-valmisteen ottamisen jälkeen.

- sinulle tulee yli 38 °C-asteen kuume
- huomaat infektion merkkejä, kuten vilunväristyksiä, kurkkukipua tai tukkoisuutta (kuten nenän tukkoisuutta)
- sinulla on hengitysvaikeuksia tai hengityksesi alkaa vinkua, pyöritys, sinulle tulee laajalle levinnyttä ihottumaa, nokkosihottumaa tai tunnet saaneesi allergisen reaktion
- sinulla ilmenee äkillistä painonnousua tai muita merkkejä nesteen kertymisestä, kuten jalkojen tai jalkaterien turpoamista
- sinulle tulee rintakipua, epä mukava tunne rintaan tai nopea tai epäsäännöllinen syke.

Jos olet huolissasi muista haittavaikutuksista tai oireista, joita sinulla saattaa olla, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Jos mahdollista, lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on seurattava verisolumäärääsi sargramostiimihoidon aikana. Testauksen seurauksena Imreplys-annostasi voidaan muuttaa tai Imreplys-hoitosi voidaan lopettaa.

Jos sinulla on syöpä, ja erityisesti jos saat syöpähoitoja, ota yhteyttä syöpälääkäriisi mahdollisimman pian säteilyaltistuksen jälkeen riippumatta siitä, oletko aloittanut Imreplys-hoidon.

Muut lääkevalmisteet ja Imreplys

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle, sairaanhoitajalle tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri ottaa huomioon Imreplys-valmisteen käytön hyödyt ja riskit sinulle ja lapsellesi.

Ei tiedetä, vahingoittaako sargramostiimi syntymätöntä lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole raportoitu Imreplys-hoidon aikana.

3. Miten Imreplys-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Tarkista ohjeet heiltä, jos olet epävarma.

Imreplys-valmistetta on annettava ***mahdollisimman pian*** äkillisille, suurille säteilyannoksille altistumisen jälkeen.

Suosittelun ihon alle pistettävä Imreplys-annos (ihonalainen injektio) on esitetty alla.

- 7 mikrogrammaa/kg lapsille ja nuorille, jotka painavat yli 40 kg, sekä aikuisille
- 10 mikrogrammaa/kg lapsille ja nuorille, jotka painavat 15–40 kg
- 12 mikrogrammaa/kg vastasyntyneille, vauvoille tai alle 15 kg painaville lapsille

Lääkäri, apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle oikean sinulle tai lapsellesi pistettävän määrän.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai terveydenhoidon ammattilainen kertoo, kuinka kauan sinua tai lastasi on hoidettava Imreplys-valmisteella, kunnes verisolujen määrä on parantunut riittävästi verikokeilla määritettynä. Jos verikokeita ei ole mahdollista tehdä verisolujen määrän määrittämiseksi, Imreplys-hoito voidaan lopettaa 23 peräkkäisen päivän jälkeen.

