

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Sjá kafla 4.8.

1. HEITI LYFS

Imreplýs 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 250 míkrog af sargramostim*.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml 250 míkrog af sargramostim.

*Sargramostim er stofnfrumuvaxtarþáttur (*granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor* [GM-CSF]) manna framleiddur með DNA tækni í ger (*S. cerevisiae*).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Frostþurrkað, hvítt til beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Imreplýs er ætlað til meðferðar á sjúklingum á öllum aldri sem hafa fengið bráða mergbælandi geislaskammta með undirheilkenni bráðs geislunarheilkennis sem tengist blóðmyndun (*Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*, H-ARS).

Imreplýs skal notað í samræmi við opinberar leiðbeiningar sem tengjast geislavá eða kjarnorkuslysum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Imreplýs á að hefja eins fljótt og auðið er hjá fullorðnum, unglingum, börnum eða ungbörnum sem hafa fengið bráða mergbælandi geislaskammta (hærri en 2 Gy) ef grunur leikur á H-ARS á grundvelli klínískra teikna og einkenna eða þar sem um er að ræða staðfest tilvik H-ARS samkvæmt rannsóknarstofuprófum. Ef mögulegt er, skal framkvæma fulla blóðrannsókn við upphaf meðferðar með deilitalningu.

Ef mögulegt er, skal áætla upptekinn geislaskammt sjúklings (þ.e. magn geislunar) samkvæmt upplýsingum frá heilbrigðisyfirvöldum, geislaskammtamælingum fyrir viðkomandi (biodosimetry) ef þær eru tiltækar, eða klínískum eiginleikum og rannsóknarniðurstöðum eins og eitiðfrumueyðingu.

Ekki skal bíða með meðferð ef grunur leikur á H-ARS eða ef H-ARS greinist jafnvel þótt upptekinn geislaskammtur sé talinn lægri en 2 Gy. Ekki skal fresta Imreplýs ef ekki er hægt að framkvæma fulla blóðrannsókn með auðveldum hætti eða ef ekki er hægt að áætla upptekinn geislaskammt.

Skammtar

Gefa skal Imreplýs einu sinni á sólarhring sem inndælingu undir húð og er skammtur miðaður við líkamsþyngd á eftirfarandi hátt:

- 7 míkrógrömm/kg hjá börnum og unglingum sem vega meira en 40 kg og hjá fullorðnum
- 10 míkrógrömm/kg hjá börnum og unglingum sem vega 15 kg til 40 kg
- 12 míkrógrömm/kg hjá nýburum, ungbörnum eða börnum sem vega minna en 15 kg

Leiðbeiningar um lengd meðferðar með Imreplýs eru í kaflanum *Meðferðarsvörun*.

Skammtabreytingar

Við 3. eða 4. stigs aukaverkanir (sjá kafla 4.8), skal minnka Imreplýs skammtinn í 50%, eða gera hlé á skammtagjöf þar til það dregur úr aukaverkuninni og hefja skömmtun síðan aftur í 50% skammti. Byrja skal á öðrum aðgerðum til að meðhöndla aukaverkunina og halda þeim áfram eftir þörfum. Ef aukaverkun af stigi 3 eða 4 er viðvarandi eða kemur upp aftur eftir skammtaaðlögun eða eftir að meðferð er hafin að nýju skal endanlega hætta notkun Imreplýs.

Við aukaverkanir af stigi 1 eða 2 (sjá kafla 4.8), skal halda meðferð með sargramostim áfram með nánú eftirliti með sjúklingi og meðhöndlun á aukaverkuninni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 65 ára.

Meðferðarsvörun

Framkvæma skal fulla blóðrannsókn við upphaf meðferðar með deilitalningu og síðan röð af fullum blóðrannsóknnum um það bil þriðja hvern dag (þegar hægt er) þar til heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) helst yfir $1.000/\text{mm}^3$ í þrjár samfelldar heildartalningar blóðkorna. Eftir að heildarfjöldi daufkyrninga yfir $1.000/\text{mm}^3$ næst í fyrsta sinn skal gera fulla blóðrannsókn daglega (eftir því sem hægt er) til að forðast óþarfa meðferð og lágmarka hættu á hvítfrumnafjölgun (sjá kafla 4.4). Upphafi eða áframhaldandi gjöf Imreplýs skal ekki fresta þó ekki sé hægt að framkvæma fulla blóðrannsókn.

Gjöf Imreplýs skal haldið áfram þar til heildarfjöldi daufkyrninga er hærri en $1.000/\text{mm}^3$ í 3 samfelldar fullar blóðrannsóknir eða fer yfir $10.000/\text{mm}^3$ eftir að lágildir af völdum geislunar hefur verið náð. Ef ekki er hægt að framkvæma fulla blóðrannsókn eða ef meðferðarsvörun er ekki til staðar þá má hætta meðferð með Imreplýs eftir 23 daga af samfelldri skömmtun.

Lyfjagjöf

Imreplýs á að sprauta undir húð í kvið, læri eða upphandlegg.

Sjúklingurinn eða umönnunaraðili getur gefið Imreplýs.

Imreplýs þarf að blanda í 1 ml af vatni fyrir stungulyf. Leiðbeiningar um undirbúning og gjöf blandaðs Imreplýs koma fram í fylgiseðli í kafla 3, „Hvernig nota á Imreplýs“.

4.3 Frábendingar

Saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmi, fyrir GM-CSF manna eða afurðum úr geri, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Hægt er að nota Imreplys ásamt annarri stuðningsmeðferð til að meðhöndla H-ARS.

Í ljósi þess að eiturrhif geislunar hefjast við útsetningu ætti meðferð með Imreplys að hefjast eins fljótt og auðið er eftir útsetningu fyrir geislun. Rannsóknir á verkun sargramostims sem gefið er innan sólarhrings frá útsetningu fyrir mergbælandi geislaskömmun hafa hins vegar ekki verið gerðar á stórum dýralíkönnum á H-ARS af völdum geislunar alls líkamans.

Ofnæmi og bráðafnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, í tengslum við sargramostim. Sargramostim meðferð skal hætt hjá þeim sem hafa fengið bráðafnæmi eftir fyrri skammt af sargramostimi.

Blóðaflfræðilegur bjúgur, vökvasöfnun og ofvökvun

Tilkynnt hefur verið um bjúg, háráðalekaheilkenni og vökvasöfnun í fleiðruholi og/eða gollurshúsi hjá sjúklingum eftir gjöf sargramostims í tilfellum blóðsjúkdóma.

Hjá sjúklingum sem hafa vökvasöfnun í fleiðruholi og gollurshúsi fyrir getur gjöf sargramostims aukið vökvasöfnun. Vökvasöfnun af völdum sargramostims eða sem hefur versnað vegna sargramostims hefur gengið til baka eftir hlé á gjöf sargramostims eða skammtaminnkun sargramostims með eða án þvagræsandi meðferðar.

Gæta skal varúðar við notkun Imreplys hjá sjúklingum með vökvasöfnun, lungnaíferð eða hjartabilun. Fylgjast skal vel með líkamsþyngd og vökvafjfnvægi meðan á gjöf sargramostims stendur.

Ofanslegilshjartsláttartruflun

Greint hefur verið frá ofanslegilshjartsláttartruflun í rannsóknum án samanburðar við gjöf sargramostims í tilfellum blóðsjúkdóma, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um hjartsláttartruflanir. Þessar hjartsláttartruflanir hafa gengið til baka eftir að meðferð hefur verið hætt. Gæta skal varúðar við notkun Imreplys hjá sjúklingum með fyrirliggjandi hjartasjúkdóma. Hafa skal samband við lækni eða annan heilbrigðisstarfsmann ef vart verður við nýjar eða versnandi hjartsláttartruflanir.

Hugsanleg áhrif á illkynja frumur

Sargramostim er vaxtarþáttur sem örvar eðlilega blóðfrumuforvera. Hins vegar er ekki hægt að útiloka þann möguleika að sargramostim geti virkað sem vaxtarþáttur fyrir hvaða æxlistegund sem er, sérstaklega illkynja sjúkdóma í beinmerg. Meðhöndla skal sjúklinga með undirliggjandi krabbamein eða sögu um krabbamein með Imreplys eins fljótt og auðið er eftir útsetningu fyrir geislun vegna lífshættulegs eðlis útsetningarinnar og hafa samband við krabbameinslækni við fyrsta hentugleika.

Mótefnamyndun

Eins og á við um öll meðferðarprótein er hætta á mótefnamyndun.

