

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imreplys 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 250 mcg di sargramostim*.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 250 mcg di sargramostim.

*Sargramostim è un fattore di crescita umano stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in un sistema di espressione in lievito (*S. cerevisiae*).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere liofilizzata, di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imreplys è indicato per il trattamento di pazienti di tutte le età esposti in modo acuto a dosi mielosoppressive di radiazioni con sottosindrome ematopoietica della sindrome da radiazione acuta (H-ARS).

Imreplys deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali di emergenza radiologica/nucleare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Imreplys deve essere iniziato il prima possibile in qualsiasi adulto, adolescente, bambino o neonato che sia stato esposto in modo acuto a dosi mielosoppressive (più di 2 gray [Gy]) di radiazioni, con H-ARS sospetta sulla base di segni e sintomi clinici o H-ARS confermata in base agli esami di laboratorio. Se possibile, si deve ottenere al basale un esame emocromocitometrico completo (CBC) con conta leucocitaria differenziale.

Se possibile, stimare la dose di radiazioni assorbite dal paziente (ovvero, il livello di esposizione alle radiazioni) in base alle informazioni fornite dalle autorità sanitarie pubbliche, alla biodosimetria (se disponibile) o alle caratteristiche cliniche e ai risultati di laboratorio, come la cinetica della deplezione linfocitaria.

Il trattamento non deve essere sospeso in caso di sospetto o diagnosi di H-ARS anche se la dose di radiazioni assorbite stimata è inferiore a 2 Gy.

Imreplys non deve essere ritardato se il CBC non è prontamente disponibile o se non è possibile stimare la dose di radiazioni assorbite.

Posologia

Imreplys deve essere somministrato una volta al giorno come iniezione sottocutanea, e il dosaggio si basa sul peso corporeo come segue:

- 7 microgrammi/kg in bambini e adolescenti di peso superiore a 40 kg e negli adulti
- 10 microgrammi/kg in bambini e adolescenti di peso compreso tra 15 e 40 kg
- 12 microgrammi/kg in neonati, lattanti o bambini di peso inferiore a 15 kg

Vedere *Risposta al trattamento* per indicazioni sulla durata del trattamento con Imreplys.

Modifica della dose

Per le reazioni avverse di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.8), la dose di Imreplys deve essere ridotta al 50% o interrotta fino a quando la reazione avversa non si riduce e quindi ripresa al 50% della dose. Altre misure per gestire la reazione avversa devono essere istituite e proseguite secondo necessità. Se una reazione avversa di grado 3 o 4 persiste o si ripresenta dopo l'aggiustamento/la ripresa della somministrazione, Imreplys deve essere interrotto definitivamente.

Per le reazioni avverse di grado 1 o 2 (vedere paragrafo 4.8), sargramostim deve essere continuato con attento monitoraggio del paziente e gestione della reazione avversa.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Risposta al trattamento

Deve essere ottenuto un esame emocromocitometrico al basale con conta leucocitaria differenziale e successivamente in maniera seriatà circa ogni tre giorni (quando possibile) finché la conta assoluta dei neutrofili (ANC) non diventa superiore a $1\,000/\text{mm}^3$ per 3 rilevazioni emocromocitometriche consecutive. Dopo il primo raggiungimento di un valore di ANC superiore a $1\,000/\text{mm}^3$, gli esami emocromocitometrici devono essere raccolti in serie ogni giorno (ove possibile) per evitare trattamenti non necessari e ridurre al minimo qualsiasi rischio di leucocitosi (vedere paragrafo 4.4). L'avvio o la prosecuzione della somministrazione di Imreplys non devono essere ritardati se non è disponibile un emocromo.

La somministrazione di Imreplys deve continuare fino a quando l'ANC rimane superiore a $1\,000/\text{mm}^3$ per 3 emocromi consecutivi oppure supera $10\,000/\text{mm}^3$ dopo un nadir indotto da radiazioni. Se i CBC non sono disponibili o in assenza di risposta al trattamento, Imreplys può essere interrotto dopo 23 giorni consecutivi di somministrazione.

Modo di somministrazione

Imreplys deve essere somministrato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Imreplys può essere autosomministrato o somministrato da un caregiver.

Imreplys deve essere ricostituito in 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Istruzioni per la preparazione e la somministrazione del flaconcino ricostituito di Imreplys sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 3, "Come usare Imreplys".

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, a GM-CSF umano o a prodotti derivati da lieviti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Imreplys può essere usato in combinazione con altre cure di supporto per il trattamento dell'H-ARS.

Poiché il meccanismo della tossicità da radiazioni inizia al momento dell'esposizione, il trattamento con Imreplys deve iniziare il prima possibile dopo l'esposizione alle radiazioni. Tuttavia, non sono stati condotti studi di efficacia su sargramostim somministrato prima di 24 ore dopo l'esposizione a dosi mielosoppressive di radiazioni in un modello animale di grandi dimensioni di H-ARS indotta da irradiazione corporea totale.

Ipersensibilità e anafilassi

Con sargramostim sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche. Il trattamento con sargramostim deve essere interrotto in coloro che hanno manifestato anafilassi dopo una precedente dose di sargramostim.

Edema emodinamico, versamenti e sovraccarico di liquidi

Edema, sindrome da perdita capillare e versamento pleurico e/o pericardico sono stati segnalati in pazienti con patologie ematologiche dopo la somministrazione di sargramostim.

Nei pazienti con versamenti pleurici e pericardici preesistenti, la somministrazione di sargramostim può aggravare la ritenzione di liquidi. La ritenzione di liquidi associata o peggiorata dalla somministrazione di sargramostim è stata reversibile dopo l'interruzione o la riduzione della dose con o senza terapia diuretica.

Imreplys deve essere usato con cautela in pazienti con preesistente ritenzione di liquidi, infiltrati polmonari o insufficienza cardiaca congestizia. Il peso corporeo e lo stato di idratazione devono essere attentamente monitorati durante la somministrazione di sargramostim.

Aritmie sopraventricolari

In studi non controllati in pazienti affetti da condizioni ematologiche è stata segnalata aritmia sopraventricolare durante la somministrazione di sargramostim, in particolare in pazienti con precedente anamnesi di aritmia cardiaca. Queste aritmie sono state reversibili dopo la sospensione del trattamento. Imreplys deve essere usato con cautela nei pazienti con cardiopatia preesistente. In caso di aritmia nuova o in peggioramento, è necessario consultare un medico o un altro operatore sanitario.

Potenziale effetto sulle cellule maligne

Sargramostim è un fattore di crescita che stimola i normali precursori mieloidi. Tuttavia, la possibilità che sargramostim possa agire come fattore di crescita per qualsiasi tipo di tumore, in particolare neoplasie mieloidi, non può essere esclusa. Data la natura potenzialmente letale dell'esposizione a radiazioni, i pazienti con tumore preesistente o anamnesi oncologica devono essere trattati con

Imreplis il prima possibile dopo l'esposizione alle radiazioni e consultare un oncologo non appena possibile.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità.

Il trattamento con sargramostim in persone che non sono state esposte a dosi mielosoppressive di radiazioni può indurre anticorpi neutralizzanti anti-farmaco che possono essere correlati alla durata dell'esposizione a sargramostim.

