

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imreplys 250 microgram poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 microgram sargramostim*.
Na reconstitutie bevat elke ml 250 microgram sargramostim.

*Sargramostim is een humaan granulocyt-macropaag-koloniestimulerende groeifactor (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), met recombinant-DNA-techniek geproduceerd in een gistexpressiesysteem (*S. cerevisiae*).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Gelyofiliseerd wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imreplys is geïndiceerd voor behandeling van patiënten van alle leeftijden die acuut zijn blootgesteld aan myelosuppressieve stralingsdoses met hematopoëtisch subsyndroom van acuut stralingssyndroom (*Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*, H-ARS).

Imreplys moet worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen voor radiologische/nucleaire noodsituaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Imreplys moet zo snel mogelijk worden gestart bij elk(e) volwassene, jongere, kind of zuigeling die acuut is blootgesteld aan myelosuppressieve doses (meer dan 2 gray [Gy]) straling met vermoeden van H-ARS op basis van klinische tekenen en symptomen of bevestigde H-ARS op grond van laboratoriumtests. Indien mogelijk moet als baseline een volledig bloedbeeld (*complete blood count*, CBC) met differentiële telling worden verkregen.

Schat de geabsorbeerde stralingsdosis van een patiënt (d.w.z. mate van blootstelling aan straling) zo mogelijk op grond van informatie van volksgezondheidsinstanties, biodosimetrie indien beschikbaar, of klinische kenmerken en laboratoriumbevindingen zoals lymfocytdepletiekinetiek.

De behandeling mag niet worden onthouden als H-ARS wordt vermoed of gediagnosticeerd, zelfs als de geabsorbeerde stralingsdosis lager dan 2 Gy wordt geschat. Imreplys mag niet worden uitgesteld als een CBC niet direct beschikbaar is of de geabsorbeerde stralingsdosis niet kan worden geschat.

Dosering

Imreplys moet eenmaal daags worden toegediend als een subcutane injectie en de dosering is als volgt gebaseerd op het lichaamsgewicht:

- 7 microgram/kg bij kinderen en jongeren die meer dan 40 kg wegen en bij volwassenen
- 10 microgram/kg bij kinderen en jongeren met een gewicht van 15 kg tot 40 kg
- 12 microgram/kg bij pasgeborenen, zuigelingen of kinderen die minder dan 15 kg wegen

Zie *Behandelingsrespons* voor advies met betrekking tot de duur van de behandeling met Imreplys.

Dosisaanpassing

Voor bijwerkingen van graad 3 of 4 (zie rubriek 4.8), moet de dosis Imreplys worden verlaagd tot 50%, of de toediening moet worden onderbroken tot de bijwerking afneemt en vervolgens hervat op 50% van de dosis. Er moeten andere maatregelen om de bijwerking te beheersen worden genomen en naar vereist voortgezet. Als een bijwerking van graad 3 of 4 aanhoudt of terugkeert na dosisaanpassing/hervatting, moet de toediening van Imreplys permanent worden gestaakt.

Bij bijwerkingen van graad 1 of 2 (zie rubriek 4.8) moet sargramostim worden voortgezet met nauwlettende patiëntbewaking en behandeling van de bijwerking.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij ouderen ≥ 65 jaar.

Behandelingsrespons

Er moet een baseline-CBC met differentiële telling verkregen worden en vervolgens seriële CBC's ongeveer elke derde dag (indien mogelijk) tot het absolute aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count*, ANC) gedurende drie opeenvolgende CBC's groter blijft dan $1.000/\text{mm}^3$. Nadat voor het eerst een ANC groter dan $1.000/\text{mm}^3$ wordt bereikt, moeten (indien mogelijk) dagelijks seriële CBC's worden verkregen, om onnodige behandeling te voorkomen en elk risico op leukocytose tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4). De start of voortzetting van de toediening van Imreplys mag niet uitgesteld worden als er geen CBC beschikbaar is.

Toediening van Imreplys dient door te gaan tot de ANC gedurende drie opeenvolgende CBC's groter blijft dan $1.000/\text{mm}^3$ dan wel groter wordt dan $10.000/\text{mm}^3$ na een door straling geïnduceerd laagtepunt. Als er geen CBC's beschikbaar zijn of als er geen respons op de behandeling is, kan Imreplys worden stopgezet na 23 opeenvolgende dagen toediening.

Wijze van toediening

Imreplys wordt subcutaan geïnjecteerd in de buik, dij of bovenarm.

Imreplys kan door de patiënt zelf of door een verzorger worden toegediend.

Imreplys moet worden gereconstitueerd in 1 ml water voor injecties. Instructies voor de bereiding en toediening van het gereconstitueerde Imreplys-poeder staan in de bijsluiters, rubriek 3, "Hoe gebruikt u dit middel?".

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoelighedsreacties in de anamnese, met inbegrip van anafylaxie, op uit humane GM-CSF of gist verkregen producten of op een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Imreplys kan worden gebruikt in combinatie met andere ondersteunende zorg voor de behandeling van H-ARS.

Aangezien het mechanisme van stralingstoxiciteit begint op het moment van blootstelling, moet de behandeling met Imreplys zo snel mogelijk na blootstelling aan straling beginnen. Er zijn echter geen werkzaamheidsonderzoeken voor sargramostim uitgevoerd bij toediening eerder dan 24 uur na blootstelling aan myelosuppressieve stralingsdoses in een groot diermodel van door bestraling van het gehele lichaam geïnduceerde H-ARS.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylactische reacties, zijn gemeld bij gebruik van sargramostim. Behandeling met sargramostim moet worden stopgezet bij personen die anafylaxie hebben ondervonden na een eerdere dosis sargramostim.

Hemodynamisch oedeem, effusies en hypervolemie

Oedeem, capillairleksyndroom en pleuravocht en/of pericardeffusie zijn gemeld bij patiënten na toediening van sargramostim bij hematologische aandoeningen.

Bij patiënten met reeds aanwezig pleuravocht en pericardeffusies kan toediening van sargramostim de vochtretentie verergeren. Vochtretentie in verband met of verergerd door sargramostim is omkeerbaar gebleken na onderbreking of dosisverlaging van sargramostim met of zonder diureticabehandeling.

Wees voorzichtig met het gebruik van Imreplys bij patiënten met reeds bestaande vochtretentie, longinfiltraten of congestief hartfalen. Lichaamsgewicht en hydratatiestatus moeten nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de toediening van sargramostim.

Supraventriculaire aritmieën

Supraventriculaire aritmie is in niet-gecontroleerde onderzoeken gemeld tijdens toediening van sargramostim bij hematologische aandoeningen, met name bij patiënten met hartritmestoornissen in de anamnese. Deze ritmestoornissen bleken omkeerbaar te zijn na stopzetting van de behandeling. Wees voorzichtig met het gebruik van Imreplys bij patiënten met een reeds bestaande hartziekte. Er moet een arts of andere zorgverlener worden geraadpleegd als er een nieuwe of verergerende ritmestoornis wordt waargenomen.

Mogelijk effect op maligne cellen

Sargramostim is een groeifactor die normale myeloïde precursoren stimuleert. De mogelijkheid dat sargramostim kan optreden als groeifactor voor elk tumortype, met name myeloïde maligniteiten, kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten met reeds bestaande kanker of kanker in de anamnese moeten vanwege de levensbedreigende aard van stralingsblootstelling zo snel mogelijk na de blootstelling behandeld worden met Imreplys en zo snel mogelijk een oncoloog raadplegen.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er kans op immunogeniciteit.

Behandeling met sargramostim bij personen die niet zijn blootgesteld aan myelosuppressieve stralingsdoses kan neutraliserende antistoffen tegen het geneesmiddel induceren, waarbij mogelijk een verband bestaat met de duur van de blootstelling aan sargramostim.