Meðferð með sargramostim hjá einstaklingum sem ekki hafa verið útsettir fyrir mergbælandi skömmtum af geislun getur framkallað hlutleysandi mótefni gegn lyfinu sem getur tengst því hversu lengi sargramostim hefur verið notað.

Hætta á hvítfrumnafjöld

Fjöldi hvíttra blóðkorna $\geq 50.000/\text{mm}^3$ kom fram hjá sjúklingum sem fengu sargramostim við blóðsjúkdómum. Eftir að meðferð með sargramostim er hætt gengur hvítfrumnafjölgun til baka innan 3 til 7 daga. Ef fjöldi hvíttra blóðkorna fer yfir $\geq 50.000/\text{mm}^3$ hjá sjúklingi skal hætta notkun Imreplýs tafarlaust.

Takmarkanir á virkni

Virkni sargramostims getur verið takmörkuð hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun og hjá þeim sem eru með undirliggjandi sjúkdóma sem hafa áhrif á beinmergsstarfsemi. Sjúklingar með undirliggjandi beinmergsbælingu, t.d. sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma, sjálfsónæmissjúkdóma eða þeir sem eru í krabbameinslyfja-/geislameðferð, geta sýnt lélegri svörun við sargramostim vegna minnkunar í forveraforða eða skertrar blóðmyndunar. Að auki leikur óvissa á verkun sargramostims hjá einstaklingum sem eru útsettir fyrir bráðri háskammta geislun yfir 7,3 Gy (sjá kafla 5.1, forklínísk verkun). Útsetning fyrir háskammta geislun getur valdið óafturkræfri beinmergsbilun, sem takmarkar mögulegan ávinning af Imreplýs til að stuðla að blóðmyndandi endurheimt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir við önnur lyf. Sjúklingar sem fá bæði sargramostim og lyf sem valda hvítfrumnafjölgun (t.d. barkstera, aðra vaxtarþætti, litíum) geta verið í aukinni hættu á hvítfrumnafjölgun (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Bráð útsetning fyrir mergbælandi skömmtum af geislun hefur í sjálfu sér eitúraðhrif á frjósemi og þroska fósturvísis/fósturs. Þetta skal hafa í huga við klínískt mat á notkun Imreplýs á meðgöngu og/eða hjá konum með barn á brjósti.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sargramostims hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sargramostim má nota hjá þunguðum konum með H-ARS ef klínísk þörf er á því.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sargramostim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti.

Íhuga má brjóstagjöf meðan á meðferð með Imreplýs stendur, með það í huga að nýburarnir gætu einnig þurft á meðferð að halda.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sargramostim og frjósemi hjá mönnum. Rannsóknir á kaninum hafa sýnt fram á aukaverkanir á frjósemi kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Imreplýs hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi sargramostims var metið með öllum tiltækum heimildum, þar á meðal klínískum rannsóknum á fullorðnum og börnum fyrir ýmsar ábendingar, rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum, umbeðnum og óumbeðnum tilkynningum og tilfellum sem greint var frá í fræðiritum.

Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komu fyrir við meðferð með sargramostim voru:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðafnæmi
- Blóðaflfræðilegur bjúgur, vökvasöfnun og ofvökvun
- Ofanslegilshjartsláttartruflun

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með krabbamein í blóði sem fá meðferð með sargramostim sem gefið er í bláæð eru: hiti (án sýkingar; allt að 95%), niðurgangur (allt að 88%), uppköst (allt að 84%), húðviðbrögð (allt að 77%), útbrot (allt að 70%), þróttleysi (allt að 69%), óeðlileg efnaskipti sem sjást á rannsóknarstofu (allt að 58%), lasleiki (allt að 58%), há glúkósagildi (allt að 49%), kviðverkir (allt að 38%), þyngdartap (allt að 37%), lág albúmingildi (allt að 36%), kláði (allt að 23%), blæðingar í meltingarvegi (allt að 27%), kuldaþrollur (allt að 25%), kokbólga (allt að 23%), beinverkir (allt að 21%), brjóstverkur (allt að 5%), blóðmagnesiumlækkun (allt að 15%), blóðuppköst (allt að 13%), liðverkir (allt að 11%), kvíði (allt að 11%), augnblæðingar (allt að 11%). Hjá sumum sjúklingum geta undirliggjandi sjúkdómar hafa aukið tíðni sumra þessara aukaverkana.

Tafla með aukaverkunum

Taflan yfir aukaverkanir er byggð á 5 klínískum rannsóknum á 182 sjúklingum með krabbamein í blóði þar sem fjöldi hvítra blóðkorna er svipaður og gerist við bráða útsetningu fyrir mergbælandi geislaskömmum. Í þessum rannsóknum var sargramostim gefið í bláæð.

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni. Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum og börnum með krabbamein í blóði sem fengu meðferð með sargramostim í bláæð í klínískum samanburðarrannsóknum

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Taugakerfi	Kvíði				
Augu	Augnblæðingar				
Æðar		Æðavíkkun			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokbólga				

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Meltingarfæri	Kviðverkir				
	Niðurgangur				
	Blæðingar í meltingarvegi				
	Blóðuppköst				
	Uppköst				
Húð og undirhúð	Klái				
	Útbrot				
	Húðviðbrögð				
Stoðkerfi og bandvefur	Beinverkir				
	Liðverkir				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi				
	Brjóstverkur				
	Kuldahrollur				
	Hiti (engin sýking)				
	Lasleiki				
	Þyngdartap				
Rannsóknar-niðurstöður	Há glúkósagildi				
	Lág albúmingildi				
	Blóðmagnesium-lækkun				
	Óeðlileg efnaskipti, ekki skilgreind nánar				

Börn

Alls voru 332 börn meðhöndluð með sargramostim í bláæð í 15 klínískum rannsóknum á blóðsjúkdómum, fyrirburum og Crohnssjúkdómi, þar af voru 5 samanburðarrannsóknir, 190 sjúklingar voru á aldrinum 0-1 mánaða, 6 sjúklingar voru >1 mánaða til <2 ára, 1 sjúklingur var <1 árs (ekki nánar tilgreint), 86 sjúklingar voru 2 til <12 ára og 49 sjúklingar voru 12 til <18 ára að aldri. Heildaröryggisnið þá var svipað því sem sést hjá fullorðnum.

Aukaverkanir lyfja sem greint hefur verið frá við gjöf sargramostims undir húð

Fleiri aukaverkanir komu fram í klínískum rannsóknum á heilbrigðum fullorðnum sjálfbodaliðum og börnum með Crohnssjúkdóm, þar sem meirihluta sjúklinga var gefið sargramostim undir húð. Út frá þessum rannsóknum, auk töflu 1, eru aukaverkanir viðbrögð á stungustað (allt að 91%), höfuðverkur (allt að 50%) bakverkir, (allt að 47%), ógleði (allt að 23%), kviðkrampar (allt að 17%), mæði (allt að 12%) og almennir líkamsverkir (allt að 13%).

Umbeðnar og óumbeðnar aukaverkanir og tilfelli úr fræðiritum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sargramostim (með mismunandi íkomuleiðum)

Algengustu aukaverkanirnar voru hiti, viðbrögð á stungustað, mæði, ógleði, brjóstverkur, uppköst, niðurgangur, kuldahrollur, útbrot, lágþrýstingur, kviðverkir, dauðkyrningafæð með hita, sýklasótt, lungnabólga, sundl og yfirlið.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð þar með talið bráðafnæmi, blóðaflfræðilegan bjúg, vökvasöfnun og ofvökvun og ofanslegilshjartsláttartruflun við notkun sargramostims við mismunandi sjúkdómum.

Enginn heildarmunur á öryggi hefur komið fram í samanburði á milli tilkynninga um fullorðna og börn

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Skammtar allt að 100 mÍkróg/kg/sólarhring (4.000 mÍkróg/m²/sólarhring eða um það bil 16 sinnum ráðlagður skammtur) voru gefnir 4 sjúklingum með föst æxli í 1. stigs rannsókn án samanburðar með samfelldu innrennsli í bláæð í 7 til 18 daga. Fjölgun hvíttra blóðkorna kom fram, allt að 200.000 frumur/mm³.

Tilkynnt var um mæði, lasleika, ógleði, hita, útbrot, hraðtakt, lungnasjúkdóm, blóðflagnafæð, höfuðverk og kuldahroll sem gengu til baka eftir að meðferð með sargramostim var hætt.