Rischio di leucocitosi

Nei pazienti trattati con sargramostim per condizioni ematologiche, sono state osservate conte leucocitarie (WBC) $\geq 50\,000/\text{mm}^3$. Dopo l'interruzione del trattamento con sargramostim, la leucocitosi si è risolta entro 3-7 giorni. Interrompere immediatamente Imreplis in qualsiasi paziente con WBC $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Limitazioni di efficacia

L'efficacia di sargramostim può essere limitata nei pazienti immunocompromessi e in quelli con condizioni sottostanti che influiscono sulla funzionalità del midollo osseo. I pazienti con preesistente mielosoppressione, come quelli con malignità ematologiche, disturbi autoimmuni o sottoposti a chemioterapia/radioterapia, possono mostrare una risposta subottimale a sargramostim a causa della riduzione delle riserve di cellule progenitrici o della compromissione dell'ematopoiesi. Inoltre, vi è incertezza riguardo all'efficacia di sargramostim in soggetti esposti in modo acuto a radiazioni ad alto dosaggio, superiori a 7,3 Gy (vedere paragrafo 5.1, Efficacia preclinica). L'esposizione a radiazioni ad alto dosaggio può causare insufficienza midollare irreversibile, limitando il potenziale beneficio di Imreplis nel favorire il recupero ematopoietico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono disponibili dati limitati sulle interazioni farmacologiche. I pazienti che ricevono sargramostim insieme a medicinali che inducono leucocitosi (ad es. corticosteroidi, altri fattori stimolanti le colonie, litio) possono presentare un rischio maggiore di leucocitosi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'esposizione acuta a dosi mielosoppressive di radiazioni ha di per sé un effetto tossico sulla fertilità e sullo sviluppo embrio-fetale. Ciò deve essere tenuto in considerazione ai fini del giudizio clinico sull'uso di Imreplis nelle donne in gravidanza e/o in allattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sargramostim in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Imreplis può essere utilizzato in donne in gravidanza con H-ARS, se clinicamente necessario.

Allattamento

Non è noto se sargramostim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il/la lattante non può essere escluso.

L'allattamento al seno può essere preso in considerazione durante il trattamento con Imreplis, tenendo presente che anche i neonati potrebbero aver bisogno di trattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati su sargramostim e sulla fertilità umana. Gli studi sui conigli hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Imreplys non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di sargramostim è stata valutata utilizzando tutte le fonti disponibili, compresi studi clinici in adulti e bambini per varie indicazioni, studi su volontari umani sani, segnalazioni sollecitate e non, nonché eventi riportati in letteratura.

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più gravi verificatesi durante il trattamento con sargramostim sono state:

- Gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi
- Edema emodinamico, versamenti e sovraccarico di liquidi
- Aritmie sopraventricolari

Le ADR più comuni osservate in pazienti con tumori ematologici trattati con sargramostim somministrato per via endovenosa sono: febbre (senza infezione, fino al 95%), diarrea (fino all'88%); vomito (fino all'84%); reazioni cutanee (fino al 77%), eruzione cutanea (fino al 70%), astenia (fino al 69%), anomalie metaboliche di laboratorio (fino al 58%); malessere (fino al 58%); alti livelli di glucosio (fino al 49%); dolore addominale (fino al 38%); perdita di peso (fino al 37%); bassi livelli di albumina (fino al 36%), prurito (fino al 23%); emorragia gastrointestinale (fino al 27%), brividi (fino al 25%), faringite (fino al 23%); dolore osseo (fino al 21%), dolore toracico (fino al 15%), ipomagnesiemia (fino al 15%), ematemesi (fino al 13%), artralgia (dolore articolare, fino all'11%), ansia (fino all'11%); emorragia oculare (fino all'11%). In alcuni soggetti, le malattie sottostanti potrebbero aver contribuito al verificarsi di tali ADR.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella delle ADR (in forma tabellare) si basa su 5 studi clinici in 182 pazienti con tumori ematologici in cui le conte leucocitarie sono interessate in modo simile a quello che accade durante l'esposizione acuta a dosi mielosoppressive di radiazioni. In questi studi, sargramostim è stato somministrato per via endovenosa.

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione MedDRA per organi e sistemi e categorie di frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse riportate in adulti e bambini con tumori ematologici trattati con sargramostim per via endovenosa in studi clinici controllati

Classificazione per organi e sistemi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Ansia				
Patologie dell'occhio	Emorragia oculare				

Classificazione per organi e sistemi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie vascolari		Vasodilatazione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Faringite				
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale				
	Diarrea				
	Emorragia gastrointestinale				
	Ematemesi				
	Vomito				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito				
	Eruzione cutanea				
	Reazioni cutanee				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo				
	Artralgia				
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia				
	Dolore toracico				
	Brividi				
	Febbre (senza infezione)				
	Malessere				
	Perdita di peso				
Esami diagnostici	Glicemia alta				
	Bassi livelli di albumina				
	Ipomagneemia				
	Anomalie nei test di funzionalità metabolica NOS				

Popolazione pediatrica

Un totale di 332 soggetti pediatrici è stato trattato con sargramostim per via endovenosa in 15 studi clinici, dei quali 5 controllati, su condizioni ematologiche, neonati prematuri e malattia di Crohn; 190 pazienti avevano un'età di 0-1 mese, 6 pazienti avevano un'età compresa tra 1 mese e 2 anni, 1 paziente aveva un'età <1 anno (non altrimenti specificata), 86 pazienti avevano un'età compresa tra 2 e 12 anni e 49 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e <18 anni. Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile a quello osservato negli adulti.

Reazioni farmacologiche avverse segnalate con la somministrazione di sargramostim per via sottocutanea

Sono state osservate ulteriori ADR in studi clinici su volontari adulti sani e bambini con malattia di Crohn, in cui la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto sargramostim per via sottocutanea. Da questi studi, in aggiunta alla Tabella 1, le ADR includono reazioni nel sito di iniezione (fino al 91%), cefalea (fino al 50%), dolore dorsale (fino al 47%), nausea (fino al 23%), crampi addominali (fino al 17%), dispnea (fino al 12%) e dolore generalizzato al corpo (fino al 13%).

Segnalazioni sollecitate e non, nonché eventi riportati in letteratura in pazienti trattati con sargramostim (tramite diverse vie di somministrazione)

Le ADR più comuni sono state ipertensione, reazione nel sito di iniezione, dispnea, nausea, dolore toracico, vomito, diarrea, brividi, eruzione cutanea, ipotensione, dolore addominale, neutropenia febbrile, sepsi, polmonite, capogiri e sincope.

Sono state segnalate serie reazioni di ipersensibilità tra cui anafilassi, edema emodinamico, versamenti e sovraccarico di liquidi e aritmie sopraventricolari con l'uso di sargramostim in varie condizioni di salute.

Non sono state osservate differenze complessive nel profilo di sicurezza tra le segnalazioni di popolazioni adulte e pediatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 100 mcg/kg/die (4 000 mcg/m²/die o circa 16 volte la dose raccomandata) sono state somministrate mediante infusione endovenosa continua per 7-18 giorni a 4 pazienti con tumori solidi in uno studio di fase 1 non controllato. Sono stati osservati aumenti della conta leucocitaria fino a 200 000 cellule/mm³.

Dispnea, malessere, nausea, febbre, eruzione cutanea, tachicardia, disturbi respiratori, trombocitopenia, cefalea e brividi sono stati segnalati e sono risultati reversibili dopo la sospensione di sargramostim.

In caso di sovradosaggio, sospendere la terapia con Imreplys e monitorare il paziente per l'aumento della conta leucocitaria e per la comparsa di sintomi respiratori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA09

Meccanismo d'azione

Sargramostim è un GM-CSF umano ricombinante. Il legame ai recettori del GM-CSF espressi sulla superficie delle cellule bersaglio (progenitori ematopoietici e cellule immunitarie mature) avvia una cascata di segnalazione intracellulare che induce le risposte cellulari (ovvero divisione, maturazione, attivazione). GM-CSF è un fattore multilineare e, oltre agli effetti dose-dipendenti sul lignaggio mielomonocitico, può promuovere la proliferazione e la maturazione dei progenitori megacariocitici ed eritroidi.