Risico van leukocytose

Wittebloedceltellingen (WBC-tellingen) van $\geq 50.000/\text{mm}^3$ zijn waargenomen bij patiënten die sargramostim ontvingen voor hematologische aandoeningen. Na stopzetting van de behandeling met sargramostim was de leukocytose binnen 3 tot 7 dagen verdwenen. Als de WBC-tellingen bij een patiënt $\geq 50.000/\text{mm}^3$ worden, moet de behandeling met Imreplis meteen worden gestaakt.

Beperkingen van doeltreffendheid

De doeltreffendheid van sargramostim kan beperkt zijn bij immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met onderliggende aandoeningen die de beenmergfunctie beïnvloeden. Patiënten met reeds bestaande beenmergsuppressie, zoals patiënten met hematologische maligniteiten, auto-immuunaandoeningen of patiënten die chemotherapie/radiotherapie ondergaan, kunnen een suboptimale respons vertonen op sargramostim als gevolg van verminderde voorlopercelreserves of verstoorde hematopoëse. Daarnaast is er onzekerheid over de werkzaamheid van sargramostim bij personen die acuut zijn blootgesteld aan hoge stralingsdoses van meer dan 7,3 Gy (zie rubriek 5.1, niet-klinische werkzaamheid). Blootstelling aan hoge stralingsdoses kan onomkeerbaar beenmergfalen veroorzaken, wat beperkend uitwerkt op het mogelijke voordeel van Imreplis bij het bevorderen van hematopoëtisch herstel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn beperkte gegevens over interacties met andere geneesmiddelen. Patiënten die zowel sargramostim krijgen als geneesmiddelen die leukocytose induceren (bijv. corticosteroïden, andere koloniestimulerende factoren, lithium), lopen mogelijk een verhoogd risico op leukocytose (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Acute blootstelling aan myelosuppressieve stralingsdoses heeft op zich een toxisch effect op de vruchtbaarheid en embryonale/foetale ontwikkeling. Hier moet rekening mee worden gehouden bij de klinische beoordeling van het gebruik van Imreplis bij zwangere vrouwen en/of vrouwen die borstvoeding geven.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sargramostim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Imreplis kan bij zwangere vrouwen met H-ARS worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sargramostim/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding kan worden overwogen tijdens de behandeling met Imreplis, waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat de pasgeborenen mogelijk ook behandeling nodig hebben.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over sargramostim en de menselijke vruchtbaarheid. Uit onderzoeken bij konijnen zijn ongewenste effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Imreplis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van sargramostim werd geëvalueerd aan de hand van alle beschikbare bronnen, waaronder klinische onderzoeken bij volwassenen en kinderen met verschillende indicaties, onderzoeken bij gezonde menselijke vrijwilligers, gevraagde en ongevraagde meldingen en in de literatuur gemelde voorvallen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met sargramostim waren:

- ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie
- hemodynamisch oedeem, effusies en hypervolemie
- supraventriculaire aritmieën

De meest voorkomende bijwerkingen waargenomen bij patiënten met hematologische kanker behandeld bij intraveneuze toediening van sargramostim zijn: koorts (zonder infectie; tot 95%), diarree (tot 88%), braken (tot 84%), huidreacties (tot 77%), huiduitslag (tot 70%), asthenie (tot 69%), metabole laboratoriumafwijkingen (tot 58%), malaise (tot 58%), hoge glucose (tot 49%), buikpijn (tot 38%), gewichtsverlies (tot 37%), laag albuminegehalte (tot 36%), pruritis (tot 23%), bloeding in het maag-darmstelsel (tot 27%), koude rillingen (tot 25%), faryngitis (tot 23%), botpijn (tot 21%), pijn op de borst (tot 15%), hypomagnesiëmie (tot 15%), hematemes (tot 13%), artralgie (gewrichtspijn; tot 11%), angst (tot 11%), oogbloeding (tot 11%). Bij sommige proefpersonen kunnen de onderliggende ziektes bijgedragen hebben aan het optreden van die bijwerkingen.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De tabel met bijwerkingen is gebaseerd op vijf klinische onderzoeken onder 182 patiënten met hematologische kankers waarbij de WBC op vergelijkbare wijze wordt beïnvloed als tijdens acute blootstelling aan myelosuppressieve stralingsdoses. In deze onderzoeken werd sargramostim intraveneus toegediend.

De bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie volgens MedDRA. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij volwassenen en kinderen met hematologische kankers behandeld met intraveneuze sargramostim in gecontroleerde klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Angst				
Oogaandoeningen	Oogbloeding				
Bloedvataandoeningen		Vaatverwijding			

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en	Faryngitis				
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn				
	Diarree				
	Bloeding in het maag- darmsstelsel				
	Hematemese				
	Braken				
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritis				
	Huiduitslag				
	Huidreacties				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Botpijn				
	Artralgie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie				
	Pijn op de borst				
	Koude rillingen				
	Koorts (geen infectie)				
	Malaise				
	Gewichtsverlies				
Onderzoeken	Hoge glucose				
	Lage albumine				
	Hypomagnesië mie				
	Afwijkende resultaten metabolismefunctietest NAO				

Pediatrische patiënten

In totaal werden 332 pediatrische proefpersonen met intraveneuze sargramostim behandeld in 15 klinische onderzoeken naar hematologische aandoeningen, premature neonaten en de ziekte van Crohn, waarvan vijf gecontroleerde onderzoeken, met 190 patiënten van 0-1 maand oud, zes patiënten > 1 maand tot < 2 jaar oud, één patiënt < 1 jaar oud (niet nader gespecificeerd), 86 patiënten van 2 tot < 12 jaar oud en 49 patiënten van 12 tot < 18 jaar oud. Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Bijwerkingen van geneesmiddelen gemeld bij subcutane toediening van sargramostim

In klinische onderzoeken bij gezonde volwassen vrijwilligers en kinderen met de ziekte van Crohn zijn bijkomende bijwerkingen waargenomen, waarbij de meerderheid van de patiënten sargramostim op subcutane wijze toegediend kreeg. Deze bijwerkingen uit deze onderzoeken, naast die uit tabel 1, zijn reacties op de injectieplaats (tot 91%), hoofdpijn (tot 50%), rugpijn (tot 47%), misselijkheid (tot 23%), buikkrampen (tot 17%), dyspneu (tot 12%) en algemene lichaamspijn (tot 13%).

Gevraagde en ongevroagde meldingen en in literatuur gemelde voorvallen onder patiënten behandeld met sargramostim (bij verschillende toedieningswegen)

De meest voorkomende bijwerkingen waren pyrexie, reactie op de injectieplaats, dyspneu, misselijkheid, pijn op de borst, braken, diarree, koude rillingen, huiduitslag, hypotensie, buikpijn, febrile neutropenie, sepsis, longontsteking, duizeligheid en syncope.

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, hemodynamisch oedeem, effusie en hypervolemie en supraventriculaire aritmieën gemeld bij gebruik van sargramostim bij verschillende aandoeningen.

Er zijn geen verschillen in het veiligheidsprofiel waargenomen tussen meldingen uit volwassen en pediatrische populaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een niet-gecontroleerd fase 1-onderzoek werden gedurende 7 tot 18 dagen via continue intraveneuze infusie doses tot 100 microgram/kg/dag (4.000 microgram/m²/dag of ongeveer 16 keer de aanbevolen dosis) toegediend aan vier patiënten met massieve tumoren. Toename van de WBC tot 200.000 cellen/mm³ werd waargenomen.

Dyspneu, malaise, misselijkheid, koorts, huiduitslag, tachycardie, ademhalingsstoornis, trombocytopenie, hoofdpijn en koude rillingen werden gemeld en waren omkeerbaar na stopzetting van sargramostim.

Bij overdosering staakt u de behandeling met Imreplys en bewaakt u de patiënt op toename van WBC en ademhalings symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA09

Werkingsmechanisme

Sargramostim is een recombinante humane GM-CSF. De binding aan GM-CSF-receptoren die tot expressie worden gebracht op het oppervlak van doelcellen (hematopoëtische progenitoren en rijpe immuuncellen) initieert een intracellulaire signaleringscascade die de cellulaire responsen induceert (namelijk deling, rijping, activering). GM-CSF is een 'multilineage'-factor en kan, naast dosisafhankelijke effecten op de myelomonocytaire lijn, de proliferatie en rijping van megakaryocytaire en erytroïde progenitoren bevorderen.