Ef um ofskömmtnun er að ræða skal hætta meðferð með Imrepys og fylgjast með sjúklingnum með tilliti til aukins fjölda hvíttra blóðkorna og einkennum frá öndunarfærum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, þættir til örvunar (colony-stimulating factors), ATC-flokkur: L03AA09

Verkunarháttur

Sargramostim er stofnfrumuvaxtarþáttur (GM-CSF) manna, framleiddur með raðbrigðærfdætaekni. Bindingin við viðtaka GM-CSF sem tjáðir eru á yfirborði markfrumna (blóðmyndandi forvera og þroskaðra ónæmisfrumna), kemur af stað merkjakeðjuverkun innan frumunnar sem framkallar frumuviðbrögð (þ.e. skiptingu, þroska, virkjun). GM-CSF er fjöllínulegur þáttur og, auk skammtaháðra áhrifa á mergfrumu- og einkjörnungalínuna, getur það stuðlað að fjölgun og þroska blóðflögu- og rauðfrumuforvera.

Forklínísk verkun

Ekki var hægt að gera rannsókn á verkun sargramostims fyrir H-ARS ábendinguna hjá mönnum vegna þess að framkvæmd slíkra rannsókna er í andstöðu við almennt viðurkenndar siðareglur um læknisfræði og ekki er gerlegt að gera vettvangsrannsóknir eftir vísitandi útsetningu eða útsetningu fyrir slysi á lífshættulegum skömmtnum af jónandi geislun. Því voru framkvæmdar 3 fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir (þ.e. slembiraðaðar, blindaðar, samanburðarstýrðar með lyfleysu) í vel afmörkuðu dýralíkani á H-ARS af völdum geislunar alls líkamans hjá rhesus-öpum.

Í þessum rannsóknum var veitt lágmarks stuðningsmeðferð til að líkja eftir umhverfi með takmörkuðum úrræðum eftir geislunartilvik og/eða kjarnorkuslys með miklu mannfalli. Ekkert heilblóð, blóðafurðir eða einstaklingsbundin sýklalyf voru veitt.

Í öllum rannsóknum fengu rehsus-ápar 7 mÍkróg/kg með stakri, daglegri inndælingu undir húð sem er klínískt ráðlagður skammtur fyrir fullorðna sem eru útsettir fyrir mergbælandi geislun (sjá kafla 4.2).

Helstu vísbendingar um verkun sargramostims eru teknar saman í töflum hér að neðan.

Tafla 2: Slembiröðuð, blinduð, samanburðarrannsókn með lyfleysu á rhesus-öpum (Rannsókn 1)

Hönnun	Slembiröðuð, blinduð, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á rhesus-öpum
Fjöldi dýra	108 primatar aðrir en menn (NHP, 54 karldýr, 54 kvendýr). Dýr sem eru útsett fyrir 6,55 Gy (36 karldýr:36 kvendýr) eða 7,13 Gy (18 karldýr:18 kvendýr)
Slembival	NHP sem var slembiraðað til að fá sargramostim (7 mÍkróg/kg/sólarhring) eða lyfleysu (vatn fyrir stungulyf). Meðferð hófst 48 ± 1 klukkustund eftir geislun alls líkamans og hélt áfram daglega þar til ANC var ≥ 1.000 frumur/ μ l í 3 daga í röð eða ANC ≥ 10.000 frumur/ μ l
Geislaskammtur	6,55 og 7,13 Gy
Aðalendapunktur	60 daga lifun eftir geislun
Niðurstöður	
Niðurstöður aðalendapunkts (6,55 Gy TBI)	Sargramostim jók marktækt 60 daga lifun: 28/36 (77,8%) lifðu af samanborið við 15/36 (41,7%) í samanburðarhópnum ($p=0,0018$, Fishers-exact próf, einhliða)
Niðurstöður aðalendapunkts (7,13 Gy TBI)	Sargramostim bætti 60 daga lifun: 11/18 (61,1%) lifðu af samanborið við 3/18 (16,7%) í samanburðarhópnum ($p=0,0076$, Fishers-exact próf, einhliða)
Niðurstöður aukaendapunkts	Sargramostim bætti endurheimtarhlutfall hvítfrumna, daufkyrninga og blóðflagna við báða geislaskammta (6,55 og 7,13 Gy). Einnig sást lægri tíðni sýkinga af völdum baktería.
Meðallengd útsetningar fyrir Imreplýs	17,6 dagar (á bilinu 12 til 23) [6,55 Gy hópur] 16,8 dagar (á bilinu 12 til 23*) [7,13 Gy hópur]

Skammstafanir: ANC: heildarfjöldi daufkyrninga; NHP: primatar aðrir en menn; TBI: geislun alls líkamans

*Tafla 32 í rannsóknarskýrslu sýnir tímalengd sem 12 til 24, hins vegar var einum degi sleppt á degi 16 fyrir dýrið sem fékk meðferð á dögum 2-25.

Tafla 3: Tími fram að endurheimt daufkyrninga (ANC) og blóðflagna, og tíðni sýkinga í rhesus-öpum (Rannsókn 1)

Rannsókn 1	TBI skammtur	Sargramostim (N=36)	Samanburður með burðarefni (N=36)	Tölfræðileg marktækni (log-rank próf)
Tími fram að endurheimt (dagar), miðgildi daga (95% CI)				
ANC ≥500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p<0,0001
ANC ≥1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p<0,0001
Fjöldi blóðflagna ≥20.000/μl		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p=0,0008
ANC ≥500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0,2076
ANC ≥1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0,0206
Fjöldi blóðflagna ≥20.000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0,0002
Tíðni sýkinga				
Tíðni % bakteríusýkinga (95% CI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p<0,0001
Tíðni jákvæðrar blóðræktunar	6,55 Gy	18%	45%	Á ekki við

Skammstafanir: TBI: geislun alls líkamans. ANC: heildarfjöldi daufkyrninga; CI: öryggisbil; NE: ekki áætlað

Tafla 4: Slembiröðuð, rannsókn með samanburði við lyfleysu á verkun í líkani fyrir rhesus-apa á H-ARS af völdum geislunar alls líkamans (Rannsókn 2)

Hönnun	Verkunarrannsókn, sérstaklega ávinningur við lifun og seinkuð svörun (væntanleg blóðmyndandi endurheimtarsvörun) sargramostims 60 dögum eftir banvæna geislun alls líkamans með LD50/60 skammti með lágmarks stuðningsmeðferð (sýklalyfjum og vökva) hjá rhesus-öpum
Fjöldi dýra	105 karlkyns NHP slembiraðað í 3 hópa (n=35 í hverjum hóp)
Meðferð	Daglega þar til heildarfjöldi daufkyrninga er ≥ 1.000 frumur/ μ l
Geislaskammtur	6,80 Gy TBI
Aðalendapunktur	60 daga lifun
Niðurstöður	
60 daga lifun	Fjöldi NHP sem fengu meðferð með sargramostim og lifðu af
24-tímar	17 af 35 (49%) (p=0,11, log-rank próf)
48-tímar	21 af 35 (60%) (p=0,03, log-rank próf)
60 daga lifun samanburður	Fjöldi samanburðar NHP sem lifðu af
	10 af 34 (29%)
Meðallengd útsetningar fyrir Imreplýs	18 dagar eða þar til heildarfjöldi daufkyrninga hefur aukist í yfir 1.000 frumur/ μ l

Skammstafanir: ANC: heildarfjöldi daufkyrninga; LD: banvænn skammtur; NHP: primatar aðrir en menn; TBI: geislun alls líkamans

Fullnægjandi verkunarrannsóknir með viðunandi samanburði og staðfestingarrannsóknir á primötum öðrum en mönnum (NHP) eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Slembiröðuð, rannsókn með samanburði við lyfleysu á verkun í líkani fyrir rhesus-apa á H-ARS af völdum geislunar alls líkamans (Rannsókn 3)

Hönnun	Slembiröðuð, rannsókn með samanburði við lyfleysu á verkun í líkani fyrir primata aðra en menn á H-ARS af völdum geislunar alls líkamans
Fjöldi dýra	308 NHP (154 karldýr: 154 kvendýr)
Meðferð	Daglega, byrjað 48-, 72-, 96- eða 120 klst. eftir geislun, þar til ANC fór aftur í $\geq 1000/\mu$ l í 3 daga í röð. Meðferð var hætt ef ANC var $\geq 10.000/\mu$ l
Geislaskammtur	7,13 Gy TBI
Aðalmarkmið	Mat á verkun sargramostims (7 mÍkróg/kg/sólarhring) samanborið við lyfleysu þegar það var hafið 48, 72, 96 eða 120 klst. eftir geislun alls líkamans (TBI) hjá NHP sem voru útsettir fyrir 7,13 Gy TBI
Aðalendapunktur	60 daga lifun
Aukamarkmið	Meta verkun með tilliti til blóðfræðilegra breyta og tíðni sýkinga
Niðurstöður	
60 daga lifun	Fjöldi NHP sem fengu sargramostim og lifðu af
48 klukkustundir	30 af 44 (68%)
72 klukkustundir	33 af 44 (75%)
96 klukkustundir	30 af 44 (68%)
120 klukkustundir	37 af 44 (84%)
60 daga lifun Samanburður	Fjöldi samanburðar NHP sem lifðu af
	38 af 44 (86%)
Meðallengd útsetningar fyrir Imreplýs	Um það bil 16 dagar þar til ANC ≥ 1.000 frumur/ μ l í 3 daga í röð eða ANC ≥ 10.000 frumur/ μ l

* Niðurstöður um 60 daga lifun hafa ekki verið tölfræðilega leiðréttar fyrir margfeldni (multiplicity). Þar af leiðandi er styrkur gagnanna takmarkaður og aðgátar skal gætt við túlkun niðurstaðna.