Efficacia non clinica

Non è stato possibile condurre studi di efficacia su sargramostim per l'indicazione H-ARS in esseri umani, poiché la conduzione di tali studi è contraria ai principi generalmente accettati di etica medica e gli studi sul campo dopo esposizione accidentale o deliberata a dosi potenzialmente letali di radiazioni ionizzanti non sono fattibili. Pertanto, sono stati condotti 3 studi adeguati e ben controllati

(ovvero randomizzati, in cieco, controllati con placebo) in un modello ben caratterizzato di H-ARS indotta da irradiazione corporea totale (TBI) nelle scimmie Rhesus.

In questi studi sono state fornite cure di supporto minime, imitando la situazione con risorse limitate a seguito di una grande emergenza di natura radiologica e/o nucleare. Non sono state fornite trasfusioni di sangue intero, emoderivati o antibiotici personalizzati.

In tutti gli studi, alle scimmie Rhesus sono stati somministrati 7 mcg/kg come singola iniezione sottocutanea giornaliera, che costituiscono la dose clinica raccomandata per gli adulti esposti a dosi mielosoppressive di radiazioni (vedere paragrafo 4.2).

L'evidenza primaria di efficacia di sargramostim è riassunta nelle Tabelle di seguito.

Tabella 2: Studio randomizzato, in cieco, controllato con placebo su scimmie Rhesus (Studio 1)

Disegno	Studio di efficacia randomizzato, in cieco, controllato con placebo, condotto su scimmie Rhesus
Numero di animali	108 primati non umani (NHP: 54 maschi, 54 femmine). Animali esposti a 6,55 Gy (36 maschi:36 femmine) o 7,13 Gy (18 maschi:18 femmine)
Randomizzazione	NHP randomizzati a ricevere sargramostim (7 mcg/kg/die) o placebo (acqua per preparazioni iniettabili). Il trattamento è iniziato 48 ore $\pm$ 1 post-TBI ed è continuato ogni giorno fino ad ANC $\geq$ 1 000 cellule/ μ L per 3 giorni consecutivi o ANC $\geq$ 10 000 cellule/ μ L
Dose di radiazioni	6,55 e 7,13 Gy
Endpoint primario	Sopravvivenza a 60 giorni post-radiazione
Risultati	
Risultati dell'endpoint primario (TBI di 6,55 Gy)	Sargramostim ha aumentato significativamente la sopravvivenza a 60 giorni: 28 su 36 (77,8%) sono sopravvissuti rispetto a 15 su 36 (41,7%) nel gruppo di controllo (p=0,0018 unilaterale con test esatto di Fisher)
Risultati dell'endpoint primario (TBI di 7,13 Gy)	Sargramostim ha migliorato la sopravvivenza a 60 giorni: 11 su 18 (61,1%) sono sopravvissuti rispetto a 3 su 18 (16,7%) nel gruppo di controllo (p=0,0076 unilaterale con test esatto di Fisher)
Risultati degli endpoint secondari	Sargramostim ha migliorato i tassi di recupero di leucociti, neutrofili e piastrine a entrambe le dosi di radiazioni (6,55 e 7,13 Gy). È stata inoltre notata una riduzione dell'incidenza di infezioni batteriche.
Durata media dell'esposizione a Imreplis	17,6 giorni (intervallo da 12 a 23) [gruppo 6,55 Gy] 16,8 giorni (intervallo da 12 a 23*) [gruppo 7,13 Gy]

Abbreviazioni: ANC: conta assoluta dei neutrofili; NHP: primate non umano; TBI: irradiazione corporea totale

*La Tabella 32 della relazione dello studio elenca l'intervallo di durata da 12 a 24, tuttavia è stato saltato un giorno (il giorno 16) per l'animale che ha ricevuto il trattamento nei giorni da 2 a 25.

Tabella 3: Tempo al recupero per neutrofili (ANC) e piastrine e incidenza di infezione su scimmie Rhesus (Studio 1)

Studio 1	Dose di TBI	sargramostim (N=36)	Controllo con veicolo (N=36)	Significatività statistica (test dei ranghi logaritmici)
Tempo al recupero (giorni), giorni mediani (IC al 95%)				
ANC $\geq$ 500/ μ L	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p<0,0001
ANC $\geq$ 1 000/ μ L		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p<0,0001
Conta piastrinica $\geq$ 20 000/ μ L		16 (NS, NS)	18 (18, NS)	p=0,0008

ANC ≥500/μL	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0,2076
ANC ≥1 000/μL		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0,0206
Conta piastrinica ≥20 000/μL		16 (15, 17)	20 (17, NS)	p=0,0002
Incidenza dell'infezione				
Incidenza % di infezioni batteriche (IC al 95%)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p<0,0001
Incidenza % di emocoltura positiva	6,55 Gy	18%	45%	ND

Abbreviazioni: ANC: conta assoluta dei neutrofili; IC: intervallo di confidenza; NS: non stimato

Tabella 4: Studio di efficacia randomizzato, controllato con placebo nel modello scimmie Rhesus di H-ARS indotta da TBI (Studio 2)

Disegno	Studio di efficacia, in particolare del beneficio in termini di sopravvivenza e della risposta ritardata (risposta di recupero ematopoietico attesa) di sargramostim 60 giorni dopo TBI letale alla dose di LD _{50/60} con cure di supporto minime (antibiotici e liquidi) nella scimmia Rhesus
Numero di animali	105 NHP maschi randomizzati in 3 gruppi (n=35 per gruppo)
Trattamento	Ogni giorno fino ad ANC $\geq 1\ 000$ cellule/ μL
Dose di radiazioni	6,80 Gy TBI
Endpoint primario	Sopravvivenza a 60 giorni
Risultati	
Sopravvivenza a 60 giorni 24 ore 48 ore	Numero di NHP trattati con sargramostim sopravvissuti 17 su 35 (49%) (p=0,11, test log-rank) 21 su 35 (60%) (p=0,03, test log-rank)
Sopravvivenza a 60 giorni Controllo	Numero di NHP di controllo sopravvissuti 10 su 34 (29%)
Durata media dell'esposizione a Imreplis	18 giorni o fino ad aumento dell'ANC al di sopra di 1 000 cellule/ μL

Abbreviazioni: ANC: conta assoluta dei neutrofili; LD: dose letale; NHP: primate non umano; TBI: irradiazione corporea totale

Gli studi di efficacia adeguata e ben controllata (AWC) e di efficacia AWC di conferma nei primati non umani (NHP) sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5: Studio di efficacia randomizzato, controllato con placebo nel modello scimmie Rhesus di H-ARS indotta da TBI (Studio 3)

Disegno	Studio di efficacia randomizzato, controllato con placebo nel modello NHP di H-ARS indotta da TBI
Numero di animali	308 NHP (154 maschi, 154 femmine)
Trattamento	A partire da 48, 72, 96 o 120 ore dopo l'irradiazione fino al ritorno dell'ANC a $\geq 1\ 000/\mu\text{L}$ per 3 giorni consecutivi. Il trattamento veniva interrotto se l'ANC era $\geq 10\ 000/\mu\text{L}$
Dose di radiazioni	7,13 Gy di TBI
Obiettivo primario	Valutare l'efficacia di sargramostim (7 mcg/kg/die) rispetto al placebo quando iniziato 48, 72, 96 o 120 ore post-TBI in NHP esposti a TBI di 7,13 Gy
Endpoint primario	Sopravvivenza a 60 giorni

Obiettivi secondari	Valutare l'efficacia sui parametri ematologici e l'incidenza di infezioni
Risultati	
Sopravvivenza a 60 giorni	Numero di NHP trattati con sargramostim sopravvissuti
48 ore	30 su 44 (68%)
72 ore	33 su 44 (75%)
96 ore	30 su 44 (68%)
120 ore	37 su 44 (84%)
Sopravvivenza a 60 giorni Controllo	Numero di NHP di controllo sopravvissuti 38 su 44 (86%)
Durata media dell'esposizione a Imreplys	Circa 16 giorni fino a ANC $\geq 1\ 000$ cellule/ μ L per 3 giorni consecutivi o ANC $\geq 10\ 000$ cellule/ μ L

* I risultati di sopravvivenza a 60 giorni non sono stati statisticamente controllati per la molteplicità. Di conseguenza, la forza delle evidenze è limitata e i risultati devono essere interpretati con cautela.
 Abbreviazioni: ANC: conta assoluta dei neutrofili; NHP: primate non umano; TBI: irradiazione corporea totale

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, con sargramostim esiste il potenziale di immunogenicità. Nelle scimmie Rhesus esposte a radiazioni inferiori a 2 Gy e trattati con 7 mcg/kg/die di sargramostim mediante iniezione sottocutanea per 14 giorni, non sono stati osservati anticorpi anti-farmaco. Si prevede che l'effetto delle radiazioni comprometta la capacità dell'organismo umano di sviluppare anticorpi anti-farmaco.