Yksittäisen potilaan annos (mikrog)	Yksittäisen potilaan annos (mikrog) = paino (kg) x annos mikrog/kg • Aloitusannosta laskettaessa on aina käytettävä todellista painoa hoidon alussa. • Jaa mikrogrammojen kokonaismäärä pitoisuudella 250 mikrog/ml määrittääksesi tarvittavan millilitramäärän.
Aikuinen, lapsi tai nuori > 40 kg, esimerkki (80 kg:n painoinen)	Yksittäisen potilaan annos (mikrog) = 80 kg × 7 mikrog/kg = 560 mikrog Tarvitaan 560 mikrogrammaa Imreplys-valmistetta, eli kaksi täyttä Imreplys-injektiopulloa ja osittainen kolmas injektio (kolmanteen injektio-pulloon jäljelle jäävä lääke on hävitettävä). 560 mikrog ÷ 250 mikrog/ml = 2,2 ml. Näin ollen 3 ml:n ruisku saattaa olla tarpeen.
Lapsi tai nuori 15–40 kg, esimerkki (20 kg:n painoinen)	Yksittäisen potilaan annos (mikrog) = 20 kg × 10 mikrog/kg = 200 mikrog Tarvitaan 200 mikrogrammaa Imreplys-valmistetta, eli yksi vajaa Imreplys-injektiopullo (injektio-pulloon jäljelle jäävä lääke on hävitettävä). 200 mikrog ÷ 250 mikrog/ml = 0,80 ml. Näin ollen 1 ml:n ruisku saattaa olla tarpeen.
Vastasyntynyt, vauva tai lapsi < 15 kg, esimerkki (5 kg:n painoinen)	Yksittäisen potilaan annos (mikrog) = 5 kg × 12 mikrog/kg = 60 mikrog Tarvitaan 60 mikrogrammaa Imreplys-valmistetta, eli yksi vajaa Imreplys-injektiopullo (injektio-pulloon jäljelle jäävä lääke on hävitettävä). 60 mikrog ÷ 250 mikrog/ml = 0,24 ml. Näin ollen 1 ml:n ruisku saattaa olla tarpeen.
Annoksesi	Yksittäisen potilaan annos (mikrog) = ____ kg × ____ mikrog/kg = ____ mikrog ____ mikrog Imreplys-valmistetta tarvitaan (____ täyttä injektio-pulloa ja [1 tai ei yhtään] osittaista injektio-pulloa [hävitä jäljellä oleva lääke, jos vajaa injektio-pullo tarvitaan]). ____ mikrog ÷ 250 mikrog/ml = ____ ml. Näin ollen ____ ml:n ruisku saattaa olla tarpeen.

Jos pistät enemmän Imreplys-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista. Terveydenhuollon ammattilainen saattaa seurata vointiasi.

Jos unohdat Imreplys-annoksen

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset hättävähäikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa hättävähäikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Joillakin sargramostiimia käyttävillä potilailla voi esiintyä ei-toivottuja hättävähäikutuksia, joista useimmat ovat lieviä tai kohtalaisia eivätkä vakavia.

Vakavin hättävähäikutus on vakava allerginen reaktio (mukaan lukien anafylaksia). Jos se tulee sinulle, lopeta Imreplys-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Muita tärkeitä hättävähäikutuksia ovat korkea kuume (yli 38 °C), infektion merkit (kuten vilunväristykset, kurkkukipu, tukkoisuus, nenän vuotaminen), hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen, pyöritys, laajalle levinnyt ihottuma tai nokkosihottuma tai muut allergisen reaktion merkit, äkillinen painonnousu, jalkojen tai jalkaterien turpoaminen tai muut nesteen kertymisen merkit, rintakipu, epä mukava tunne rinnassa tai nopea tai epäsäännöllinen syke. Jos sinulla ilmenee jokin näistä hättävähäikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Hyvin yleisiä hättävähäikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

Ripuli, oksentelu, flunssainen olo, väsymyksen tai heikotuksen tunne, lihassärky, poikkeavat verikokeiden tulokset, päänsärky, selkäkipu, painon lasku, mahakipu, ruoansulatuskanavan verenvuoto, luukipu, vatsavaivat, veren oksentaminen, nivelkipu, yleinen kehon kipu, kurkkukipu, kireä tai huolestunut olo, ja verenvuoto silmässä.

Saatat myös saada lievän kuumeen (alle 38 °C) noin 1–4 tuntia pistoksen jälkeen tai sinulla voi olla turvotusta, punoitusta ja/tai epä mukavuutta kohdassa, johon Imreplys pistetään. Iho voi punoittaa, olla kivulias tai turvonnut. Tämä voi olla merkki reaktiosta pistoskohdassa. Tämä ei yleensä edellytä sargramostiimin käytön lopettamista. Jos pistoskohdassa ilmenee reaktio, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen. Seuraaviin toimenpiteisiin voidaan ryhtyä pistoskohdassa ilmenevien reaktioiden estämiseksi:

- Poista Imreplys ja injektionesteisiin käytettävä vesi jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen kuin aiot antaa pistoksen, ja anna niiden lämmetä huoneenlämpötilaan ennen pistämistä.
- Käytä eri pistoskohtaa joka kerta, kun pistät lääkkeen.
- Vältä ihon hieromista ennen pistosta tai sen jälkeen.

Yleisiä hättävähäikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

Verisuonten laajeneminen.