Skammstafanir: ANC: heildarfjöldi daufkyrninga; NHP: primatar aðrir en menn; TBI: geislun alls líkamans

Mótefnamyndun

Eins og á við um öll meðferðarprótein er hættu á mótefnamyndun með sargramostimi.

Hjá rhesus-öpum sem voru útsettir fyrir geislun innan við 2 Gy og fengu 7 míkróg/kg/sólarhring af sargramostim með inndælingu undir húð í 14 daga sáust engin mótefni gegn lyfinu. Búist er við að áhrif geislunar skerði getu mannlíkamans til að mynda mótefni gegn lyfjum.

Enn sem komið er hafa engin klínísk öryggisboð verið tengd við myndun mótefna eða hlutleysandi mótefna gegn lyfinu hjá sjúklingum sem ekki eru mergbældir.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Imreplýs hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð bráðrar geislunarheilkennis (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er, af vísindalegum ástæðum og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf sargramostims eru ekki tiltæk fyrir sjúklinga sem hafa orðið fyrir bráðum mergbælandi geislaskömmum.

Líkan og hermun á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýna að búist er við að útsetning fyrir sargramostim miðað við C_{max} og flatarmál undir ferli (AUC) við 7 míkróg/kg skammtinn hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sé meiri en hjá rhesus-öpum við sama skammt, 7 míkróg/kg, C_{max} (97,6% sjúklinga) og AUC (100% sjúklinga).

Lyfjahvörf sargramostims hjá heilbrigðum börnum voru metin með því að aðlaga lyfjavarfalíkan fullorðinna að börnum. Meðalgildi AUC_{0-24} samkvæmt líkani við 7, 10 og 12 míkróg/kg skammta af sargramostim hjá börnum sem vega yfir 40 kg (~unglingar), 15 til 40 kg (~ung börn) og 0 til undir 15 kg (~nýburar til ungabörn) voru sambærileg við AUC gildi fullorðinna eftir 7 míkróg/kg skammt.

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum fyrir frostþurrkað sargramostim var meðal C_{max} eftir 7 míkróg/kg skammt undir húð (jafngildir 250 míkróg/m² skammti hjá 70 kg manni með líkamsyfirborð 1,96 m²) 3,03 ng/ml og meðal AUC_{0-24} var 21,3 ng•klst./ml. Það er engin uppsöfnun sargramostims eftir endurtekna skammta undir húð og jafnvægisstillir eru uppfyllt eftir stakan skammt undir húð.

Frásög

Eftir gjöf undir húð greindist sargramostim snemma í sermi (15 mín) og náði hámarksþéttni í sermi eftir á bilinu 2,5 til 4 klst.

AUC sem var meiri en sam skammtahlutfallslegri aukningu kom fram eftir staka gjöf sargramostims undir húð á 2 til 8 míkróg/kg skammtabili hjá heilbrigðum karlmönnum.

Dreifing

Í rannsókn var heilbrigðum einstaklingum gefið 250 míkróg af sargramostim með innrennsli í bláæð í 2 klukkustundum. Dreifingarrúmmál (v_z) sem sást eftir gjöf í bláæð var 14 l.

Umbrot

Sérstakar rannsóknir á umbrotum hafa ekki verið gerðar þar sem sargramostim er prótein og búist er við að það brotni niður í lítil peptíð og stakar aminosýrur.

Brotthvarf

Þegar sargramostim var gefið undir húð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum var lokahelmingunartími brotthvarfs 1,4 klst. Heildarúthreinsun líkamans / aðgengi undir húð (CL/F) var 23,9 l/klst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræði

Í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var sargramostim gefið undir húð daglega hjá krabbaloðöpum í skömmtum 20 og 200 míkróg/kg/sólarhring í 30 daga. Eitla- og blóðmyndandi kerfið var skilgreint sem aðalmarkmið eiturverkana: aukning hvítra blóðkorna og blóðflagna ásamt bólgu í milta og íferð eitilfruma kom fram við ≥ 20 míkróg/kg/sólarhring.

Miðlungs til miðlungs alvarlegur ofvöxtur mergfrumna í beinmerg og íleiðsla einkjarna fruma í hjarta og önnur líffæri sást við 200 míkróg/kg/sólarhring við aflifun og miðlungs alvarleg rýrnun hóstarkirtils kom fram við 200 míkróg/kg/sólarhring hjá bæði dýrum sem voru aflífuð og dýrum sem náðu bata. Allar niðurstöður voru taldar tengjast lyfjafræði sargramostims og eru því hugsanlega klínískt mikilvægar; hins vegar kom meirihluti niðurstaðna fram við skammt sem er um það bil 17- til 29-falt hærri en klínísk útsetning við ráðlagða skammta fyrir menn (7 til 12 míkróg/kg/sólarhring) miðað við flokk líkamsþyngdar.

Álíka mynstur eiturhrifa kom fram við lægri skammta (20 míkróg/kg/sólarhring) í 42 daga eiturhrifarannsókn með endurteknum skömmtum þar sem krabbaloðöpum var gefið 20, 63 og 200 míkróg/kg/sólarhring undir húð með sargramostim samsetningu sem innihélt etýlendíamíntetraedíksýru (EDTA), sem er frábrugðið Imreplýs. Í þessari rannsókn var altæk útsetning (AUC) við 20 míkróg/kg/sólarhring um það bil 2-falt hærri en klínísk útsetning við ráðlagða skammta fyrir menn (7 til 12 míkróg/kg/sólarhring).

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Allar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun voru gerðar á sargramostim samsetningu sem innihélt EDTA og var frábrugðin Imreplýs.

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis snemma á fósturskeiði var sargramostim gefið undir húð hjá kaninum í skömmtum sem voru 25, 70 og 200 míkróg/kg/sólarhring frá 6 dögum fyrir tækni-frjóvgun og fram yfir 7. meðgöngudag. Eituráhrif á móður komu fram við ≥ 70 míkróg/kg/sólarhring. Fækkun á hreiðrunarstöðum og aukning á fósturlátum fyrir hreiðrun og fækkun lífvænlegra fósturvísa sást við 200 míkróg/kg/sólarhring. Gildi AUC við skaðleysismörk (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) í tengslum við eiturverkanir á æxlun kvendýra og á þroska fósturvísis snemma á fósturskeiði fyrir 70 míkróg/kg/sólarhring var upphaflega (við upphaf skammtatímabilsins) um það bil 7,2-föld klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt fyrir fullorðna (7 míkróg/kg/sólarhring).

Í rannsókn á fósturvísí-fósturþroska var kanínum með fang gefið undir húð skammtar af sargramostim sem voru 25, 70 og 200 míkróg/kg/sólarhring á tímabilinu frá 6. meðgöngudegi til 19. meðgöngudags eða frá 19. meðgöngudegi til 28. meðgöngudags.

Eituráhrif á móður komu fram við ≥ 25 míkróg/kg/sólarhring. Aukin síðbúin fósturvisnun og minnkun á fósturþunga kom fram við ≥ 70 míkróg/kg/sólarhring. Aukning á fósturmissi og fósturlátum eftir hreiðrun, fækkun lífvænlegra fóstura og minni þyngd legs og fylgju kom fram við 200 míkróg/kg/sólarhring. Gildi AUC við skaðleysismörk (NOAEL) fyrir eiturverkanir á fósturvísí/fóstur fyrir 25 míkróg/kg/sólarhring var upphaflega (við upphaf skammtatímabilsins) um það bil 2,9-föld klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt fyrir fullorðna (7 míkróg/kg/sólarhring).