Niet-klinische werkzaamheid

Werkzaamheidsonderzoeken naar sargramostim voor de indicatie H-ARS kunnen niet worden uitgevoerd bij mensen omdat de uitvoering van dergelijke onderzoeken in strijd is met algemeen erkende principes van medische ethiek. Veldonderzoeken na accidentele of opzettelijke blootstelling aan levensbedreigende doses ioniserende straling zijn niet haalbaar. Daarom werden drie adequate en goed gecontroleerde onderzoeken (d.w.z. gerandomiseerd, geblindeerd, placebogecontroleerd) uitgevoerd in een goed gekarakteriseerd resusaapmodel van bestraling van het gehele lichaam *total body irradiation* (TBI)-geïnduceerde H-ARS.

Bij deze onderzoeken werd minimale ondersteunende zorg geboden, wat de omgeving van beperkte middelen nabootst na een incident met een groot aantal radiologische en/of nucleaire slachtoffers. Er werden geen volbloed, bloedproducten of geïndividualiseerde antibiotica verstrekt.

In alle onderzoeken kregen resusapen 7 microgram/kg toegediend als één dagelijkse subcutane injectie, wat de klinisch aanbevolen dosis is voor volwassenen die werden blootgesteld aan myelosuppressieve doses straling (zie rubriek 4.2).

Het primaire bewijs voor de werkzaamheid van sargramostim is samengevat in de onderstaande tabellen.

Tabel 2: Gerandomiseerd, geblindeerd, placebogecontroleerd onderzoek bij resusapen (onderzoek 1)

Ontwerp	Gerandomiseerd, geblindeerd, placebogecontroleerd werkzaamheidsonderzoek uitgevoerd bij resusapen
Aantal dieren	108 niet-menselijke primaten (<i>non-human primates</i> [NHP's], 54 mannelijk, 54 vrouwelijk). Dieren blootgesteld aan 6,55 Gy (36 mannelijk:36 vrouwelijk) of 7,13 Gy (18 mannelijk:18 vrouwelijk)
Randomisatie	NHP's gerandomiseerd om sargramostim (7 microgram/kg/dag) of placebo (water voor injecties) te krijgen. De behandeling begon 48 ± 1 uur na TBI en werd dagelijks voortgezet tot $ANC \geq 1.000$ cellen/ μ l gedurende drie opeenvolgende dagen of $ANC \geq 10.000$ cellen/ μ l
Stralingsdosis	6,55 en 7,13 Gy
Primair eindpunt	60 dagen overleving na bestraling
Resultaten	
Resultaten primair eindpunt (TBI van 6,55 Gy)	Sargramostim verhoogde de overleving gedurende 60 dagen significant: 28/36 (77,8%) overleefde, vergeleken met 15/36 (41,7%) in de controlegroep ($p = 0,0018$, Fishers exacte eenzijdige toets)
Resultaten primair eindpunt (TBI van 7,13 Gy)	Sargramostim verbeterde de overleving gedurende 60 dagen: 11/18 (61,1%) overleefde, vergeleken met 3/18 (16,7%) in de controlegroep ($p = 0,0076$, Fishers exacte eenzijdige toets)
Resultaten secundaire eindpunten	Sargramostim verbeterde herstelpercentages van leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes bij beide stralingsdoses (6,55 en 7,13 Gy). Een vermindering van incidentie van bacteriële infecties werd ook opgemerkt.
Gemiddelde duur van blootstelling aan Imreplis	17,6 dagen (bereik 12 tot 23) [6,55 Gy-groep] 16,8 dagen (bereik 12 tot 23*) [7,13 Gy-groep]

Afkortingen: ANC: *absolute neutrophil count*, absoluut aantal neutrofielen; NHP: *non-human primate*, niet-menselijke primaat; TBI: *total body irradiation*, bestraling van het gehele lichaam

*Tabel 32 van het onderzoeksverslag vermeldt een duurbereik van 12 tot 24, maar op dag 16 werd één dag gemist voor het dier behandelingsdagen 2-25 onderging.

Tabel 3: Tijd tot herstel voor neutrofielen (ANC) en bloedplaatjes, en incidentie van infectie bij resusapen (onderzoek 1)

Onderzoek 1	TBI-dosis	Sargramostim (N = 36)	Vehikelcontrole (N = 36)	Statistische significantie (log-ranktoets)
Tijd tot herstel (dagen), mediaan van dagen (95%-BI)				
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
Aantal bloedplaatjes ≥ 20.000/μl		16 (NG, NG)	18 (18, NG)	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
Aantal bloedplaatjes ≥ 20.000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NG)	p =0,0002
Incidentie van infectie				
Incidentie % van bacteriële infectie (95%-BI)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p <0,0001
Incidentie van positieve bloedkweek	6,55 Gy	18%	45%	N.v.t.

Afkortingen: ANC: *absolute neutrophil count*, absoluut aantal neutrofielen; BI: betrouwbaarheidsinterval; NG: niet geschat

Tabel 4: Gerandomiseerd, placebogecontroleerd werkzaamheidsonderzoek in het resusaap-model van TBI-geïnduceerde H-ARS (onderzoek 2)

Ontwerp	Werkzaamheidsonderzoek, met name overlevingsvoordeel en vertraagde respons (verwachte hematopoëtische herstelrespons) van sargramostim 60 dagen na dodelijke TBI met een dosis van LD50/60 en met minimale ondersteunende zorg (antibiotica en vloeistoffen) bij resusapen
Aantal dieren	105 mannelijke NHP's gerandomiseerd naar drie groepen (n = 35 per groep)
Behandeling	Dagelijks tot ANC-telling $\geq$ 1.000 cellen/ μ l
Stralingsdosis	TBI van 6,80 Gy
Primair eindpunt	Overleving na 60 dagen
Resultaten	
Overleving na 60 dagen	Aantal met sargramostim behandelde NHP's die overleefden
24-uur	17 van 35 (49%) (p = 0,11, log-ranktoets)
48-uur	21 van 35 (60%) (p = 0,03, log-ranktoets)
Overleving na 60 dagen	Aantal controle NHP's die overleefden
Controle	10 van 34 (29%)
Gemiddelde duur van blootstelling aan Imreplys	18 dagen of tot ANC steeg tot meer dan 1.000 cellen/ μ l

Afkortingen: ANC: *absolute neutrophil count*, absoluut aantal neutrofielen; LD: *lethal dose*, fatale dosis; NHP: *non-human primate*, niet-menselijke primate; TBI: *total body irradiation*, bestraling van het gehele lichaam

De adequate en goed gecontroleerde (*adequate and well-controlled*, AWC) werkzaamheids- en bevestigende AWC-werkzaamheidsonderzoeken bij niet-menselijke primaten (NHP) zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Gerandomiseerd, placebogecontroleerd werkzaamheidsonderzoek in het resusaap-model van TBI-geïnduceerde H-ARS (onderzoek 3)

Ontwerp	Gerandomiseerd, placebogecontroleerd werkzaamheidsonderzoek in het NHP-model van TBI-geïnduceerde H-ARS
Aantal dieren	308 NHP's (154 mannelijk:154 vrouwelijk)
Behandeling	Dagelijks vanaf 48, 72, 96 of 120 uur na bestraling tot ANC was teruggekeerd naar $\geq 1.000/\mu\text{l}$ gedurende drie opeenvolgende dagen. De behandeling werd gestaakt als de ANC $\geq 10.000/\mu\text{l}$ bedroeg
Stralingsdosis	TBI van 7,13 Gy
Primaire doelstelling	Het beoordelen van de werkzaamheid van sargramostim (7 microgram/kg/dag) tegenover placebo bij aanvang 48, 72, 96 of 120 uur na TBI bij NHP's die zijn blootgesteld aan een TBI van 7,13 Gy
Primair eindpunt	Overleving na 60 dagen
Secundaire doelstellingen	Beoordelen van de uitwerking op hematologieparameters en incidentie van infectie
Resultaten	
Overleving na 60 dagen	Aantal met sargramostim behandelde NHP's die overleefden
48 uur	30 van 44 (68%)
72 uur	33 van 44 (75%)
96 uur	30 van 44 (68%)
120 uur	37 van 44 (84%)
Overleving na 60 dagen	Aantal controle NHP's overleefden
Controle	38 van 44 (86%)
Gemiddelde duur van blootstelling aan Imreplys	Ongeveer 16 dagen tot ANC ≥ 1.000 cellen/ μl gedurende drie opeenvolgende dagen of ANC ≥ 10.000 cellen/ μl