Ad oggi, non sono stati associati segnali di sicurezza clinica ad anticorpi anti-farmaco o neutralizzanti anti-farmaco in pazienti non mielosoppressi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imreplys in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento della sindrome da radiazione acuta (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia, per motivi scientifici e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di sargramostim non è disponibile in pazienti esposti in modo acuto a dosi mielosoppressive di radiazioni.

La creazione dei modelli e la simulazione dei dati di farmacocinetica di adulti umani sani indicano una previsione per cui l'esposizione a sargramostim alla C_{max} e nell'area sotto la curva (AUC) alla dose di 7 mcg/kg negli adulti sani supera l'esposizione a sargramostim alla C_{max} (97,6% dei pazienti) e nell'AUC (100% dei pazienti) alla stessa dose di 7 mcg/kg nelle scimmie Rhesus.

La farmacocinetica di sargramostim nei pazienti pediatrici sani è stata stimata per la popolazione pediatrica tramite calcolo proporzionale con il modello farmacocinetico della popolazione adulta. I

valori medi di AUC_{0-24} previsti dal modello a 7, 10 e 12 mcg/kg di sargramostim in pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg (~adolescenti), da 15 a 40 kg (~bambini) e da 0 a meno di 15 kg (~bambini piccoli e neonati), rispettivamente, erano simili ai valori AUC negli adulti dopo una dose di 7 mcg/kg.

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di sargramostim liofilizzato, la C_{max} media dopo una dose sottocutanea di 7 mcg/kg (equivalente a una dose di 250 mcg/m² in un essere umano di 70 kg con un'area di superficie corporea di 1,96 m²) era di 3,03 ng/mL e l' AUC_{0-24} media era di 21,3 ng•h/mL. Non vi è accumulo di sargramostim dopo ripetute somministrazioni sottocutanee e le condizioni di stato stazionario sono soddisfatte dopo una singola dose sottocutanea.

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, sargramostim è stato rilevato nel siero precocemente (15 min) e ha raggiunto le massime concentrazioni sieriche tra 2,5 e 4 ore.

Un aumento più che proporzionale della dose nell' AUC è stato osservato dopo una singola somministrazione sottocutanea di sargramostim nell'intervallo posologico da 2 a 8 mcg/kg in soggetti sani di sesso maschile.

Distribuzione

In uno studio sono stati somministrati a soggetti sani 250 mcg di sargramostim mediante infusione endovenosa nell'arco di 2 ore. Il volume di distribuzione (V_z) osservato dopo la somministrazione per via endovenosa era di 14 L.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo, in quanto sargramostim è una proteina e si prevede che si degradi in piccoli peptidi e singoli amminoacidi.

Eliminazione

Quando sargramostim è stato somministrato per via sottocutanea a volontari adulti sani, ha avuto un'emivita di eliminazione terminale di 1,4 ore. Il rapporto tra clearance corporea totale e biodisponibilità sottocutanea (CL/F) osservato era di 23,9 L/h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

In uno studio di tossicità a dosi ripetute, sargramostim è stato somministrato giornalmente per via sottocutanea a scimmie cynomolgus a dosi di 20 e 200 mcg/kg/die per 30 giorni. Il sistema linfopoietico è stato identificato come target primario di tossicità: a ≥ 20 mcg/kg/die sono stati osservati un aumento dei globuli bianchi, delle piastrine, nonché l'infiltrazione di cellule spleniche infiammatorie e linfoidi.

Alla dose di 200 mcg/kg/die sono stati osservati iperplasia mieloide del midollo osseo da moderata a moderatamente grave e infiltrati di cellule mononucleate nel cuore e in altri organi alla soppressione terminale, nonché atrofia timica da moderata a moderatamente grave sia negli animali terminali sia in quelli in recupero. Tutti i risultati sono stati considerati correlati alla farmacologia di sargramostim e pertanto potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico; tuttavia, la maggior parte dei risultati è stata osservata a una dose che è circa da 17 a 29 volte superiore all'esposizione clinica alle dosi raccomandate per l'essere umano (7-12 mcg/kg/die) in proporzione al peso corporeo.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute di 42 giorni, in cui alle scimmie cynomolgus sono stati somministrati 20, 63 e 200 mcg/kg/die per via sottocutanea con una formulazione di sargramostim contenente acido etilendiamminotetraacetico (EDTA), diversa da Imreplys, è stato osservato un

modello simile di tossicità, ma a una dose inferiore (20 mcg/kg/die). In questo studio, l'esposizione sistemica (AUC) a 20 mcg/kg/die era circa 2 volte superiore all'esposizione clinica alle dosi raccomandate per l'essere umano (7-12 mcg/kg/die).

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Tutti gli studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti con una formulazione di sargramostim contenente EDTA diversa da Imreplys.

Nello studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, sargramostim è stato somministrato per via sottocutanea ai conigli a dosi di 25, 70 e 200 mcg/kg/die da 6 giorni prima dell'inseminazione artificiale fino al giorno di gestazione (GD) 7. La tossicità materna era evidente a ≥ 70 mcg/kg/die. A 200 mcg/kg/die è stata osservata una diminuzione dei siti di impianto, un aumento della perdita preimpianto e una riduzione degli embrioni vitali. L'AUC al livello senza effetti avversi osservati (NOAEL) per la riproduzione femminile e la tossicità dello sviluppo embrionale precoce di 70 mcg/kg/die era inizialmente (all'inizio del periodo di somministrazione) circa 7,2 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata per gli adulti (7 mcg/kg/die).

Nello studio sullo sviluppo embrio-fetale, ai conigli in gravidanza sono state somministrate dosi di sargramostim per via sottocutanea durante il periodo da GD6 a GD19 o da GD19 a GD28 a 25, 70 e 200 mcg/kg/die.

La tossicità materna era evidente a ≥ 25 mcg/kg/die. Un aumento dei riassorbimenti tardivi e una riduzione del peso fetale sono stati osservati a ≥ 70 mcg/kg/die. A 200 mcg/kg/die sono stati evidenti un aumento degli aborti spontanei e della perdita post-impianto, una riduzione dei feti vitali e una riduzione del peso dell'utero gravido e della placenta. L'AUC al NOAEL per tossicità embrio-fetale di 25 mcg/kg/die era inizialmente (all'inizio del periodo di somministrazione) circa 2,9 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata per gli adulti (7 mcg/kg/die).

Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale, ai conigli sono state somministrate dosi di sargramostim SC durante il periodo da GD6 a GD19, da GD19 al parto o dal giorno di allattamento (LD) 1 a LD14 a 25, 70 e 200 mcg/kg/die. La tossicità materna è stata osservata a ≥ 25 mcg/kg/die. A dosi ≥ 25 mcg/kg/die, è stata osservata una riduzione della sopravvivenza postnatale della prole quando i conigli sono stati trattati durante l'allattamento. La dose elevata di 200 mcg/kg ha causato una riduzione del peso corporeo della prole quando i conigli sono stati trattati durante l'allattamento e nel periodo da GD19 al parto. Il trattamento da GD6 a GD19 e da GD19 al parto alla dose di 200 mcg/kg/die ha comportato aborti spontanei, mentre dopo il trattamento da GD6 a GD19 alla dose di 200 mcg/kg/die si sono inoltre osservati perdita dell'intera cucciolata, riassorbimenti precoci, ridotto numero di nati e ridotte dimensioni dei cuccioli vivi al Giorno 0 post-natale. Non esiste NOAEL per la tossicità neonatale. L'AUC della dose di 25 mcg/kg/die era inizialmente (all'inizio del periodo di somministrazione) di circa 2,6 volte l'esposizione clinica alla dose clinica raccomandata per gli adulti (7 mcg/kg/die).