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var kanínum gefið skammtar af sargramostim sem námu 25, 70 og 200 míkróg/kg/sólarhring undir húð frá 6. meðgöngudegi til 19. meðgöngudags, frá 19. meðgöngudegi fram að goti eða frá 1. degi mjólkurgjafar til 14. dags mjólkurgjafar. Eituráhrif á móður komu fram við ≥ 25 míkróg/kg/sólarhring. Við skammta ≥ 25 míkróg/kg/sólarhring kom fram minnkun í lifun afkvæma eftir got hjá kanínum þegar þær fengu skammta meðan á mjólkurgjöf stóð. Stóri skammturinn 200 míkróg/kg olli minnkaðri líkamsþyngd unga þegar kanínum var gefinn skammturinn á meðan á mjólkurgjöf stóð og frá 19. meðgöngudegi fram að goti. Meðferð frá 6. meðgöngudegi til 19. meðgöngudags og frá 19. meðgöngudegi fram að goti með 200 míkróg/kg/sólarhring leiddi til fósturmissis, en við meðferð á 6. meðgöngudegi til 19. meðgöngudags með 200 mcg/kg/sólarhring kom einnig fram dauði allra unga úr goti, fósturvisnun, færri fædd afkvæmi og færri lifandi afkvæmi í goti á degi 0 eftir got. Það eru engin skaðleysismörk (NOAEL) fyrir eiturverkanir á nýbura. AUC gildið fyrir 25 míkróg/kg/sólarhring var upphaflega (við upphaf skammtatímabilsins) um það bil 2,6-föld klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt fyrir fullorðna (7 míkróg/kg/sólarhring).

Í lok skammtatímabilanna minnkaði almenn útsetning vegna framleiðslu á mótefnum gegn sargramostim sem náði 1-faldri klínískri útsetningu í rannsókninni á frjósemi og þroska fósturvísis, 0,2-faldri klínískri útsetningu í rannsókninni á fósturvísí-fósturþroska og 0,2-faldri klínískri útsetningu í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu.

Eiturverkanir á erfðæfni/krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir til að meta stökkbreytingar- og krabbameinsvaldandi áhrif sargramostims hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Súkrósi
Trómetamól
Saltsýra (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas
4 ár

Viðbótarupplýsingar:

- Ef óopnuð hettuglös ná allt að 25 °C hita eru þau stöðug í allt að 1 ár þegar þau eru varin gegn ljósi.
- Ef óopnuð hettuglös ná allt að 40 °C hita eru þau stöðug í allt að 1 mánuð þegar þau eru varin gegn ljósi.
- Ekki útsetja fyrir meira en 1 Gy af jónandi geislun. Ef óopnuð hettuglös eru útsett fyrir allt að 1 Gy af jónandi geislun eru þau stöðug í allt að 2 vikur við hitastig allt að 40 °C þegar þau eru varin gegn ljósi.

Eftir blöndun

Eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki með Imreplýs-pakkningunni) hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í einn sólahring við 2° C – 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans en almennt ætti ekki að geyma lengur en einn sólahring við 2 °C – 8 °C, nema blöndun hafi átt sér stað að viðhafðri stýrðri og fullgildraðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli við (2° C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösina í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pakkningastærð með fimm 8 ml (tegund I af glæru gleri) hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki hrista.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1924/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

A FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að skilgreina frekar verkun og öryggi sagramostims í meðferð við bráðri útsetningu fyrir mergbælandi geislaskammti með blóðmyndandi undirheilkenni bráðrar geislunarheilkennis (Haematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS) skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn PTX-01-001, rannsókn á verkun og öryggi lyfs, afturskyggn áhorfsrannsókn til að meta verkun og öryggi sagramostims hjá einstaklingum sem eru útsettir fyrir mergbælandi geislaskammti eftir jónandi geislun, í samræmi við samþykktu rannsóknaráætlun.	Skil á rannsóknaráætlun: 30. júní 2025 Tímamörk: lokaniðurstöður rannsóknar innan 6 mánaða eftir notkun lyfsins í tilvik.
Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun sagramostims við meðhöndlun á bráðri útsetningu fyrir mergbælandi geislaskömmum með blóðmyndandi undirheilkenni bráðrar geislunarheilkennis (Haematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS), skal markaðsleyfishafi veita árlegar uppfærslur vegna nýrra upplýsinga er varða öryggi og verkun sagramostim.	Skil á rannsóknaráætlun: Á ekki við Tímamörk: skal skila í sambandi við árlegt endurmat

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Imreplýs 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn
sargramostim

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 míkrog af sargramostim.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml 250 míkrog af sargramostim.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mannitol (E421), súkrósa, trómetamól og saltsýru. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki hrista.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1924/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Imreplýs 250 míkro

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Imreplys 250 míkrogrömm stungulyfsstofn
sargramostim
Til notkunar s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imreplýs 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn Sargramostim

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings, hjúkrunarfræðingsins eða heilbrigðisstarfsmanns ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðinginn eða heilbrigðisstarfsmann vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Imreplýs og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imreplýs
3. Hvernig nota á Imreplýs
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imreplýs
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Imreplýs og við hverju það er notað

Imreplýs inniheldur virka efnið sargramostim sem er svipað og náttúrulegt prótein í líkamanum sem er stofnfrumuvaxtarþáttur (nánar tiltekið *granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor* [GM-CSF]). GM-CSF hjálpar beinmerg við að framleiða hvít blóðkorn og blóðflögur, sem eru mikilvæg til að berjast gegn sýkingum og græða meiðsli. Þetta lyf er notað til að meðhöndla fullorðna og börn frá fæðingu sem eru verða skyndilega fyrir mikilli geislun. Þessi sjúkdómur er kallaður: undirheilkenni bráðs geislunarheilkennis sem tengist blóðmyndun (*Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*, H-ARS). Geislun getur dregið verulega úr fjölda hvítra blóðkorna (eykur sýkingarhættu), blóðflagna (sem leiðir til blæðingar) og rauðra blóðkorna sem veldur blóðleysi og hugsanlegum líffæraskemmdum.

Einnig hefur verið sýnt fram á að sargramostim bætir blóðkornafjölda hjá sjúklingum með ákveðin blóðkrabbamein sem gangast undir krabbameinslyfjameðferð eða eftir beinmergsígræðslu. Eins og krabbameinssjúklingar eru einstaklingar sem hafa verið útsettir fyrir geislun og þróa með sér H-ARS með veiklað ónæmiskerfi og lægri blóðkornagildi.

2. Áður en byrjað er að nota Imreplýs

Ekki má nota Imreplýs

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sargramostim eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi, við GM-CSF (sargramostim) manna eða öðrum lyfjum sem eru framleiddar úr geri.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi, hjúkrunarfræðingnum eða heilbrigðisstarfsmanni áður en Imreplýs er notað.

Útbreitt ofnæmi er sjaldgæf en alvarleg viðbrögð við Imreplýs. Þetta getur falið í sér útbrot um allan líkamann, ofsakláða, öndunarerfiðleika, hraðan þúls, svitamyndun og yfirliðstilfinningu. Í alvarlegum tilvikum getur útbreitt ofnæmi reynst lífshættulegt. Ef þú heldur að þú sért með útbreitt ofnæmi fyrir Imreplýs skal hætta að taka Imreplýs og hafa tafarlaust samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann.

Útsetning fyrir bráðri eða skyndilegri háskammtageislun getur verið lífshættulegt ástand. Íhuga skal hugsanlegan ávinning af Imreplýs við að draga úr lífshættu af völdum háskammta geislunar í samanburði við hugsanlega áhættu af því að taka lyfið.

Sumar aukaverkanir af Imreplýs geta einnig verið einkenni geislunar eða annarrar meðferðar sem þú hefur fengið. Hafa skal tafarlaust samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann eftir töku Imreplýs ef:

- Þú færð hita yfir 38 °C
- Þú tekur eftir merki um sýkingu, þ.m.t. kuldaþrolli, hálsbólgu eða vökvasókn (svo sem nefstíflu)
- Þú átt í erfiðleikum með öndun, eða þú færð önghljóð, yfirlið, mikil húðútbrot, ofsakláða eða finnst þú vera með ofnæmisviðbrögð
- Þú finnur fyrir skyndilegri þyngdaraukningu eða öðrum einkennum um vökvasöfnun, svo sem bólgna fótleggi eða fætur
- Þú færð brjóstverk, óþægindi fyrir brjósti eða hraðan eða óreglulegan þúls

Ef þú hefur áhyggjur af öðrum aukaverkunum eða einkennum sem þú gætir verið með skal hafa samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann.