* De resultaten voor overleving na 60 dagen zijn niet statistisch getoetst op multipliciteit. Als gevolg daarvan is het onderscheidend vermogen van het bewijsmateriaal beperkt en moet men voorzichtig zijn bij het interpreteren van de bevindingen

Afkortingen: ANC: *absolute neutrophil count*, absoluut aantal neutrofielen; NHP: *non-human primate*, niet-menselijke primate; TBI: *total body irradiation*, bestraling van het gehele lichaam

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er bij sargramostim kans op immunogeniciteit. Bij resusapen die werden blootgesteld aan straling van minder dan 2 Gy en werden behandeld met 7 microgram/kg/dag sargramostim via subcutane injectie gedurende 14 dagen, werden geen antistoffen tegen het geneesmiddel waargenomen. Verwacht wordt dat het effect van straling het vermogen van het menselijk lichaam om antistoffen tegen het geneesmiddel te ontwikkelen belemmert.

Tot op heden zijn er bij niet-myelosuppressieve patiënten geen klinische veiligheidssignalen in verband gebracht met antistoffen tegen het geneesmiddel of neutraliserende antistoffen tegen het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imreplys in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met behandeling van acuut stralingssyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte, om wetenschappelijke redenen en om ethische redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van sargramostim is niet beschikbaar voor patiënten die acuut zijn blootgesteld aan myelosuppressieve stralingsdoses.

Modellering en simulatie van de farmacokinetische gegevens van gezonde menselijke volwassenen duiden erop dat $C_{\max}$ - en AUC-blootstelling (*area under the curve*, oppervlak onder de curve) aan sargramostim met een dosis van 7 microgram/kg bij gezonde volwassenen naar verwachting de $C_{\max}$ - (97,6% van de patiënten) en AUC-blootstelling (100% van de patiënten) aan sargramostim zal overschrijden bij dezelfde dosis van 7 microgram/kg bij resusapen.

De farmacokinetiek van sargramostim bij gezonde pediatrische patiënten werd geschat door het farmacokinetische model van de volwassen populatie te schalen naar de pediatrische populatie. De door het model voorspelde gemiddelde AUC₀₋₂₄-waarden bij doses van 7, 10 en 12 microgram/kg sargramostim bij pediatrische patiënten met een gewicht van meer dan 40 kg (~jongeren), 15 tot 40 kg (~jonge kinderen) en 0 tot minder dan 15 kg (~pasgeborenen tot peuters) waren respectievelijk vergelijkbaar met de AUC-waarden bij volwassenen na een dosis van 7 microgram/kg.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens over gelyofiliseerde sargramostim bedroeg de gemiddelde $C_{\max}$ na een subcutane dosis van 7 microgram/kg (equivalent aan een dosis van 250 microgram/m² bij een persoon van 70 kg met een lichaamsoppervlak van 1,96 m²) 3,03 ng/ml en de gemiddelde AUC₀₋₂₄ 21,3 ng•u/ml. Er treedt geen accumulatie van sargramostim op na herhaalde subcutane dosering en steady-state-omstandigheden worden bereikt na één subcutane dosis.

Absorptie

Na subcutane toediening werd sargramostim vroeg (na 15 min.) in het serum gedetecteerd en werden na 2,5 tot 4 uur maximale serumconcentraties bereikt.

Een meer dan dosisproportionele toename van AUC werd waargenomen na één subcutane toediening van sargramostim in het dosisbereik van 2 tot 8 microgram/kg bij gezonde mannelijke proefpersonen.

Distributie

In een onderzoek kregen gezonde proefpersonen 250 microgram sargramostim toegediend via intraveneuze infusie gedurende 2 uur. Het waargenomen distributievolume (V_z) na intraveneuze toediening bedroeg 14 l.

Biotransformatie

Er zijn geen specifieke stofwisselingsonderzoeken uitgevoerd, omdat sargramostim een eiwit is en naar verwachting zal worden afgebroken tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

Eliminatie

Wanneer sargramostim subcutaan werd toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers, had het een terminale biologische halfwaardetijd van 1,4 uur. De waargenomen totale lichaamsklaring/subcutane biologische beschikbaarheid (CL/F) bedroeg 23,9 l/u.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie

In een toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werd sargramostim gedurende 30 dagen dagelijks subcutaan toegediend aan cynomolgusapen in doses van 20 en 200 microgram/kg/dag. Het lymfo-hematopoëtisch systeem werd geïdentificeerd als het primaire toxiciteitsdoel: een toename van het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes evenals inflammatoire miltinfiltratie en infiltratie van lymfocyten werden waargenomen bij ≥ 20 microgram/kg/dag.

Matige tot matig ernstige myeloïde hyperplasie van het beenmerg en mononucleaire celinfiltraten in het hart en andere organen werden waargenomen bij 200 microgram/kg/dag bij terminale opoffering, en matige tot matig ernstige thymusatrofie werd waargenomen bij 200 microgram/kg/dag bij zowel terminale als hersteldieren. Alle bevindingen werden beschouwd als gerelateerd aan de farmacologie van sargramostim en zijn daarom mogelijk klinisch relevant; de meerderheid van de bevindingen werd echter waargenomen bij een dosis die ongeveer 17 tot 29 maal groter is dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen doses voor mensen (7 tot 12 microgram/kg/dag) op basis van lichaamsgewichtschaling.

Een vergelijkbaar patroon van toxiciteit, maar bij een lagere dosis (20 microgram/kg/dag) werd waargenomen in een 42-daags toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering waarbij cynomolgusapen subcutaan 20, 63 en 200 microgram/kg/dag kregen toegediend van een sargramostim-formulering die ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) bevatte, wat afwijkt van Imreplys. In dit onderzoek was de systemische blootstelling (AUC) van 20 microgram/kg/dag ongeveer 2 keer groter dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen doses voor mensen (7 tot 12 microgram/kg/dag).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Alle onderzoeken naar reproductietoxiciteit werden uitgevoerd met een sargramostim-formulering die EDTA bevat, wat afwijkt van Imreplys.

In het onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling werd sargramostim subcutaan toegediend aan konijnen in doses van 25, 70 en 200 microgram/kg/dag vanaf 6 dagen voorafgaand aan kunstmatige inseminatie tot en met drachtdag (*gestation day*, GD) 7. Er werd maternale toxiciteit waargenomen bij ≥ 70 microgram/kg/dag. Een afname van de implantatieplaatsen en een toename van het pre-implantatieverlies en een afname van de levensvatbare embryo's werden waargenomen bij 200 microgram/kg/dag. De AUC op het niveau zonder waargenomen bijwerking (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) voor vrouwelijke reproductie- en vroege embryonale ontwikkelingstoxiciteit van 70 microgram/kg/dag was aanvankelijk (aan het begin van de toedieningsperiode) ongeveer 7,2 maal zo groot als de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis voor volwassenen (7 microgram/kg/dag).

In het onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling kregen drachtige konijnen subcutaan doses sargramostim toegediend tijdens de periode van GD 6 tot GD19 of GD19 tot GD28, met 25, 70 en 200 microgram/kg/dag.