Alla fine dei periodi di somministrazione, le esposizioni sistemiche sono diminuite a causa della produzione di anticorpi anti-sargramostim che hanno raggiunto rispettivamente 1 volta, 0,2 volte e 0,2 volte l'esposizione clinica negli studi sulla fertilità e sviluppo embrionale precoce, sullo sviluppo embrio-fetale e sullo sviluppo pre- e post-natale.

Genotossicità e cancerogenicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di sargramostim.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Saccarosio
Trometamolo
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni

Informazioni aggiuntive:

- Se i flaconcini non aperti raggiungono temperature fino a 25 °C, sono stabili fino a 1 anno se protetti dalla luce.
- Se i flaconcini non aperti raggiungono temperature fino a 40 °C, sono stabili fino a 1 mese se protetti dalla luce.
- Non esporre a più di 1 Gy di radiazioni ionizzanti. Se i flaconcini non aperti sono esposti a un massimo di 1 Gy di radiazioni ionizzanti, sono stabili fino a 2 settimane a temperature fino a 40 °C se protetti dalla luce.

Dopo la ricostituzione

Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili (non inclusa nella confezione di Imreplys), la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto prima e durante il suo utilizzo sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da cinque flaconcini da 8 mL (Vetro trasparente di tipo I).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non agitare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

D02NT28
Tel.: +353.1264.1754
e-mail: info@partnertx.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1924/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST- AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di sargramostim nel trattamento dell'esposizione acuta a dosi mielosoppressive di radiazioni con sindrome emopoietica della sindrome da radiazione acuta (H-ARS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre e presentare i risultati dello studio PTX-01-001, uno studio osservazionale retrospettivo per valutare l'efficacia e la sicurezza di sargramostim in soggetti esposti a dosi mielosoppressive di radiazioni in seguito a un evento di radiazioni ionizzanti, secondo un protocollo concordato.	Presentazione del protocollo: 30 giugno 2025 Tempistica: risultati finali dello studio entro 6 mesi dall'uso del prodotto in caso di incidente
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di sargramostim nel trattamento dell'esposizione acuta a dosi mielosoppressive di radiazioni con sindrome emopoietica della sindrome da radiazione acuta (H-ARS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia di sargramostim.	Presentazione del protocollo: NA Tempistica: da presentare nell'ambito della rivalutazione annuale

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imreplys 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile
sargramostim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene sargramostim 250 mcg
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 250 mcg di sargramostim.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo (E421), saccarosio, trometamolo e acido cloridrico. Vedere il foglietto per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1924/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imreplys 250 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Imreplys 250 microgrammi polvere per preparazione iniettabile
sargramostim
Uso s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Imreplys 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile sargramostim

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista, all'infermiere o a un operatore sanitario.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista, all'infermiere o a un operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Imreplys e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Imreplys
3. Come usare Imreplys
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imreplys
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Imreplys e a cosa serve

Imreplys contiene il principio attivo sargramostim, simile a una proteina naturale presente nell'organismo chiamata fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF). GM-CSF aiuta il midollo osseo a produrre globuli bianchi e piastrine, fondamentali per combattere le infezioni e guarire le lesioni. Questo medicinale è usato per trattare adulti e bambini sin dalla nascita, esposti improvvisamente a elevate quantità di radiazioni. Questa condizione è chiamata sottosindrome ematopoietica della sindrome da radiazione acuta (Haematopoietic sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS). Le radiazioni possono ridurre gravemente le conte dei globuli bianchi (aumentando il rischio di infezione), la conta piastrinica (con conseguente sanguinamento) e i globuli rossi, causando anemia e potenziale danno d'organo.

È stato inoltre dimostrato che sargramostim migliora la conta delle cellule del sangue nei pazienti con determinati tumori del sangue sottoposti a chemioterapia o dopo trapianto di midollo osseo. Come i pazienti oncologici, le persone che sono state esposte a radiazioni e sviluppano H-ARS presenteranno un sistema immunitario indebolito e conte ematiche ridotte.

2. Cosa deve sapere prima di usare Imreplys

Non usi Imreplys:

- se è allergico a sargramostim o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha manifestato una reazione allergica grave, inclusa l'anafilassi, al GM-CSF umano (sargramostim) o ad altri prodotti che sono derivati dal lievito.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista, all'infermiere o all'operatore sanitario prima di usare Imreplys.

Un'allergia generalizzata è una reazione non comune, ma grave, a Imreplys e può includere eruzione cutanea su tutto il corpo, orticaria, difficoltà respiratorie, polso accelerato, sudorazione e sensazione di mancamento. Nei casi gravi, un'allergia generalizzata può essere potenzialmente letale. Se ritiene di avere un'allergia generalizzata a Imreplys, interrompa l'assunzione di Imreplys e contatti immediatamente un medico, un farmacista, un infermiere o un operatore sanitario.

L'esposizione a radiazioni acute o improvvise ad alti dosaggi può essere una condizione potenzialmente letale. Il possibile beneficio di Imreplys nel ridurre il rischio di morte dovuta all'esposizione a radiazioni ad alti dosaggi deve essere preso in considerazione rispetto ai possibili rischi dell'assunzione del farmaco.

Alcuni effetti collaterali di Imreplys possono anche essere sintomi dell'esposizione alle radiazioni o di altri trattamenti che ha ricevuto. Contatti immediatamente un medico, farmacista, infermiere o operatore sanitario se dopo aver assunto Imreplys:

- sviluppa febbre oltre i 38 °C
- nota eventuali segni di infezione, tra cui brividi, mal di gola o congestione (come naso chiuso)
- ha problemi di respirazione, oppure sviluppa respiro sibilante, svenimento, eruzione cutanea estesa, orticaria, oppure sente di avere una reazione allergica
- manifesta un improvviso aumento di peso o altri segni di accumulo di liquidi, come gonfiore delle gambe o dei piedi
- sviluppa dolore o fastidio toracico o polso rapido o irregolare

Se ha dubbi su eventuali altri effetti collaterali o sintomi che potrebbe manifestare, contatti un medico, un farmacista, un infermiere o un operatore sanitario.

Durante il trattamento con sargramostim, se possibile, un medico, un farmacista, un infermiere o un operatore sanitario devono monitorare le Sue conte ematiche. Come risultato dei Suoi esami, la Sua dose di Imreplys potrebbe essere modificata o il Suo trattamento con Imreplys potrebbe essere interrotto.

Se ha un tumore, e in particolare se è attualmente in trattamento per un tumore, contatti il Suo oncologo non appena possibile dopo l'esposizione alle radiazioni, a prescindere che abbia iniziato o meno Imreplys.

Altri medicinali e Imreplys

Informi il medico, il farmacista, l'infermiere o l'operatore sanitario se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Il Suo medico valuterà il beneficio e il rischio dell'uso di Imreplys per Lei e per Suo/a figlio/a. Non è noto se sargramostim possa nuocere al nascituro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati segnalati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari durante l'assunzione di Imreplys.

3. Come usare Imreplys

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista, dell'infermiere o di un altro operatore sanitario e li consulti se ha dubbi.

La somministrazione di Imreplys deve avvenire **il prima possibile** dopo l'esposizione acuta a dosi elevate di radiazioni.