Meðan á sargramostim meðferð stendur, þar sem hægt er, ætti lækni, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður að fylgjast með blóðkornafjölda þínum. Í kjölfar prófana getur verið að Imreplýs skammtur þinn verði aðlagður eða meðferð með Imreplýs stöðvuð.

Ef þú ert með krabbamein, og sérstaklega ef þú ert á krabbameinsmeðferð, skal hafa samband við krabbameinslækinn þinn eins fljótt og auðið er eftir útsetningu fyrir geislun, hvort sem þú hefur byrjað á Imreplýs eða ekki.

Notkun annarra lyfja samhliða Imreplýs

Látið lækinn, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðinginn eða heilbrigðisstarfsmann vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er tekið.

Læknirinn mun meta ávinninginn og áhættuna af notkun Imreplýs fyrir þig og barnið þitt.

Ekki er vitað hvort sargramostim muni skaða ófætt barn þitt.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið greint frá neinum áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla meðan á Imreplýs stendur.

3. Hvernig nota á Imreplýs

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá þeim.

Gjöf Imreplýs á að eiga sér stað **eins fljótt og auðið er** eftir útsetningu fyrir bráðum stórum geislaskammtum.

Ráðlagður skammtur af Imreplýs til að sprauta undir húð (inndæling undir húð) er sýndur hér að neðan.

- 7 míkrógrömm/kg hjá börnum og unglingum sem vega meira en 40 kg og hjá fullorðnum
- 10 míkrógrömm/kg hjá börnum og unglingum sem vega 15 kg til 40 kg
- 12 míkrógrömm/kg hjá nýfæddum börnum, ungbörnum eða börnum sem vega minna en 15 kg

Læknirinn þinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður mun láta þig vita um rétt magn til að sprauta þig eða barnið þitt með.

Læknirinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður mun segja þér hversu lengi þarf að meðhöndla þig eða barnið þitt með Imreplýs þar til blóðkornafjöldi hefur lagast nægilega, sem sést með blóðprufum. Ef ekki er hægt að gera blóðprufur til að ákvarða blóðkornafjölda má hætta að nota Imreplýs eftir samfellda skammta í 23 daga.

Einstakur skammtur sjúklings (míkróg)	Einstakur skammtur sjúklings (míkróg) = þyngd (kg) × skammtur í míkróg/kg • Við upphafsskammt skal ávallt miða við raunverulega líkamsþyngd við upphaf meðferðar. • Deilið heildar míkróg með 250 míkróg/ml til að ákvarða fjölda ml sem þarf.
Fullorðinn, eða barn eða unglingur > 40 kg dæmi (80 kg líkamsþyngd)	Einstakur skammtur sjúklings (míkróg) = 80 kg × 7 míkróg/kg = 560 míkróg Það þarf 560 míkrógrömm af Imreplýs, þ.e. 2 full hettuglös af Imreplýs og hluta af þriðja hettuglasinu (farga skal lyfinu sem eftir er í þriðja hettuglasinu). $560 \text{ míkróg} \div 250 \text{ míkróg/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Þess vegna gæti þurft 3 ml sprautu.
Barn eða unglingur 15 – 40 kg dæmi (20 kg líkamsþyngd)	Einstakur skammtur sjúklings (míkróg) = 20 kg × 10 míkróg/kg = 200 míkróg Það þarf 200 míkrógrömm af Imreplýs, þ.e. hluta af 1 hettuglasi (farga skal lyfinu sem eftir er í hettuglasinu). $200 \text{ míkróg} \div 250 \text{ míkróg/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Þess vegna gæti þurft 1 ml sprautu.
Nýfætt barn, ungabarn eða barn < 15 kg dæmi (5 kg líkamsþyngd)	Einstakur skammtur sjúklings (míkróg) = 5 kg × 12 míkróg/kg = 60 míkróg Það þarf 60 míkrógrömm af Imreplýs, þ.e. hluta af 1 hettuglasi (farga skal lyfinu sem eftir er í hettuglasinu). $60 \text{ míkróg} \div 250 \text{ míkróg/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Þess vegna gæti þurft 1 ml sprautu.
Skammturinn þinn	Einstakur skammtur sjúklings (míkróg) = ____ kg × ____ míkróg/kg = ____ míkróg Það þarf ____ míkróg af Imreplýs (____ full hettuglös og [1 eða ekkert] hettuglas að hluta [fargið öllu lyfi sem eftir er ef þörf er á hluta hettuglass]). ____ míkróg ÷ 250 míkróg/ml = ____ ml. Því gæti þurft ____ ml sprautu.

Ef þú sprautar þig með stærri skammt en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann eins fljótt og auðið er. Heilbrigðisstarfsmaður gæti viljað hafa eftirlit með þér.

Ef gleymist að nota skammt af Imreplys

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumir sjúklingar sem taka sargramostim geta fundið fyrir óæskilegum aukaverkunum, sem flestar eru vægar til í meðallagi alvarlegar en ekki alvarlegar.

Alvarlegasta aukaverkunin er alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmi); ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð skal hætta að taka Imreplys og hafa strax samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann.

Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru hár hiti (yfir 38 °C), merki um sýkingu (svo sem kuldaþrollur, særindi í hálsi, stífla, nefrennsli), erfiðleikar með öndun eða önghljóð, yfirliðstilfinning, umfangsmikil húðútbrot eða ofsakláði eða önnur merki um ofnæmisviðbrögð, skyndileg þyngdaraukning, bólgnir fótleggir eða fætur, eða önnur merki um vökvasöfnun, brjóstverkur, óþægindi í brjósti eða óreglulegur hjartsláttur. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana skal tafarlaust hafa samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Niðurgangur, uppköst, flensutilfinning, þreytutilfinning eða máttleysi, vöðvaverkir, óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum, höfuðverkur, bakverkur, þyngdartap, magaverkur, blæðingar í meltingarvegi, beinverkir, ógleði, uppköst á blóði, liðverkir, almennir líkamsverkir, verkur í hálsi, spennu- eða kvíðatilfinning og blæðingar í auga.

Þú gætir líka fengið vægan hita (minna en 38°C) um það bil einni til 4 klukkustundum eftir inndælingu, eða þú gætir fengið bólgu, roða og/eða óþægindi á stungustað Imreplys. Húðin getur orðið rauð, aum eða bólgin. Þetta getur bent til viðbragða á stungustað. Þetta mun venjulega ekki leiða til þess að þú þurfir að hætta að nota sargramostim. Ef húðviðbrögð koma fram á stungustað skal hafa samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða annan heilbrigðisstarfsmann. Hægt er að gera eftirfarandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir frekari viðbrögð á stungustað:

- Að minnsta kosti 30 mínútum áður en þú ætlar að sprauta þig skal fjarlægja Imreplys og vatn fyrir stungulyf hettuglós úr kæli og leyfa þeim að ná stofuhita fyrir inndælingu
- Nota skal nýjan stungustað í hvert skipti sem þú sprautar þig
- Forðastu að nudda húðina fyrir eða eftir inndælingu

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Víkkun blóðæða

Ef þú hefur áhyggjur af þessum eða einhverjum öðrum aukaverkunum skal hafa samband við lækni, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða heilbrigðisstarfsmann.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing, hjúkrunarfræðing eða annan heilbrigðisstarfsmann vita um allar aukaverkanir, þ.m.t. aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint í samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Imreplys

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli við (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösin í upprunalegum ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sérstakar varúðarreglur:

- Ef óopnuð hettuglös ná allt að 25 °C hita eru þau stöðug í allt að 1 ár þegar þau eru varin gegn ljósi.
- Ef óopnuð hettuglös ná allt að 40 °C hita eru þau stöðug í allt að 1 mánuð þegar þau eru varin gegn ljósi.
- Ekki útsetja fyrir meira en 1 Gy af jónandi geislun. Ef óopnuð hettuglös eru útsett fyrir allt að 1 Gy af jónandi geislun eru þau stöðug í allt að 2 vikur við hitastig allt að 40 °C þegar þau eru varin gegn ljósi.