Jos olet huolissasi näistä tai muista hättävähäikutuksista, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan, sairaanhoitajaan tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähäikutuksia, mukaan lukien ne, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle, sairaanhoitajalle tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imreplys-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullot alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Erityiset säilytysolosuhteet:

- Jos avaamattomat injektiopullot saavuttavat enintään 25 °C:n lämpötilan, ne säilyvät stabiileina enintään yhden vuoden ajan valolta suojattuina.
- Jos avaamattomat injektiopullot saavuttavat enintään 40 °C:n lämpötilan, ne säilyvät stabiileina enintään yhden kuukauden ajan valolta suojattuina.
- Älä altista yli 1 Gy:lle ionisoivaa säteilyä. Jos avaamattomat pullot altistuvat enintään 1 Gy:lle ionisoivaa säteilyä, ne säilyvät stabiileina enintään 2 viikkoa 40 °C:n lämpötilassa valolta suojattuina.

Jos sinulla ei ole jääkaappia, voit säilyttää suljettua valmistetta huoneenlämmössä (15–25 °C) enintään vuoden ajan. Suljettuja Imreplys-injektiopulloja, jotka ovat altistuneet yli 25 °C:n ja enintään 40 °C:n lämpötiloille, voidaan säilyttää yhden kuukauden ajan.

Injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettua Imreplys-liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imreplys sisältää

- Vaikuttava aine on sargramostiimi. Yksi injektiopullo sisältää 250 mikrogrammaa sargramostiimia. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 250 mikrogrammaa sargramostiimia.
- Muut apuaineet ovat mannitoli (E421), sakkaroosi, trometamoli ja vetykloridihappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Imreplys injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine) on valkoinen kylmäkuivattu jauhe, joka toimitetaan pahvipakkauksessa, joka sisältää viisi 250 mikrogramman lasista kerta-annosinjektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Imreplys-valmisteen valmistelu ja pistäminen

Imreplys-pistos annetaan ihon alle (ihonalainen injektio). Lääkäri, apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle pistoksen määrän (ml).

Noudata kaikkia lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita. Älä muuta annostasi tai lopeta Imreplys-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri, apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai muu terveydenhuollon ammattilainen niin määrää.

Imreplys-injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Potilaan painosta riippuen jokaiseen annokseen saatetaan tarvita useampi kuin yksi Imreplys-injektiopullo. Jos aikuisen potilaan paino on esimerkiksi 80 kg, tarvitaan kolme Imreplys-injektiopulloa ja jokaista injektio-pulloa varten injektionesteisiin käytettävää vettä lääkkeen liuottamiseen.

Alla on luettelo käytettävistä tarvikkeista, jotka **eivät sisälly** Imreplys-pakkaukseen, mutta jotka ovat välttämättömiä asianmukaisen annostelun kannalta:

- injektionesteisiin käytettävä vesi injektio-pullossa tai ampullissa (tämä on erityinen vesityyppi, jota valmistetaan erityisesti pistettävien lääkkeiden valmistelua varten)
- kertakäyttöinen, mitta-asteikolla varustettu ruisku ja neula, jolla lisätään injektionesteisiin käytettävää vettä, jotta Imreplys liukenee injektio-pullossa. Suodatinneulaa on käytettävä, jos käytetään lasiampullissa olevaa injektionesteisiin käytettävää vettä.
- kertakäyttöinen ruisku ja neula Imreplys-liuoksen annoksen pistämiseen sen jälkeen, kun se on liuotettu injektionesteisiin käytettävään veteen. Huomaa, että oikeaa ruiskua valittaessa on tärkeää varmistaa, että ruiskun koko on riittävä tarvittavan lääkemäärän pistämiseen. Tyypilliset ruiskukoot (kokonaistilavuus) ovat 2 ml, 3 ml ja 5 ml.
- desinfiointilaput ihon puhdistamiseen pistoskohdassa ja injektio-pullon (pullojen) ja/tai ampulli(e)n korkkien tai yläosien puhdistamiseen
- vanutuppo tai harsotaitos
- laastari
- jätteistä neulaa ja ruiskua varten.