Er werd maternale toxiciteit waargenomen bij ≥ 25 microgram/kg/dag. Een toename in late resorpties en verminderd foetaal gewicht werden waargenomen bij ≥ 70 microgram/kg/dag. Een toename van spontane abortussen en postimplantatieverlies, een afname van levensvatbare foetussen en een verminderd drachtig baarmoeder- en placentagewicht werden waargenomen bij 200 microgram/kg/dag. De AUC op het NOAEL voor embryo-foetale toxiciteit van 25 microgram/kg/dag was aanvankelijk (aan het begin van de toedieningsperiode) ongeveer 2,9 maal zo groot als de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis voor volwassenen (7 microgram/kg/dag).

In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling kregen konijnen subcutaan doses sargramostim toegediend van GD6 tot GD19, GD19 tot geboorte, of lactatiedag (LD)1 tot LD14, met 25, 70 en 200 microgram/kg/dag. Er werd maternale toxiciteit waargenomen bij ≥ 25 microgram/kg/dag. Bij doses van ≥ 25 microgram/kg/dag werd een vermindering van de postnatale overleving van jongen waargenomen wanneer konijnen het middel kregen toegediend tijdens de lactatie. De hoge dosis van 200 microgram/kg veroorzaakte een verlaagd lichaamsgewicht van de jongen wanneer konijnen het middel kregen toegediend tijdens de lactatie en van GD19 tot de partus. Behandeling van GD6-GD19 en GD19-partus met 200 microgram/kg/dag resulteerde in abortussen, terwijl na behandeling van GD6-GD19 met 200 microgram/kg/dag ook verlies van het hele nest, vroege resorptie, verminderd aantal geboren jongen en verminderde grootte van levend nest op postnatale dag 0 werden waargenomen. Er is geen NOAEL voor neonatale toxiciteit. De AUC bij een dosis van 25 microgram/kg/dag was aanvankelijk (aan het begin van de toedieningsperiode) ongeveer 2,6 maal zo groot als de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis voor volwassenen (7 microgram/kg/dag).

Aan het einde van de toedieningsperioden namen de systemische blootstellingen af vanwege de productie van antistoffen tegen sargramostim die respectievelijk 1 maal en 0,2 maal de klinische blootstelling bereikten in de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkelings-, embryo-foetale ontwikkelings- en pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het mutageen en carcinogeen potentieel van sargramostim te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Sucrose
Trometamol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

4 jaar

Aanvullende informatie:

- Als ongeopende injectieflacons een temperatuur van maximaal 25 °C bereiken, zijn ze tot 1 jaar stabiel indien beschermd tegen licht.
- Als ongeopende injectieflacons een temperatuur van maximaal 40 °C bereiken, zijn ze tot 1 maand stabiel indien beschermd tegen licht.
- Niet blootstellen aan meer dan 1 Gy ioniserende straling. Als ongeopende injectieflacons worden blootgesteld aan maximaal 1 Gy ioniserende straling, zijn ze tot 2 weken stabiel bij temperaturen van maximaal 40 °C indien beschermd tegen licht.

Na reconstitutie

Na reconstitutie met water voor injecties (niet in dezelfde verpakking als Imreplys) is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product meteen te worden gebruikt. Als het niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen deze gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootte van vijf flacons van 8 ml (helder glas van type I).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Ierland.
D02NT28
Tel.: +353.1264.1754
e-mail: info@partnertx.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1924/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCHE WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCHE WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van sargramostim verder te karakteriseren bij de behandeling van acute blootstelling aan myelosuppressieve stralingsdoses met hematopoëtisch subsyndroom van acuut stralingssyndroom (Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS), zal de vergunninghouder onderzoek PTX-01-001, een retrospectief observationeel onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van sargramostim bij personen die zijn blootgesteld aan myelosuppressieve doses straling na een voorval met ioniserende straling, volgens een overeengekomen protocol, uitvoeren en de resultaten indienen.	Protocolindiening: 30 juni 2025 Einddatum: definitieve onderzoeksresultaten binnen 6 maanden na het gebruik van het product bij een incident.
Om te zorgen voor adequate monitoring van veiligheid en werkzaamheid van sargramostim bij de behandeling van acute blootstelling aan myelosuppressieve stralingsdoses met hematopoëtisch subsyndroom van acuut stralingssyndroom (Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS), zal de vergunninghouder jaarlijkse updates geven over alle nieuwe informatie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van sargramostim.	Protocol indienen: N.v.t. Einddatum: in te dienen als onderdeel van de jaarlijkse herbeoordeling

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imreplis 250 microgram poeder voor oplossing voor injectie
sargramostim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat sargramostim 250 microgram
Na reconstitutie bevat elke ml 250 microgram sargramostim.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat mannitol (E421), sucrose, trometamol en zoutzuur. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1924/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imreplys 250 microgram

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Imreplis 250 microgram poeder voor injectie
sargramostim
S.c. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Imreplys 250 microgram poeder voor oplossing voor injectie sargramostim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Imreplys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Imreplys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Imreplys bevat de werkzame stof sargramostim. Dit lijkt op een natuurlijk eiwit in het lichaam dat granulocyt-macrofaagkoloniestimulerende factor (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) wordt genoemd. GM-CSF helpt het beenmerg om witte bloedcellen en bloedplaatjes te maken. Deze zijn belangrijk voor het bestrijden van infecties en het genezen van wonden. Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf de geboorte die plotseling worden blootgesteld aan een grote hoeveelheid straling. Deze aandoening heet: Hematopoëtisch subsyndroom van acuut stralingssyndroom (*Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*, H-ARS). Straling kan leiden tot ernstige verlaging van het aantal witte bloedcellen (verhoogd infectierisico), bloedplaatjes (wat leidt tot bloedingen) en rode bloedcellen (wat bloedarmoede en mogelijke orgaanschade veroorzaakt).

Het is ook aangetoond dat sargramostim het aantal bloedcellen verhoogt bij patiënten met bepaalde bloedkankers die chemotherapie ondergaan of een beenmergtransplantatie hebben gekregen. Net als kankerpatiënten hebben mensen met H-ARS door straling een verzwakt immuunsysteem en minder bloedcellen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige allergische reactie (waaronder anafylaxie) gehad op humaan GM-CSF (sargramostim) of andere producten die zijn gemaakt van gist.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener voordat u dit middel gebruikt.

Een gegeneraliseerde allergie is een zeldzame, maar ernstige reactie op Imreplys. Dit kan bestaan uit huiduitslag over uw hele lichaam, netelroos, moeite met ademen, een snelle hartslag, zweten en u zwak voelen. In ernstige gevallen kan een gegeneraliseerde allergie levensbedreigend zijn. Als u denkt dat u een gegeneraliseerde allergie voor Imreplys heeft, stop dan met het gebruiken van Imreplys en neem meteen contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.

Blootstelling aan een directe of plotselinge hoge stralingsdosis kan levensgevaarlijk zijn. Het mogelijke voordeel van Imreplys om het gevaar van straling op uw leven te verminderen moet worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van het gebruik van het geneesmiddel.

Sommige bijwerkingen van Imreplys kunnen ook klachten zijn van blootstelling aan straling of van andere behandelingen die u heeft ondergaan. Neem meteen contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener als u na het gebruik van Imreplys:

- koorts krijgt van meer dan 38 °C;
- tekenen van infectie opmerkt, waaronder rillingen, keelpijn of verstopping (zoals een verstopte neus);
- moeite heeft met ademen, last krijgt van een piepende ademhaling, flauwvallen, uitgebreide huiduitslag, netelroos, of het gevoel heeft dat u een allergische reactie krijgt;
- plotseling zwaarder wordt of andere tekenen krijgt van vochtophoping, zoals opgezwollen benen of voeten;
- pijn op de borst, ongemak op de borst of een snelle of onregelmatige hartslag krijgt.

Als u zich zorgen maakt over andere bijwerkingen of klachten die u misschien krijgt, neem dan contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.

Tijdens de behandeling met sargramostim moet een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener zoveel mogelijk uw bloedbeeld controleren. Op basis van de testresultaten kan uw Imreplys-dosis worden aangepast of kan uw behandeling met Imreplys worden stopgezet.