Ef þú ert ekki með kæli, má varðveita innsiglaða lyfið við stofuhita (15 °C – 25 °C) í allt að eitt ár. Innsigluð hettuglös af Imreplýs sem hafa verið útsett fyrir hærri hita en 25 °C en ekki hærri en 40 °C má geyma í einn mánuð.

Eftir þynningu með vatni fyrir stungulyf má geyma Imreplýs lausn í kæli (2 °C – 8 °C) í allt að einn sólahring.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imreplýs inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sargramostim. Hvert hettuglas inniheldur 250 míkrog af sargramostim. Eftir blöndun inniheldur 1 ml 250 míkrog af sargramostim.
- Önnur hjálparefni eru mannitol (E421), súkrósi, trómetamól og saltsýra.

Lýsing á útliti Imreplýs og pakkningastærðir

Imreplýs stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn) er hvítt frostþurrkað duft sem er í öskju sem inniheldur fimm 250 míkrog stakskammta hettuglös úr gleri.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Hvernig á að blanda og sprauta Imreplys

Imreplys er sprautað undir húðina. Læknirinn þinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður mun láta þig vita um magnið (ml) sem á að sprauta.

Fylgdu öllum leiðbeiningum læknis, lyfjafræðings, hjúkrunarfræðings eða annars heilbrigðisstarfsmanns. Ekki breyta skammtinum eða hætta notkun Imreplys nema læknirinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingurinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður segi þér að gera það.

Imreplys hettuglös eru eingöngu einnota.

Það gæti þurft fleiri en eitt hettuglas af Imreplys fyrir hvern skammt í samræmi við þyngd sjúklingsins. Til dæmis ef fullorðinn sjúklingur er 80 kg að þyngd þá mun þurfa þrjú hettuglös af Imreplys og hvert hettuglas þarf vatn fyrir stungulyf til að leysa upp lyfið.

Hér að neðan er listi yfir hluti sem þarf að nota og **fylgja ekki með** Imreplys pakkanum en eru nauðsynlegir til að hægt sé að gefa lyfið á réttan hátt:

- Vatn fyrir stungulyf í hettuglasi eða lykju (þetta er sérstök tegund af vatni sem er framleitt sérstaklega til að blanda lyf fyrir inndælingu).
- Einnota, mælisprauta og nál til að bæta vatni fyrir stungulyf við lyfið til að leysa upp Imreplys í hettuglasinu. Nota skal síunál ef glerlykja af vatni fyrir stungulyf er notuð.
- Einnota sprauta og nál til að sprauta skammtinum af Imreplys lausn eftir að það hefur verið leyst upp með vatni fyrir stungulyf. Vinsamlegast athugið að þegar þú velur rétta sprautu er mikilvægt að tryggja að stærð sprautunnar sé nægjanleg til að sprauta nauðsynlegu rúmmáli lyfsins. Dæmigerðar sprautustærðir (heildarrúmmál) eru 2 ml, 3 ml og 5 ml.
- Sprittþurrkur til að hreinsa húðina á stungustaðnum og til að þrifa ofan af hettuglasinu/hettuglösunum og/eða lykjunni/lykjunum.
- Bómullarhnoðri eða grisja
- Plástur
- Nálabox

Umönnunaraðili/sjúklingur sem sprautar sig sjálfur

Sjúklingurinn eða umönnunaraðili getur gefið Imreplys.

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf blandaðs Imreplys hettuglass koma fram í fylgiseðli í kafla 3, „Hvernig nota á Imreplys“.

Geyma skal Imreplys hettuglasið/hettuglösina og fylgihluti fyrir lyfjagjöf þar sem börn ná ekki til.

Skref 1: Undirbúningur

Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni. Þurrkaðu þær með hreinu handklæði.

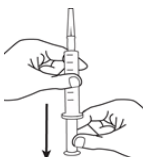
Skoðaðu fyrningardagsetninguna á Imreplýs hettuglasinu og öðrum vörum til að tryggja að varan/vörurnar séu ekki útrunnar.

Fyrir hvern skammt þarf að taka til nauðsynlegt magn af Imreplýs og vatni fyrir stungulyf á hreinu, vel upplýstu yfirborði við stofuhita og leyfa því að ná stofuhita áður en byrjað er að undirbúa inndælingu.

- **Ekki** reyna að hita lyfin með hitagjafa eins og heitu vatni eða í örbylgjuofni.
- **Ekki** láta Imreplýs hettuglasið/hettuglösinn vera í beinu ljósi. Geymdu hettuglasið/hettuglösinn í öskjunni þar til það/þau eru notuð.
- **Ekki** hrista Imreplýs.

Fjarlægðu dökkbláu plasthettuna/plasthetturnar af Imreplýs hettuglasinu og hettuna/hetturnar af hettuglasinu/hettuglösunum með vatni fyrir stungulyf. Ekki fjarlægja tappana af hettuglösunum. Ekki fjarlægja silfurlitaða málmhringinn í kringum toppinn/toppana á hettuglasinu/hettuglösunum. <i>Myndin sýnir skrefið fyrir Imreplýss hettuglas.</i> Ef lykja/lykjur með vatni fyrir stungulyf er notaðar, skal þrifa þær með sprittþurrku áður en þær eru opnaðar. Til að opna glerlykju, skal halda henni í uppréttri stöðu. Athugið hvort vökvi sé eftir í hálsi lykjunnar. Ef vökvi er til staðar skal banka varlega á efri hluta lykjunnar þar til vökvinn rennur aftur niður í hana. Ef það er punktur á lykjunni, skal láta punktinn snúa frá þér. Notið grisju eða pappírþurrku til að halda um topp lykjunnar, til að vernda fingurna. Haldið á lykjunni í annarri hendi, og notið hina hendina til að brjóta hálsinn af lykjunni frá þér. Ef plastlykja er notuð skal snúa toppnum þangað til hann fer af henni. Hreinsaðu hvern tappa á hettuglasi með nýrri sprittþurrku fyrir hvert hettuglas. Leyfðu hettuglasinu að þorna af sjálfum sér (ekki blása á það).	
	

Skref 2. Dragðu vatnið fyrir stungulyf upp í sprautuna

Endurtaktu skref 2 og 3 fyrir hvert Imreplýs hettuglas sem þarf fyrir skammtinn sem lækirinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður hefur ávísað þér. Taktu til nálina og sprautuna til að draga upp vatnið fyrir stungulyf. Notaðu síunál ef glerlykja er notuð. Ef nálin er ekki tengd við sprautuna skaltu festa hana á sprautuna án þess að taka nálarhettuna af. <u>Ef hettuglas með vatni fyrir stungulyf er notað:</u> Dragðu nálarhettuna beint af nálinni í áttina frá líkamanum. Gættu þess að nálin komist ekki í snertingu við neitt. Dragðu stimpil sprautunnar til baka til að bæta 1 ml af lofti í sprautuna.	
Stingdu nálinni beint niður í miðju gúmmítappans á hettuglasinu sem inniheldur vatnið fyrir stungulyf. Þrýstu sprautustimplinum niður til að þrýsta öllu lofti úr sprautunni inn í hettuglasið. Hafðu fingurinn á stimulnum svo loftið komist ekki aftur inn í sprautuna. Hafðu nálinni í hettuglasinu og hvolfdu hettuglasinu. Gættu þess að vökvinn hylji nálaroddinn.	

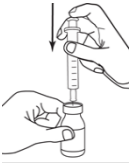
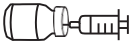
Hafðu hettuglasið á hvolfi og dragðu sprautustimpilinn hægt til baka þar til 1 ml af vatni fyrir stungulyf er í sprautubolnum áður en sprautan og nálin eru fjarlægð úr hettuglasinu. Ef það eru loftbólur í sprautunni skaltu banka lauslega á sprautubolinn með fingri þar til loftbólurnar rísa upp að nálarenda sprautunnar. Ýttu stimplinum gætilega upp til að losa loftbólur úr sprautunni. Endurtaktu þessi skref eftir þörfum þar til þú ert með 1 ml af vatni fyrir stungulyf í sprautunni án loftbóla. Fjarlægðu sprautuna með áfastri nál úr hettuglasinu, fargaðu hettuglasinu og farðu í skref 3. <u>Ef lykja með vatni fyrir stungulyf er notuð:</u> Dragðu nálarhettuna beint af nálinni frá líkamanum. Gættu þess að nálin komist ekki í snertingu við neitt.	
Stingdu síunálinni beint niður í lykjuna með vatn fyrir stungulyf. Gættu þess að vökvinn hylji odd síunálarinnar. Dragðu sprautustimpilinn hægt til baka þar til 1 ml af vatni fyrir stungulyf er í sprautubolnum. Ef það eru loftbólur í sprautunni skaltu fjarlægja sprautuna með síunálina áfasta úr lykjunni og beina henni upp. Bankaðu lauslega á sprautubolinn með fingri þar til loftbólurnar rísa upp að nálarenda sprautunnar. Ýttu stimplinum gætilega upp til að losa loftbólur úr sprautunni. Endurtaktu þessi skref eftir þörfum þar til þú ert með 1 ml af vatni fyrir stungulyf í sprautunni án loftbóla. Fjarlægðu síunálina af sprautunni. Festu nýja nál (sía ekki nauðsynleg) fyrir næsta skref. Fleygðu lykjunni og farðu í skref 3.	