Hoitavan henkilön tekemä / itse tehty lääkkeenanto

Potilas voi antaa Imreplys-valmisteen itselleen tai muu hoitava henkilö voi antaa sen.

Täydelliset ohjeet käyttövalmiiksi saatetun Imreplys-injektiopullon valmistelusta ja antamisesta on pakkausselosteen kohdassa 3 ”Miten Imreplys-valmistetta käytetään”.

Imreplys-injektiopullo(t) ja asianmukaista antoa varten tarkoitetut välineet on pidettävä poissa lasten ulottuvilta.

Vaihe 1: Valmistele

Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä. Kuivaa ne puhtaalla pyyhkeellä.

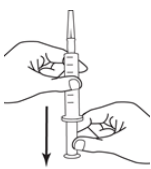
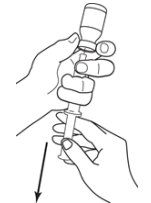
Tarkista Imreplys-injektiopullon ja muiden tarvikkeiden viimeinen käyttöpäivämäärä varmistaaksesi, että ne eivät ole vanhentuneet.

Aseta jokaista annosta varten tarvittava Imreplys-valmiste ja injektionesteisiin käytettävä vesi puhtaalle, hyvin valaistulle pinnalle ja anna niiden lämmetä huoneenlämpötilaan ennen injektion valmistelua.

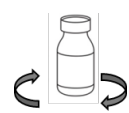
- **Älä** yritä lämmittää valmisteita käyttämällä lämmönlähdettä, kuten kuumaa vettä tai mikroaaltouunia.
- **Älä** altista Imreplys-injektiopulloa (-pulloja) suoralle valolle. Säilytä injektio(pullo(t) pakkauksessa käyttöhetkeen asti.
- **Älä** ravista Imreplys-valmistetta.

Poista tummansininen muovitulppa (-tulpat) Imreplys-injektiopullost ja tulpat/korkit injektionesteisiin käytettävän veden pullosta (pulloista). Älä poista injektio(pullojen tulppia. Älä poista hopeanväristä metallirengasta injektio(pullojen tulpan / injektio(pullojen tulppien ympäriltä. <i>Kuvassa esitetään Imreplys-injektio(pullojen vaihe.</i> Jos käytät ampullissa/ampulleissa olevaa injektionesteisiin käytettävää vettä, puhdista se (ne) desinfiointilapulla ennen avaamista. Lasiampullia avattaessa sitä on pidettävä pystyasennossa. Tarkista, että kaikki neste on poistunut ampullin kaulasta. Jos siinä on jäljellä nestettä, napauttele varovasti ampullin yläosaa, kunnes neste valuu takaisin ampulliin. Jos ampullissa on täplä, varmista että täplä on sinusta poispäin. Käytä harsolappua tai paperipyyhettä pitäessäs kiinni ampullin yläosasta (tämä suojaa sormiasi). Pidä toisella kädellä kiinni ampullista ja napsauta toisella ampullin kaula irti pitäen sitä itsestäsi poispäin. Jos käytät muoviampullia, kierrä ampullin yläosaa, kunnes se irtoaa.	
Puhdista jokaisen injektio(pullojen tulppa uudella desinfiointilapulla. Anna injektio(pullojen kuivua itsestään (älä puhalla niihin).	