Als u kanker heeft, en vooral als u op dit moment wordt behandeld voor kanker, neem dan zo snel mogelijk na blootstelling aan straling contact op met uw kankerarts. Ook als u nog niet bent begonnen met Imreplys.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imreplys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts weegt het voordeel en het risico van het gebruik van Imreplys voor u en uw baby tegen elkaar af.

Het is niet bekend of sargramostim schadelijk is voor uw ongeboren kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen tijdens het gebruik van Imreplys gemeld.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact met hen op.

Imreplys moet **zo snel mogelijk** worden toegediend na blootstelling aan een plotseling hoge stralingsdosis.

De aanbevolen dosis Imreplys die onder de huid moet worden geïnjecteerd (subcutane injectie) wordt hieronder vermeld.

- 7 microgram/kg bij kinderen en jongeren die meer dan 40 kg wegen en bij volwassenen
- 10 microgram/kg bij kinderen en jongeren met een gewicht van 15 kg tot 40 kg
- 12 microgram/kg bij pasgeborenen, zuigelingen of kinderen die minder dan 15 kg wegen

Uw arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener vertelt u wat de juiste hoeveelheid is om bij uzelf of uw kind te injecteren.

Uw arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener vertelt u hoe lang u of uw kind behandeld moet worden met Imreplys totdat het aantal bloedcellen voldoende is verbeterd. Dit wordt bepaald door bloedonderzoeken. Als het niet mogelijk is om bloedonderzoeken uit te voeren om het aantal bloedcellen te bepalen, kan de toediening van Imreplys na 23 opeenvolgende dagen worden gestopt.

Individuele patiëntdosis (microgram)	Individuele patiëntdosis (microgram) = gewicht (kg) × dosis in microgram/kg • Bij het berekenen van de startdosis moet altijd het precieze lichaamsgewicht aan het begin van de behandeling worden gebruikt. • Deel het totale aantal microgram door 250 microgram/ml om het aantal benodigde ml te bepalen.
Voorbeeld: volwassene, kind of jongere >40 kg (lichaamsgewicht 80 kg)	Individuele patiëntdosis (microgram) = 80 kg × 7 microgram/kg = 560 microgram Er is 560 microgram Imreplys nodig, d.w.z. twee volle injectieflacons Imreplys en een deel van een derde injectieflacon (het overgebleven geneesmiddel in de derde injectieflacon moet worden weggegooid). $560 \text{ microgram} \div 250 \text{ microgram/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Daarom kan een spuit van 3 ml nodig zijn.
Voorbeeld: kind of jongere van 15-40 kg (lichaamsgewicht 20 kg)	Individuele patiëntdosis (microgram) = 20 kg × 10 microgram/kg = 200 microgram Er is 200 microgram Imreplys nodig, d.w.z. één gedeeltelijke injectieflacon Imreplys (het overgebleven geneesmiddel in de injectieflacon moet worden weggegooid). $200 \text{ microgram} \div 250 \text{ microgram/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Daarom kan een spuit van 1 ml nodig zijn.
Voorbeeld pasgeborene, zuigeling of kind <15 kg (lichaamsgewicht 5 kg)	Individuele patiëntdosis (microgram) = 5 kg × 12 microgram/kg = 60 microgram Er is 60 microgram Imreplys nodig, d.w.z. één gedeeltelijke injectieflacon Imreplys (het overgebleven geneesmiddel in de injectieflacon moet worden weggegooid). $60 \text{ microgram} \div 250 \text{ microgram/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Daarom kan een spuit van 1 ml nodig zijn.
Uw dosis	Individuele patiëntdosis (microgram) = ____ kg × ____ microgram/kg = ____ microgram Er is ____ microgram Imreplys nodig (____ volledige injectieflacons en [1 of geen] gedeeltelijke injectieflacon [gooi eventueel overgebleven geneesmiddel weg als een gedeeltelijke injectieflacon nodig is]). ____ microgram ÷ 250 microgram/ml = ____ ml. Daarom kan een spuit van ____ ml nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd?

Neem zo snel mogelijk contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener. Mogelijk moet een zorgverlener u in de gaten houden.

Bent u vergeten een dosis Imreplys te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige patiënten die sargramostim gebruiken, kunnen ongewenste bijwerkingen krijgen. Deze zijn meestal licht tot matig en niet ernstig.

De ergste bijwerking is een ernstige allergische reactie (waaronder anafylaxie); als dit bij u gebeurt, stop dan met het gebruik van Imreplys en neem meteen contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.

Andere belangrijke bijwerkingen zijn hoge koorts (hoger dan 38 °C), tekenen van een infectie (zoals rillingen, keelpijn, verstopping, loopneus), moeite met ademen of piepende ademhaling, flauwvallen, ontstaan van uitgebreide huiduitslag of netelroos of andere tekenen van een allergische reactie, plotselinge gewichtstoename, gezwollen benen of voeten of andere tekenen van vochtophoping, pijn op de borst, ongemak op de borst of snelle of onregelmatige hartslag. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, neem dan meteen contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of zorgverlener.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): diarree, overgeven, een griepachtig gevoel, zich moe of zwak voelen, spierpijn, afwijkende bloedonderzoekresultaten, hoofdpijn, rugpijn, gewichtsverlies, maagpijn, bloeding in het maagdarmkanaal, botpijn, maagklachten, bloed overgeven, gewrichtspijn, algemene lichaamspijn, keelpijn, gespannen of bezorgd zijn en bloedingen in het oog.

U kunt ook ongeveer 1 tot 4 uur na een injectie lichte koorts (minder dan 38 °C) krijgen. Ook kunt u last krijgen van zwelling, roodheid en/of pijn op de plek waar Imreplys wordt geïnjecteerd. De huid kan rood, pijnlijk of opgezwollen raken. Dit kan betekenen dat u een reactie op de injectieplaats heeft. Meestal hoeft u hierdoor niet te stoppen met het gebruik van sargramostim. Als u een reactie op de injectieplaats krijgt, neem dan contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener. De volgende stappen kunnen helpen om nieuwe reacties op de injectieplaats te voorkomen:

- Haal minimaal 30 minuten voordat u van plan bent te injecteren de flacons met Imreplys en water voor injecties uit de koelkast en laat ze vóór het injecteren op kamertemperatuur komen.
- Gebruik telkens wanneer u injecteert een andere injectieplaats.
- Wrijf vóór of na het injecteren niet over de huid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 mensen):

Verwijding van de bloedvaten.

Als u zich zorgen maakt over deze of andere bijwerkingen, neem dan contact op met een arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem

zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP.

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de oorspronkelijke buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Speciale voorzorgsmaatregelen:

- Als ongeopende injectieflacons een temperatuur van maximaal 25 °C bereiken, zijn ze tot 1 jaar stabiel als ze beschermd zijn tegen licht.
- Als ongeopende injectieflacons een temperatuur van maximaal 40 °C bereiken, zijn ze tot 1 maand stabiel als ze beschermd zijn tegen licht.
- Niet blootstellen aan meer dan 1 Gy ioniserende straling. Als ongeopende injectieflacons worden blootgesteld aan maximaal 1 Gy ioniserende straling, zijn ze tot 2 weken stabiel bij temperaturen van maximaal 40 °C als ze beschermd zijn tegen licht.

Als u geen koelkast heeft, kunt u het verzegelde product maximaal één jaar bij kamertemperatuur (15 °C – 25 °C) bewaren. Verzegelde flacons met Imreplys die zijn blootgesteld aan temperaturen hoger dan 25 °C en niet hoger dan 40 °C, kunnen 1 maand worden bewaard.

Na verdunning met water voor injecties kan de Imreplys-oplossing maximaal 24 uur in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sargramostim. Elke glazen injectieflacon bevat 250 microgram sargramostim. Na reconstitutie bevat elke 1 ml 250 microgram sargramostim.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn mannitol (E421), sucrose, trometamol en zoutzuur.