Skref 3. Leystu Imreplýs duftið upp með vatni fyrir stungulyf sem þú dróst upp í skrefi 2.

Stingdu nálinni á sprautunni sem inniheldur vatn fyrir stungulyf í gegnum miðju gúmmítappans á Imreplýs hettuglastappanum. Þrýstu sprautustimplinum hægt niður þar til allt vatnið fyrir stungulyf í sprautunni er komið í Imreplýs hettuglasið. Dragðu sprautuna og nálina alla leið út úr hettuglasinu sem inniheldur Imreplýs og fargaðu í nálaboxið.	
Láttu Imreplýs hettuglasið vísa upprétt á sléttu yfirborði, snúðu Imreplýs hettuglasinu gætilega með hringlaga hreyfingu þar til duftið hefur verið leyst upp að fullu og lausnin er tær og litlaus. Ekki hrista hettuglasið. Eftir blöndun þarf að geyma lyfið í kæli við 2°C til 8°C og nota innan sólarhrings. Geymið ekki við hærri hita en 8°C. Má ekki frjósa. Endurtaktu skref 2 og 3 fyrir hvert Imreplýs hettuglas sem þarf fyrir skammtinn sem lækurinn, lyfjafræðingur, hjúkrunarfræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður hefur ávísað þér.	

Skref 4. Dragðu Imreplýs lausnina upp í sprautu

Skoðaðu lyfseðilinn þinn til að staðfesta hversu mikið magn (ml) af Imreplýs lausninni þú átt að sprauta undir húðina.	
Leggðu hettuglasið/hettuglösin með Imreplýs lausninni á flatt yfirborð. Ef hettuglasið/hettuglösin eru köld, skaltu leyfa þeim að hitna að stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur. Hreinsaðu Imreplýs hettuglastappana með nýrri sprittþurrku. Látið þorna.	

Taktu til nálina og sprautuna til að draga upp Imreplýs lausnina. Ef nálin er ekki tengd við sprautuna skaltu festa hana á sprautuna án þess að taka nálarhettuna af. Dragðu nálarhettuna beint af nálinni í áttina frá líkamanum þannig að hún vísi upp. Gættu þess að nálin komist ekki í snertingu við neitt.	
Hafðu Imreplýs hettuglasið með lausninni upprétt á sléttu yfirborði og stingdu nálinni beint niður í gegnum miðju tappans.	
Hafðu nálina í hettuglasinu og hvolfdu hettuglasinu (eftir þörfum). Gættu þess að Imreplýs lausnin hylji nálaroddinn. Dragðu sprautustimpilinn hægt til baka til að fylla sprautubolinn að réttu magni (ml) sem samsvarar skammtinum sem tilgreindur er á lyfseðlinum. Það gæti þurft fleiri en eitt hettuglas af Imreplýs lausn.	
Hafðu nálina áfram í hettuglasinu og skoðaðu hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef það eru loftbólur í sprautunni skaltu banka lauslega á sprautubolinn með fingri þar til loftbólurnar rísa upp að efsta hluta sprautunnar. Ýttu stimplinum gætilega til að losa loftbólur úr sprautunni. Hafðu nálaroddinn í vökvanum og dragðu stimpilinn aftur að tölunni á sprautubolnum sem samsvarar skammtinum þínum (ml). Endurtaktu þessi skref eftir þörfum.	
Skoðaðu aftur til að ganga úr skugga um að þú sért með réttan skammt í sprautunni. Mikilvægt er að þú notir nákvæmlega skammtinn sem lækinnir, lyfjafræðingurinn, hjúkrunarfræðingurinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður hefur ávísað þér. EKKI fjarlægja nálina úr hettuglasinu. Leggðu hettuglasið á hliðina með nálina enn í hettuglasinu.	

Skref 5: Veldu og undirbúðu stungustað

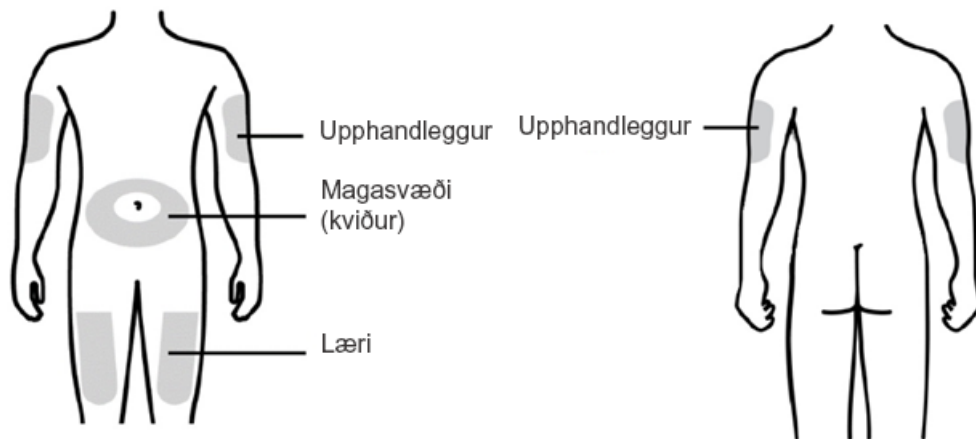
Hreinsaðu með sprittþurrku svæðið í kringum stungustaðinn sem þú ætlar að nota. Láttu húðina þorna. Ekki snerta þetta svæði aftur áður en þú sprautar þig.

Ekki nota sama stungustað og þú notaðir fyrir fyrri inndælingu. Forðastu að sprauta á svæði þar sem húðin er brennd eða rofin (með sár), aum, marin, rauð eða hörð. Forðastu að sprauta á svæði með örum eða slitum.

Þú getur notað einhvern af eftirfarandi stungustöðum:

- Læri
- Magasvæði fyrir utan 5 cm svæði rétt í kringum naflann
- Utanverðan upphandlegg (aðeins ef einhver annar gefur þér inndælinguna)

Æskilegur íkomustaður fyrir ungabörn og börn er lærið.



Skref 6: Sprautaðu Imreplys lausninni undir húð

Fjarlægðu sprautuna og nálina sem inniheldur ávísaðan skammt af Imreplys úr hettuglasinu.

Klíptu um stungustaðinn á milli þumalfingurs og vísifingurs. Gættu þess að snerta ekki stungustaðinn sjálfan. Haltu um húðinni á milli fingranna á meðan þú sprautar þig.

Haltu um sprautuna með hinni hendinni. Stingdu nálinni snögglega inn í húðina við 45 til 90 gráðu horn. Því hraðar sem þú stingur nálinni í húðfellinguna því minni óþægindum og verkjum muntu finna fyrir.

Ýttu jafnt og hægt á sprautustimpilinn þar til búið er að dæla inn allri Imreplys lausninni.

Að því loknu skaltu draga nálina varlega úr húðinni.

Hyldu svæðið með bómull eða grisju ef blóð er til staðar. Settu plástur yfir bómullarhnoðrann eða grisjuna ef þörf krefur. Ekki nudda stungustaðinn.

Skref 7: Rétt förgun

Gerðu eftirfarandi:

Fargaðu öllum vörum á viðeigandi hátt eins og lýst er hér að neðan.

Eftir staka notkun

- Fleygðu sprautunni með nálinni tafarlaust í nálabox.
- Fargaðu strax notaða Imreplys hettuglasinu í viðeigandi ílát fyrir úrgang.
- Gættu þess að öllu öðru efni sé fleygt í viðeigandi ílát.

ALDREI má endurnota sprautur, nálar, Imreplys hettuglös eða vatn fyrir stungulyf.

Ef þú átt ekki til nálabox þá má nota heimilisílát sem þolir oddhvassa hluti og lekur ekki.

Mikilvægt: Alltaf skal geyma nálaboxið þar sem börn ná ekki til.

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS
SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).