Vaihe 2. Vedä injektionesteisiin käytettävä vesi ruiskuun

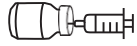
Toista vaiheet 2 ja 3 jokaiselle annosta varten tarvittavalle Imreplys-injektiopullolle lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen määräyksen mukaisesti. Paikanna neula ja ruisku, johon vedetään injektionesteisiin käytettävää vettä. Jos käytetään lasiampullia, on käytettävä suodatinneulaa. Jos neulaa ei ole kiinnitetty ruiskuun, kiinnitä se ruiskuun siten, että neulansuojus on paikallaan. <u>Jos käytetään injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävää injektiopulloa:</u> Vedä neulansuojus pois suoraan ja poispäin kehostasi. Älä anna neulan koskettaa mitään. Vedä ruiskun mäntää taaksepäin lisätäksesi 1 ml ilmaa ruiskuun.	
Työnnä neula suoraan alaspäin injektiopullon kumitulpan keskelle. Paina ruiskun mäntää alas, jotta kaikki ilma ruiskusta työntyy injektiopulloon. Pidä sormesi männän päällä, jotta ilma ei pääse takaisin ruiskuun. Pidä neula injektiopullossa ja käännä injektiopullo ylösalaisin. Varmista, että neste peittää neulan kärjen.	
Pidä injektiopulloa ylösalaisin ja vedä hitaasti ruiskun mäntää taaksepäin, kunnes ruiskun säiliössä on 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, ennen ruiskun ja neulan poistamista injektiopullost. Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputtele ruiskun säiliötä varovasti sormellasi, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun neulan päähän. Työnnä mäntää varovasti ylöspäin, jotta ilmakuplat tulevat ulos ruiskusta. Toista nämä vaiheet tarpeen mukaan, kunnes ruiskussa on 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ilman ilmakuplia. Poista ruisku ja siihen kiinnitetty neula injektiopullost, hävitä injektiopullo ja siirry vaiheeseen 3. <u>Jos käytetään injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävää ampullia:</u> Vedä suodatinneulan suojus pois suoraan ja poispäin kehostasi. Älä anna neulan koskettaa mitään.	
Työnnä suodatinneula suoraan alas injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävään ampulliin. Varmista, että neste peittää suodatinneulan kärjen. Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin, kunnes 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä on ruiskun säiliössä. Jos ruiskussa on ilmakuplia, poista ruisku ja siihen kiinnitetty suodatinneula ampullista ja osoita sillä ylöspäin. Napauttele ruiskun säiliötä varovasti sormella, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun neulan päähän. Työnnä mäntää varovasti ylöspäin, jotta ilmakuplat tulevat ulos ruiskusta. Toista nämä vaiheet tarpeen mukaan, kunnes ruiskussa on 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ilman ilmakuplia. Poista suodatinneula ruiskusta. Kiinnitä uusi neula (suodatinta ei tarvita) seuraavaa vaihetta varten. Hävitä ampulli ja siirry vaiheeseen 3.	 

Vaihe 3. Liuota Imreplys-kuiva-aine injektionesteisiin käytettävällä vedellä, jonka vedit ruiskuun vaiheessa 2.

Työnnä injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula Imreplys-injektiopullon kumitulpan keskustan läpi. Paina ruiskun mäntää hitaasti alas, kunnes kaikki ruiskusta tuleva injektionesteisiin käytettävä vesi on Imreplys-injektiopullossa. Vedä ruisku ja neula kokonaan ulos Imreplys-injektiopullostas ja hävitä ne neulan ja ruiskun jäteastiaan.	
Pidä Imreplys-injektiopullo pystyasennossa tasaisella alustalla ja kääntele Imreplys-injektiopullosa varovasti pyöritellen, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut ja liuos on kirkasta ja väritöntä. Älä ravista injektio-pullosa. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen se on säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C:ssa ja käytettävä 24 tunnin kuluessa. Säilytä alle 8 °C. Ei saa jäätyä. Toista vaiheet 2 ja 3 jokaiselle annosta varten tarvittavalle Imreplys-injektiopulloselle lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen määräyksen mukaisesti.	

Vaihe 4. Vedä Imreplys-liuos ruiskuun

Tarkista lääkemääräyksesi ja vahvista, mikä määrä (ml) Imreplys-liuosta sinun tulee pistää ihon alle.	
Aseta Imreplys-liuoksen injektio-pullo(t) tasaiselle alustalle. Jos injektio-pullo on kylmä, anna sen / jos injektio-pullot ovat kylmiä, anna niiden lämmetä huoneenlämpötilaan vähintään 30 minuutin ajan. Puhdista Imreplys-injektio-pullon tulppa (tulpat) uudella desinfointipulla. Anna sen kuivua.	
Paikanna neula ja ruisku Imreplys-liuoksen vetämiseksi pois. Jos neulaa ei ole kiinnitetty ruiskuun, kiinnitä se ruiskuun siten, että neulansuojus on paikallaan. Vedä neulansuojus pois suoraan ja poispäin kehostasi ylöspäin osoittaen. Älä anna neulan koskettaa mitään.	
Pidä Imreplys-liuos-pullo(t) pystyasennossa tasaisella alustalla ja työnnä neula suoraan alas tulpan keskikohdan läpi.	
Pidä neula injektio-pullossa ja käännä injektio-pullo ylösalaisin (tarvittaessa). Varmista, että Imreplys-liuos peittää neulan kärjen. Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin täyttääksesi ruiskun säiliön oikeaan määrään (ml), joka vastaa lääkemääräyksen annosta. Useita injektio-pullosia Imreplys-liuosta saatetaan tarvita.	