La dose raccomandata da iniettare sotto la pelle (iniezione sottocutanea) di Imreplys è illustrata di seguito.

- 7 microgrammi/kg in bambini e adolescenti di peso superiore a 40 kg e negli adulti
- 10 microgrammi/kg in bambini e adolescenti di peso compreso tra 15 e 40 kg
- 12 microgrammi/kg in neonati, lattanti o bambini di peso inferiore a 15 kg

Il medico, il farmacista, l'infermiere o l'operatore sanitario Le dirà il volume giusto da iniettare a Lei o a Suo/a figlio/a.

Il medico, il farmacista, l'infermiere o l'operatore sanitario Le dirà per quanto tempo Lei o Suo/a figlio/a dovete essere trattati con Imreplys, fino a quando le conte delle cellule del sangue non saranno sufficientemente migliorate, come determinato dagli esami del sangue. Se non è possibile eseguire esami del sangue per determinare la conta delle cellule ematiche, Imreplys può essere interrotto dopo 23 giorni consecutivi di somministrazione.

Dose individuale per il paziente (mcg)	Dose individuale per il paziente (mcg) = peso (kg) × dose in mcg/kg • Nel calcolare la dose iniziale è necessario utilizzare sempre il peso corporeo effettivo all'inizio del trattamento. • Dividere i mcg totali per 250 mcg/mL per determinare il numero di mL necessari.
Esempio di adulto o bambino/adolescente >40 kg (80 kg di peso corporeo)	Dose individuale per il paziente (mcg) = 80 kg × 7 mcg/kg = 560 mcg Saranno necessari 560 mcg di Imreplys, ovvero 2 flaconcini pieni di Imreplys e una parte di un terzo flaconcino (il farmaco rimanente nel terzo flaconcino deve essere eliminato). $560 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 2,2 \text{ mL}$. Pertanto, può essere necessaria una siringa da 3 mL.
Esempio di bambino o adolescente 15-40 kg (20 kg di peso corporeo)	Dose individuale per il paziente (mcg) = 20 kg × 10 mcg/kg = 200 mcg Saranno necessari 200 mcg di Imreplys, ovvero una parte di un flaconcino di Imreplys (il farmaco rimanente nel flaconcino deve essere eliminato). $200 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 0,80 \text{ mL}$. Pertanto, può essere necessaria una siringa da 1 mL.
Esempio di neonato, lattante o bambino <15 kg (5 kg di peso corporeo)	Dose individuale per il paziente (mcg) = 5 kg × 12 mcg/kg = 60 mcg Saranno necessari 60 mcg di Imreplys, ovvero una parte di un flaconcino di Imreplys (il farmaco rimanente nel flaconcino deve essere eliminato). $60 \text{ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = 0,24 \text{ mL}$. Pertanto, può essere necessaria una siringa da 1 mL.
La Sua dose	Dose individuale per il paziente (mcg) = ____ kg × ____ mcg/kg = ____ mcg Saranno necessari ____ mcg di Imreplys (____ flaconcini pieni e [1 o nessuna] parte di flaconcino [eliminare eventuale farmaco rimanente se è necessaria una parte di un flaconcino]). $\text{____ mcg} \div 250 \text{ mcg/mL} = \text{____ mL}$. Pertanto, può essere necessaria una siringa da ____ mL.

Se inietta più Imreplys di quanto deve

Contatti un medico, farmacista, infermiere o operatore sanitario non appena possibile. Un operatore sanitario potrebbe volerla monitorare.

Se dimentica una dose di Imreplys

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni pazienti che assumono sargramostim possono manifestare effetti collaterali indesiderati, la maggior parte dei quali sono da lievi a moderati e non gravi.

L'effetto collaterale più grave è una reazione allergica grave (compresa l'anafilassi); se ciò dovesse accadere, interrompa l'assunzione di Imreplys e contatti immediatamente un medico, un farmacista, un infermiere o un operatore sanitario.

Altri effetti collaterali importanti sono febbre alta (oltre 38 °C), segni di un'infezione (come brividi, mal di gola, congestione, naso che cola), difficoltà respiratorie o respiro sibilante, sensazione di mancamento, eruzione cutanea estesa o orticaria o altri segni di una reazione allergica, aumento di peso improvviso, gonfiore delle gambe o dei piedi o altri segni di accumulo di liquido, dolore toracico, fastidio al torace o polso rapido o irregolare. Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti collaterali, contatti immediatamente un medico, un farmacista, un infermiere o un operatore sanitario.

Effetti collaterali **molto comuni** (possono interessare più di una persona su 10):

Diarrea, vomito, sensazione di influenza, sensazione di stanchezza o debolezza, dolori muscolari, risultati anomali degli esami del sangue, mal di testa, dolore alla schiena, perdita di peso, dolore allo stomaco, sanguinamento gastrointestinale, dolore osseo, mal di stomaco, presenza di sangue nel vomito, dolore articolare, dolore generalizzato al corpo, mal di gola, sensazione di tensione o preoccupazione, sanguinamento nell'occhio.

Potrebbe anche manifestare una lieve febbre (meno di 38 °C) da 1 a 4 ore dopo un'iniezione, oppure manifestare gonfiore, arrossamento e/o fastidio nel punto in cui viene iniettato Imreplys. La pelle può diventare arrossata, dolente o gonfia. Ciò può suggerire una reazione nel sito di iniezione. In genere, ciò non richiede l'interruzione dell'assunzione di sargramostim. Se si verifica una reazione nel sito di iniezione, contatti un medico, un farmacista, un infermiere o un altro operatore sanitario. Per prevenire ulteriori reazioni nel sito di iniezione possono essere adottate le seguenti misure:

- Almeno 30 minuti prima di programmare l'iniezione, togliere le fiale di Imreplys e acqua per preparazioni iniettabili dal frigorifero e lasciarle a temperatura ambiente prima dell'iniezione
- Utilizzare un sito di iniezione diverso ogni volta che si esegue l'iniezione
- Evitare di sfregare la pelle prima o dopo l'iniezione

Effetti collaterali **comuni** (possono interessare fino a una persona su 10):

Dilatazione dei vasi sanguigni.

Se ha dubbi su questi o altri effetti indesiderati, contatti un medico, un farmacista, un infermiere o un altro operatore sanitario.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista, all'infermiere o ad altro operatore sanitario. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Imreplys

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Precauzioni particolari:

- Se i flaconcini non aperti raggiungono temperature fino a 25 °C, sono stabili fino a 1 anno se protetti dalla luce.
- Se i flaconcini non aperti raggiungono temperature fino a 40 °C, sono stabili fino a 1 mese se protetti dalla luce.
- Non esporre a più di 1 Gy di radiazioni ionizzanti. Se i flaconcini non aperti sono esposti a un massimo di 1 Gy di radiazioni ionizzanti, sono stabili fino a 2 settimane a temperature fino a 40 °C se protetti dalla luce.

Se non dispone di refrigerazione, può conservare il prodotto sigillato a temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) per un massimo di un anno. I flaconcini sigillati di Imreplys che sono stati esposti a temperature superiori a 25 °C e non superiori a 40 °C possono essere conservati per un mese.

Dopo la diluizione con acqua per preparazioni iniettabili, Imreplys in soluzione può essere conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Imreplys

- Il principio attivo è sargramostim. Ogni flaconcino di vetro contiene 250 mcg di sargramostim. Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 250 mcg di sargramostim.
- Gli altri eccipienti sono mannitolo (E421), saccarosio, trometamolo e acido cloridrico.

Descrizione dell'aspetto di Imreplys e contenuto della confezione

Imreplys polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile) è una polvere liofilizzata bianca fornita in una scatola contenente cinque flaconcini di vetro monodose da 250 mcg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Come preparare e iniettare Imreplys

Imreplys sarà iniettato sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Il medico, il farmacista, l'infermiere o altri operatori sanitari Le diranno il volume (in mL) da iniettare.