Hoe ziet Imreplys eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Imreplys poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie) is een wit gevriesdroogd poeder. Het wordt geleverd in een verpakking met 5 glazen injectieflacons met elk één dosis van 250 microgram.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

D02NT28
Ierland
+353.1264.1754
info@partnertx.com

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Hoe bereidt u en injecteert u dit middel?

Imreplys wordt onder uw huid geïnjecteerd (subcutane injectie). Uw arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener vertelt u hoeveel (ml) u moet injecteren.

Volg alle instructies van uw arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener op. Verander uw dosis niet en stop niet met Imreplys, tenzij een arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener zegt dat dit moet.

Imreplys injectieflacons zijn alleen bedoeld voor eenmalig gebruik.

Afhankelijk van het gewicht van de patiënt kan er voor elke dosis meer dan één injectieflacon Imreplys nodig zijn. Bijvoorbeeld: als het gewicht van een volwassene patiënt 80 kg is, dan zijn 3 injectieflacons Imreplys nodig. Voor elke injectieflacon is er water voor injecties nodig om het geneesmiddel op te lossen.

Hieronder vindt u een lijst met materialen die u nodig heeft, maar die **niet** in de Imreplys-verpakking zitten. Deze materialen zijn heel belangrijk voor de juiste toediening:

- Water voor injecties in een injectieflacon of ampul (dit is een soort water dat speciaal wordt gemaakt om geneesmiddelen te bereiden die geïnjecteerd moeten worden).
- Wegwerpbare spuit met maatverdeling en naald om water voor injecties toe te voegen om Imreplys in de injectieflacon op te lossen. Een filternaald moet gebruikt worden als een glazen ampul met water voor injectie wordt gebruikt.
- Wegwerpbare spuit en naald om de dosis Imreplys te injecteren nadat deze is opgelost in het water voor injecties. Bij het kiezen van de juiste spuit is het belangrijk om na te gaan of de spuit groot genoeg is om de nodige hoeveelheid van het geneesmiddel te injecteren. Standaard spuitgroottes (totaal volume) zijn 2 ml, 3 ml en 5 ml.
- Alcoholdoekjes om uw huid op de injectieplaats schoon te maken en om de bovenkant van de injectieflacon(s) en/of ampul(len) schoon te maken
- Watje of gaasje
- Huidtape
- Afvalcontainer voor naalden en spuiten

Toediening door verzorger/patiënt zelf

Imreplys kan door de patiënt zelf of door een verzorger worden toegediend.

Uitgebreide instructies voor de bereiding en toediening van de flacon met het klaargemaakte Imreplys staan in de bijsluiter, rubriek 3, “Hoe gebruikt u dit middel?”.

Imreplys-injectieflacons en materialen voor juiste toediening moeten buiten het bereik van kinderen worden gehouden.

Stap 1: Voorbereiden

Was uw handen heel goed met water en zeep. Droog ze af met een schone handdoek.

Controleer de houdbaarheidsdatum op de Imreplys-injectieflacon en andere nodige materialen om er zeker van te zijn dat u het/de product(en) nog kunt gebruiken.

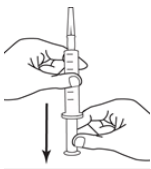
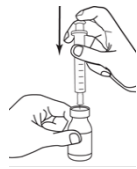
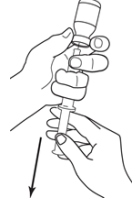
Plaats voor elke dosis de nodige Imreplys en water voor injecties op een schoon, goed verlicht oppervlak. Laat ze op kamertemperatuur komen voordat u een injectie voorbereidt.

- Probeer producten **niet** op te warmen met een warmtebron, zoals warm water of een magnetron.
- Laat de Imreplys-injectieflacon(s) **niet** in direct licht staan. Bewaar de injectieflacon(s) in de doos tot het moment van gebruik.
- Schud Imreplys **niet**.

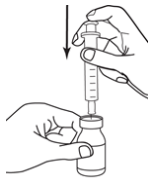
Verwijder de donkerblauwe plastic dop(pen) van de Imreplys-flacon en de dop(pen)/sluitingen van de injectieflacon(s) met water voor injecties. Verwijder niet de stoppen van de injectieflacons. Verwijder niet de zilverkleurige metalen ring rond de bovenkant van de injectieflacon(s). Als u een of meer ampullen gebruikt, maak deze dan schoon met een alcoholdoekje voordat u ze opent. <i>Afbeelding toont de stap voor een Imreplys-injectieflacon.</i> Als ampul(len) met water voor injectie worden gebruikt, maak deze dan schoon met een alcoholdoekje voordat u ze opent. Om een glazen ampul te openen moet het rechtop gehouden worden. Controleer of al het vocht uit de hals van de ampul is gezakt. Zo niet, tik dan voorzichtig op de bovenkant van de ampul tot het vocht naar beneden zakt. Als er een stip op de ampul staat, zorg dan dat deze van u af wijst. Gebruik een gaasje of stuk keukenrol om de bovenkant van de ampul vast te houden en bescherm uw vingers. Houd de ampul in de ene hand en gebruik de andere hand om de hals van de ampul van u af los te breken. Als u een plastic ampul heeft, draai de bovenkant van de ampul dan tot het los laat.	
Maak de stop van elke injectieflacon schoon met een nieuw alcoholdoekje. Laat de injectieflacon vanzelf aan de lucht drogen (niet erop blazen).	

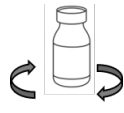
Stap 2. Het water voor injecties opzuigen in een spuit

Herhaal stap 2 en 3 voor elke Imreplys-injectieflacon die nodig is voor uw dosis zoals voorgeschreven door uw arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener. Pak de naald en spuit om het water voor injecties op te zuigen. Er moet een filternaald worden gebruikt als er een glazen ampul wordt gebruikt. Als de naald niet op de spuit is vastgemaakt, maak hem dan vast op de spuit met de naalddop er nog op.	
--	--

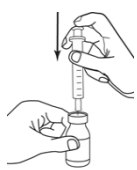
<u>Als een injectieflacon met water voor injecties wordt gebruikt:</u> Trek de dop van de naald er recht af, weg van uw lichaam. Laat de naald niets aanraken. Trek de zuiger van de spuit terug om 1 ml lucht in de spuit te zuigen.	
Steek de naald recht naar beneden in het midden van de rubberen stop op de injectieflacon met water voor injecties. Duw de zuiger van de spuit omlaag om alle lucht uit de spuit in de injectieflacon te drukken. Houd uw vinger op de zuiger zodat de lucht niet terugkomt in de spuit. Houd de naald in de injectieflacon en keer de injectieflacon ondersteboven. Zorg dat de vloeistof de naaldpunt bedekt.	
Houd de injectieflacon ondersteboven. Trek de zuiger van de spuit langzaam terug totdat er 1 ml water voor injecties in de cilinder van de injectiespuit zit. Trek daarna de spuit en naald uit de injectieflacon. Als er luchtbelletjes in de spuit zitten, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuitcilinder totdat de luchtbelletjes omhooggaan naar het uiteinde van de naald. Duw de zuiger voorzichtig omhoog om de luchtbelletjes uit de spuit te drukken. Herhaal deze stappen zo nodig tot u 1 ml water voor injecties zonder luchtbelletjes in de spuit heeft. Trek de spuit met bevestigde naald uit de injectieflacon, gooi de injectieflacon weg en ga naar stap 3. <u>Als een ampul met water voor injecties wordt gebruikt:</u> Trek de dop van de filternaald er recht af, weg van uw lichaam. Laat de naald niets aanraken. Steek de filternaald recht omlaag in de ampul met water voor injecties. Zorg dat de vloeistof de filternaaldpunt bedekt. Trek de zuiger van de spuit langzaam terug totdat er 1 ml water voor injecties in de spuitcilinder zit. Als er luchtbelletjes in de spuit zitten, verwijdert u de spuit met de bevestigde filternaald uit de ampul en richt u hem omhoog. Tik zachtjes met uw vinger tegen de spuitcilinder totdat de luchtbelletjes omhoog gaan naar het uiteinde van de naald. Duw de zuiger voorzichtig omhoog om de luchtbelletjes uit de spuit te drukken. Herhaal deze stappen zo nodig tot u 1 ml water voor injecties zonder luchtbelletjes in de spuit heeft. Verwijder de filternaald van de spuit. Bevestig een nieuwe naald (geen filter nodig) voor de volgende stap. Gooi de ampul weg en ga naar stap 3.	  