Pidä neula injektiopullossa ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputtele ruiskun säiliötä varovasti sormellasi, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun päähän. Työnnä mäntää varovasti ylöspäin, jotta ilmakuplat tulevat ulos ruiskusta. Pidä neulan kärki nesteessä ja vedä mäntä takaisin ruiskun sylinterissä olevan numeron kohdalle, joka vastaa annostasi (ml). Toista nämä vaiheet tarpeen mukaan.	
Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea annos. On tärkeää, että käytät lääkärin, apteekkihenkilökunnan, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen määräämää tarkkaa annosta. ÄLÄ poista neulaa injektiopullostasi. Aseta injektiopullo kyljelleen siten, että neula on edelleen injektiopullossa.	

Vaihe 5: Valitse ja valmistelee pistoskohta

Puhdista pistoskohdan ympäristö välittömästi desinfiointilapulla. Anna ihon kuivua. **Älä** koske tähän alueeseen uudelleen ennen pistämistä.

Älä käytä samaa pistoskohtaa, jota käytit edellisessä pistoksessa. **Vältä** pistämistä kohtiin, joissa iho on palanut tai rikkoutunut (haavautunut), kivulias, mustelmilla, punoittava tai kova. Vältä pistämistä alueille, joissa on arpia tai raskausarpia.

Voit käyttää mitä tahansa seuraavista pistoskohdista:

- Reisi
- Mahan alue, paitsi 5 cm:n alue navan ympärillä
- Olkavarren ulkopuoli (vain jos joku muu antaa sinulle pistoksen)

Suosittelavin antokohta vauvoille ja lapsipotilaille on reisi.



Vaihe 6: Pistä Imreplys-liuos ihon alle

Poista injektiopullostas neula ja ruisku, joka sisältää sinulle määrätyn Imreplys-annoksen. Nipistä pistoskohtaasi peukalon ja etusormen väliin. Varo koskemasta itse pistoskohtaan. Pidä iho puristuksissa pistoksen aikana. Pitele ruiskua toisella kädelläsi. Työnnä neula ihoon nopeasti 45–90 asteen kulmassa. Neulan asettaminen puristettuun ihoon aiheuttaa vähemmän epämukavuutta tai kipua. Paina hitaasti ja tasaisesti ruiskun mäntää, kunnes kaikki Imreplys-liuos on pistetty. Kun olet valmis, vedä neula varovasti ulos ihostasi. Peitä kohta vanutupolla tai harsotaitoksella, jos siinä on verta. Aseta tarvittaessa laastari vanutupon tai harsotaitoksen päälle. Älä hiero pistoskohtaa.	
--	--

Vaihe 7: Asianmukainen hävittäminen

Toimi seuraavasti: Hävitä kaikki tarvikkeet asianmukaisesti alla kuvatulla tavalla. Yhden käytön jälkeen • Hävitä neulalla varustettu ruisku välittömästi neulan ja ruiskun jätteastiaan. • Hävitä käytetty Imreplys-injektiopullo välittömästi asianmukaiseen jätteastiaan. • Varmista, että kaikki muut materiaalit hävitetään asianmukaisiin säiliöihin. Ruiskua, neulaa, Imreplys-injektiopulloa ja injektionesteisiin käytettävää vettä EI SAA KOSKAAN käyttää uudelleen. Jos sinulla ei ole jätteastia neulaa tai ruiskua varten, voit käyttää kotitalousjätteastia, joka on pistonkestävä, vuotamaton säiliö. Tärkeää: Pidä neulan ja ruiskun jätteastia aina poissa lasten ulottuvilta.	
---	--

LIITE IV

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).