Segua tutte le istruzioni fornite dal medico, dal farmacista, dall'infermiere o da altri operatori sanitari. Non modifichi la Sua dose né interrompa Imreplys a meno che non Le venga indicato da un medico, farmacista, infermiere o altro operatore sanitario.

I flaconcini di Imreplys sono esclusivamente monouso.

A seconda del peso del paziente può essere necessario più di un flaconcino di Imreplys per ogni dose. Ad esempio, se il peso di un paziente adulto è 80 kg, saranno necessari tre flaconcini di Imreplys e ogni flaconcino avrà bisogno di acqua per preparazioni iniettabili per dissolvere il farmaco.

Di seguito è riportato un elenco di articoli da utilizzare che **non sono inclusi** nella confezione di Imreplys, ma sono essenziali per una corretta somministrazione:

- Acqua per preparazioni iniettabili in flaconcino o fiala (si tratta di un tipo speciale di acqua prodotta appositamente per l'uso nella preparazione dei farmaci per le iniezioni).
- Siringa graduata monouso e ago per aggiungere acqua per preparazioni iniettabili al fine di dissolvere Imreplys nel flaconcino. Se si utilizza una fiala di vetro contenente acqua per preparazioni iniettabile è necessario utilizzare un ago filtrante.
- Siringa monouso e ago per iniettare la dose di soluzione di Imreplys una volta che il farmaco è stato dissolto con l'acqua per preparazioni iniettabili. Tenga presente che nella scelta della siringa corretta è importante assicurarsi che la dimensione della siringa sia adeguata al volume di farmaco da iniettare. Le dimensioni tipiche delle siringhe (volume totale) sono 2 mL, 3 mL e 5 mL.
- Tamponi imbevuti di alcol per pulire la pelle nel sito di iniezione e per pulire la parte superiore del flaconcino (o dei flaconcini) e/o della fiala (o delle fiale)
- Batuffolo di cotone o garza
- Cerotto adesivo
- Contenitore per lo smaltimento di aghi e siringhe

Caregiver/autosomministrazione

Imreplys può essere autosomministrato o somministrato da un caregiver.

Istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione del flaconcino ricostituito di Imreplys sono fornite nel foglio illustrativo, sezione 3, "Come usare Imreplys".

Il flaconcino (o i flaconcini) di Imreplys e gli articoli per la corretta somministrazione devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini.

Fase 1: Preparazione

Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone. Asciugarle con un panno pulito.

Controllare la data di scadenza sul flaconcino di Imreplys e sugli altri materiali per assicurarsi che il/i prodotto/i non sia/sono scaduto/i.

Per ogni dose, collocare Imreplys e l'acqua per preparazioni iniettabili su una superficie pulita e ben illuminata e lasciare che raggiungano la temperatura ambiente prima di preparare un'iniezione.

- **Non** tentare di riscaldare i prodotti utilizzando fonti di calore quali acqua calda o microonde.
- **Non** lasciare il flaconcino (o i flaconcini) di Imreplys sotto luce diretta. Conservare il flaconcino (o i flaconcini) nella scatola fino al momento dell'uso.
- **Non** agitare Imreplys.

Rimuovere la capsula o le capsule di chiusura di plastica blu scuro dal flaconcino di Imreplys e la capsula o le capsule di chiusura dal flaconcino (o dai flaconcini) di acqua per preparazioni iniettabili. Non rimuovere i tappi dei flaconcini. Non rimuovere l'anello metallico color argento attorno alla parte superiore (o alle parti superiori) del flaconcino (o dei flaconcini).

La figura mostra questa fase per un flaconcino di Imreplys.



Se si utilizza una o più fiale di acqua per preparazioni iniettabili, pulirle con un tampone imbevuto di alcol prima di aprirle. Per aprire una fiala di vetro, tenerla in posizione verticale. Verificare che tutto il liquido sia stato rimosso dal collo della fiala. In caso contrario, picchiettare delicatamente la parte superiore della fiala finché il liquido non scorre nuovamente al suo interno. Se sulla fiala è presente un puntino, assicurarsi che sia rivolto lontano da sé. Utilizzare una garza o un tovagliolo di carta per tenere la parte superiore della fiala, proteggendo le dita. Tenere la fiala in una mano, utilizzando l'altra per rimuovere il collo della fiala lontano da sé. Se si utilizza una fiala di plastica, ruotare la parte superiore fino a rimuoverla.

Pulire il tappo di ciascun flaconcino con un nuovo tampone imbevuto di alcol per ciascun flaconcino. Lasciare asciugare il flaconcino all'aria in modo naturale (non soffiarsi sopra).

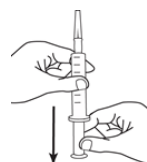


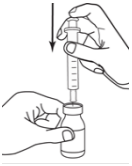
Fase 2. Aspirazione dell'acqua per preparazioni iniettabili in una siringa

Ripetere le fasi 2 e 3 per ogni flaconcino di Imreplys necessario per la dose, come prescritto dal medico, dal farmacista, dall'infermiere o da un altro operatore sanitario.

Individuare l'ago e la siringa per prelevare l'acqua per preparazioni iniettabili. Se si utilizza una fiala di vetro, utilizzare un ago filtrante. Se l'ago non è attaccato alla siringa, collegarlo alla siringa con il cappuccio ancora inserito.

Se si utilizza un flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili:
rimuovere il cappuccio dell'ago tirandolo via in direzione opposta al proprio corpo. Evitare che l'ago tocchi qualsiasi cosa. Tirare indietro lo stantuffo della siringa per aggiungere 1 mL di aria alla siringa.



Senza inclinare l'ago, perforare il centro del tappo di gomma del flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili. Premere lo stantuffo della siringa verso il basso per spingere tutta l'aria dalla siringa al flaconcino. Tenere il dito sullo stantuffo in modo che l'aria non ritorni nella siringa. Capovolgere il flaconcino mantenendo l'ago inserito. Assicurarsi che il liquido copra la punta dell'ago.	
Tenere il flaconcino capovolto e tirare lentamente indietro lo stantuffo della siringa fino ad avere 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel cilindro della siringa prima di rimuovere la siringa e l'ago dal flaconcino. Se nella siringa sono presenti bolle d'aria, picchiettare delicatamente il cilindro della siringa con il dito fino a quando le bolle d'aria non risalgono all'estremità dell'ago della siringa. Spingere delicatamente lo stantuffo verso l'alto per far uscire le bolle d'aria dalla siringa. Ripetere queste fasi secondo necessità fino a quando nella siringa non ci sarà 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili senza bolle d'aria. Rimuovere dal flaconcino la siringa con l'ago attaccato, gettare via il flaconcino e passare alla fase 3. <u>Se viene utilizzata una fiala di acqua per preparazioni iniettabili:</u> rimuovere il cappuccio dell'ago filtrante tirandolo via in direzione opposta al proprio corpo. Evitare che l'ago tocchi qualsiasi cosa.	
Inserire l'ago filtrante direttamente nella fiala di acqua per preparazioni iniettabili. Assicurarsi che il liquido copra la punta dell'ago filtrante. Tirare lentamente indietro lo stantuffo della siringa fino ad avere 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel cilindro della siringa. Se nella siringa sono presenti bolle d'aria, rimuovere dalla fiala la siringa con l'ago filtrante collegato e puntarla verso l'alto. Picchiettare delicatamente il cilindro della siringa con il dito fino a quando le bolle d'aria risalgono all'estremità dell'ago della siringa. Spingere delicatamente lo stantuffo verso l'alto per far uscire le bolle d'aria dalla siringa. Ripetere queste fasi secondo necessità fino a quando nella siringa non ci sarà 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili senza bolle d'aria. Rimuovere l'ago filtrante dalla siringa. Collegare un nuovo ago (il filtro non è necessario) per la fase successiva. Gettare via la fiala e passare alla fase 3.	

Fase 3. Dissolvere Imreplys in polvere con l'acqua per preparazioni iniettabili prelevata nella fase 2.

Inserire l'ago sulla siringa contenente l'acqua per preparazioni iniettabili perforando il centro del tappo di gomma sul tappo del flaconcino di Imreplys. Premere lentamente lo stantuffo della siringa verso il basso fino a quando tutta l'acqua per preparazioni iniettabili della siringa non si trova nel flaconcino di Imreplys. Estrarre completamente la siringa e l'ago dal flaconcino di Imreplys e gettarli nel contenitore per lo smaltimento di siringhe e aghi.	
---	---

Tenendo il flaconcino di Imreplys in posizione verticale su una superficie piana, farlo ruotare delicatamente con movimenti circolari fino a quando la polvere non è completamente dissolta e la soluzione è limpida e incolore. Non agitare il flaconcino. Una volta ricostituito, deve essere conservato in frigorifero a 2-8 °C e utilizzato entro 24 ore. Non conservare a temperatura superiore a 8 °C. Non congelare. Ripetere le fasi 2 e 3 per ogni flaconcino di Imreplys necessario per la dose, come prescritto dal medico, dal farmacista, dall'infermiere o da un altro operatore sanitario.	
--	---

Fase 4. Aspirazione della soluzione di Imreplys in una siringa

Esaminare la prescrizione per confermare il volume (mL) di soluzione di Imreplys da iniettare sotto la pelle.	
Collocare il flaconcino (o i flaconcini) di soluzione di Imreplys su una superficie piana. Se il flaconcino (o i flaconcini) è freddo, lasciarlo riscaldare a temperatura ambiente per almeno 30 minuti. Pulire il tappo del flaconcino di Imreplys con un nuovo tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare all'aria.	
Individuare l'ago e la siringa per prelevare la soluzione di Imreplys. Se l'ago non è attaccato alla siringa, collegarlo alla siringa con il cappuccio ancora inserito. Rimuovere il cappuccio dell'ago tirandolo via in direzione opposta al proprio corpo. Evitare che l'ago tocchi qualsiasi cosa.	
Tenere il flaconcino (o i flaconcini) della soluzione di Imreplys in posizione verticale su una superficie piana e inserire l'ago perpendicolarmente al centro del tappo.	
Se necessario, capovolgere il flaconcino lasciando l'ago inserito. Assicurarsi che la soluzione di Imreplys ricopra la punta dell'ago. Tirare lentamente lo stantuffo della siringa per riempire il cilindro fino alla corretta quantità (in mL) corrispondente alla dose indicata sulla prescrizione. Possono essere necessari più flaconcini di soluzione di Imreplys.	
Tenere l'ago nel flaconcino e controllare la presenza di bolle d'aria nella siringa. Se nella siringa sono presenti bolle d'aria, picchiare delicatamente il cilindro della siringa con il dito fino a quando le bolle d'aria non risalgono nella parte superiore della siringa. Premere delicatamente lo stantuffo per spingere le bolle d'aria fuori dalla siringa. Tenendo la punta dell'ago nel liquido tirare lo stantuffo fino al numero sul cilindro della siringa che corrisponde alla propria dose (in mL). Ripetere queste fasi secondo necessità.	

Verificare nuovamente per assicurarsi di avere la dose corretta nella siringa. È importante utilizzare la dose esatta prescritta da un medico, farmacista, infermiere o altro operatore sanitario.



NON rimuovere l'ago dal flaconcino. Adagiare il flaconcino orizzontalmente su un lato, con l'ago ancora inserito.

Fase 5: Selezione e preparazione di un sito di iniezione

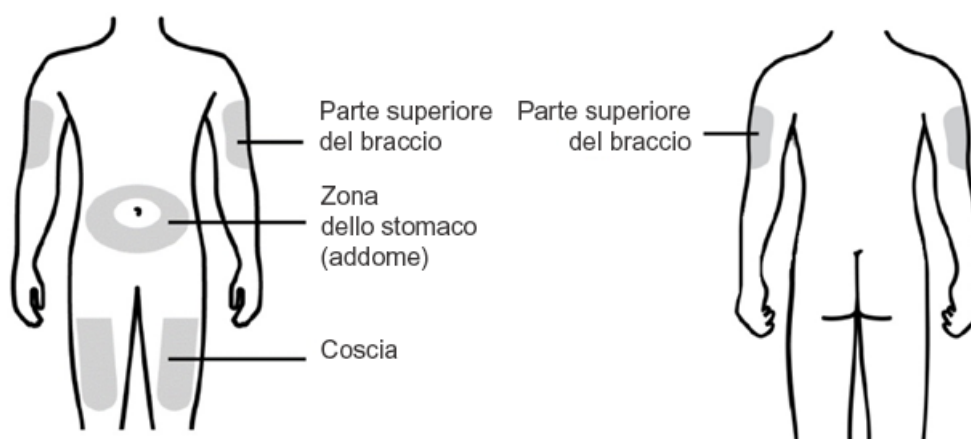
Con un tampone imbevuto di alcol pulire l'area immediatamente intorno al sito di iniezione che si prevede di utilizzare. Lasciare asciugare la pelle. **Non** toccare più quest'area prima dell'iniezione.

Non utilizzare lo stesso sito di iniezione utilizzato per l'iniezione precedente. **Evitare** di iniettare in aree in cui la pelle è ustionata o lacerata (ulcerata), dolente, contusa, arrossata o indurita. Evitare di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

Per l'iniezione è possibile utilizzare uno qualsiasi dei seguenti siti:

- coscia
- zona dello stomaco (addome), fatta eccezione per l'area con raggio 5 cm intorno all'ombelico
- zona esterna della parte superiore del braccio (solo se l'iniezione viene praticata da qualcun altro)

Il sito di somministrazione preferito per i neonati e i pazienti pediatrici è la coscia.



Fase 6: Iniezione della soluzione di Imreplis sotto la pelle (per via sottocutanea)

Rimuovere dal flaconcino la siringa con l'ago contenente la dose di Imreplis prescritta.

Pizzicare tra il pollice e l'indice di una mano l'area del sito di iniezione. Fare attenzione a non toccare il punto preciso in cui si vuole eseguire l'iniezione. Mantenere la pelle pizzicata durante l'iniezione.

Tenere la siringa con l'altra mano. Con un angolo di 45-90 gradi inserire rapidamente l'ago nella pelle. Quanto più rapidamente viene inserito l'ago nella pelle pizzicata, tanto minore sarà il disagio o il dolore.

Con una pressione lenta e costante, premere lo stantuffo della siringa fino a iniettare tutta la soluzione di Imreplis.

Al termine, estrarre delicatamente l'ago dalla pelle.	
In presenza di sangue, coprire il sito con un batuffolo di cotone o una garza. Se necessario, applicare un cerotto adesivo sopra il batuffolo di cotone o la garza. Non strofinare il sito di iniezione.	

Fase 7: Smaltimento corretto

Procedere come segue: smaltire adeguatamente tutti i materiali come descritto di seguito. Dopo un utilizzo • Gettare immediatamente la siringa con ago in un contenitore per lo smaltimento di siringhe e aghi. • Gettare immediatamente il flaconcino di Imrepys usato in un apposito contenitore per rifiuti. • Assicurarci che tutti gli altri materiali siano smaltiti in contenitori appropriati. La siringa, l'ago, il flaconcino di Imrepys e l'acqua per preparazioni iniettabili non devono MAI essere riutilizzati. Se non si dispone di un contenitore per lo smaltimento di aghi o siringhe, è possibile utilizzare un contenitore domestico resistente alle perforazioni e alle perdite. Importante: tenere sempre il contenitore per lo smaltimento delle siringhe e degli aghi fuori dalla portata dei bambini.	
--	--

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI ALLA PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).