Stap 3. Het Imreplys-poeder oplossen in het water voor injecties dat u in stap 2 heeft opgezogen

Steek de naald van de spuit met water voor injecties door het midden van de rubberen stop op de Imreplys-injectieflacon. Druk de zuiger van de spuit langzaam naar beneden totdat al het water voor injecties uit de spuit zich in de Imreplys-injectieflacon bevindt. Trek de spuit en naald volledig uit de injectieflacon met Imreplys en gooi ze weg in de afvalcontainer voor naalden en spuiten.	
Houd de Imreplys-injectieflacon rechtop op een vlak oppervlak. Draai de Imreplys-injectieflacon voorzichtig in een cirkel totdat het poeder helemaal is	

opgelost. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Schud niet met de injectieflacon. Als het poeder is opgelost, moet u de injectieflacon in de koelkast bewaren bij 2 tot 8 °C. Gebruik binnen 24 uur. Bewaren beneden 8 °C. Niet in de vriezer bewaren. Herhaal stap 2 en 3 voor elke Imreplys-injectieflacon die nodig is voor uw dosis zoals voorgeschreven door uw arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener.	
--	---

Stap 4. De Imreplys-oplossing opzuigen in een spuit

Bekijk uw recept om te controleren hoeveel (ml) van de Imreplys-oplossing u onder de huid moet injecteren.	
Plaats de injectieflacon(s) met Imreplys-oplossing op een vlak oppervlak. Als de injectieflacon(s) koud is/zijn, laat deze dan minimaal 30 minuten opwarmen tot kamertemperatuur. Maak de stop(pen) van de Imreplys-injectieflacon(s) schoon met een nieuw alcoholdoekje. Laat het aan de lucht drogen.	
Pak de naald en spuit op om de Imreplys-oplossing op te zuigen. Als de naald niet op de spuit is vastgemaakt, maak hem dan vast op de spuit met de naalddop er nog op. Trek de naalddop er recht af, weg van uw lichaam en naar boven gericht. Laat de naald niets aanraken.	
Houd de injectieflacon(s) met Imreplys-oplossing rechtop op een vlak oppervlak en steek de naald recht naar beneden door het midden van de stop.	
Houd de naald in de injectieflacon en keer de injectieflacon (zo nodig) ondersteboven. Zorg dat de Imreplys-oplossing de naaldpunt bedekt. Trek de zuiger van de spuit langzaam terug om de cilinder van de spuit te vullen tot de juiste hoeveelheid (ml) die overeenkomt met de dosis die op uw recept staat vermeld. Er kunnen meerdere injectieflacons met Imreplys-oplossing nodig zijn.	
Houd de naald in de flacon en controleer de spuit op luchtbelletjes. Als er luchtbelletjes in de spuit zitten, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuitcilinder totdat de luchtbelletjes omhooggaan naar de bovenkant van de spuit. Duw de zuiger voorzichtig in om de luchtbelletjes uit de spuit te drukken. Houd de punt van de naald in de vloeistof en trek de zuiger terug naar het getal op de cilinder van de spuit dat overeenkomt met uw dosis (ml). Herhaal deze stappen zo nodig.	
Controleer opnieuw of u de juiste dosis in de spuit heeft. Het is belangrijk dat u precies de dosis gebruikt die is voorgeschreven door een arts, apotheker, verpleegkundige of andere zorgverlener.	

Verwijder de naald NIET uit de injectieflacon. Leg de injectieflacon op zijn zijkant met de naald nog steeds in de injectieflacon.	
--	--

Stap 5: Een injectieplaats kiezen en klaarmaken

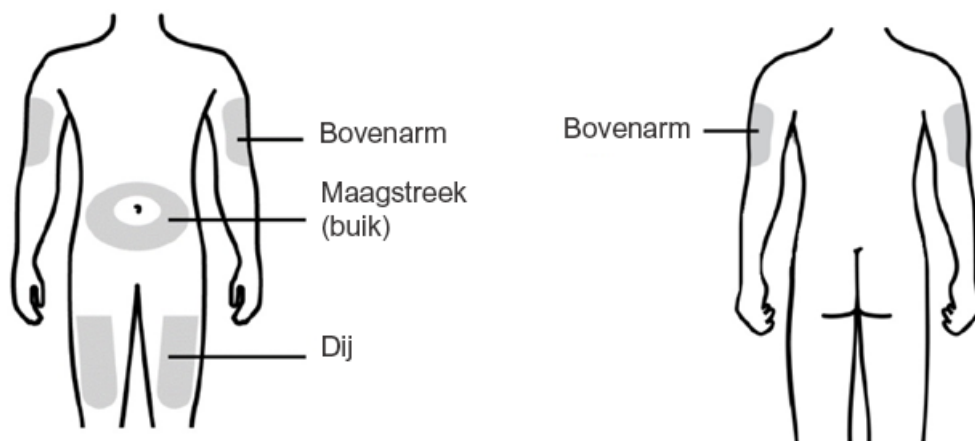
Maak het gebied rond de injectieplaats die u wilt gaan gebruiken schoon met een alcoholdoekje. Laat uw huid opdrogen. Raak dit gebied **niet** meer aan voordat u gaat injecteren.

Gebruik niet dezelfde injectieplaats als die u voor de vorige injectie heeft gebruikt. Injecteer **niet** op plaatsen waar de huid verbrand of beschadigd (met zweren), pijnlijk, gekneusd, rood of hard is. Injecteer niet in gebieden met littekens of striemen.

U kunt een van de volgende plaatsen gebruiken voor een injectie:

- dij
- maagstreek, met uitzondering van een gebied van 5 cm rond uw navel
- buitenkant van de bovenarm (alleen als iemand anders u de injectie geeft)

Bij baby's en kinderen is de dij de beste plek om het middel toe te dienen.



Stap 6: Imreplys-oplossing onder de huid (subcutaan) injecteren

Haal de spuit en naald die uw voorgeschreven dosis Imreplys bevat uit de injectieflacon.	
--	--

Knijp in de injectieplaats met uw duim en wijsvinger. Zorg dat u de injectieplaats zelf niet aanraakt. Houd de huid ingeknepen tijdens het injecteren.

Houd de spuit met uw andere hand vast. Steek de naald snel in de huid onder een hoek van 45 tot 90 graden. Hoe sneller u de naald in de samengeknepen huid steekt, hoe minder last of pijn u ervan heeft.

Druk de zuiger van de spuit langzaam en gelijkmatig in totdat alle Imreplys-oplossing is geïnjecteerd.

Wanneer u klaar bent, trekt u de naald voorzichtig uit uw huid.

Dek de plaats af met een watje of gaasje als er bloed is. Breng zo nodig een stukje huidtape aan op het watje of gaasje. Wrijf niet over de injectieplaats.

Stap 7: Op de juiste manier weggooien

Doe het volgende:

Gooi alle producten op de juiste manier weg, zoals hieronder beschreven.

Na 1 keer gebruiken

- Gooi de spuit met de naald meteen weg in een afvalcontainer voor naalden en spuiten.
- Gooi de gebruikte Imreplys-injectieflacon meteen weg in een geschikte afvalcontainer.
- Zorg dat alle andere materialen in de juiste containers worden weggegooid.

De spuit, de naald, de Imreplys-injectieflacon en het water voor injecties mogen NOOIT opnieuw worden gebruikt.

Als u geen afvalcontainer voor naalden en spuiten heeft, kunt u een huishoudelijke afvalbak gebruiken die prikbestendig is en niet lekt.

Belangrijk: Houd de afvalcontainer voor naalden en spuiten altijd buiten het bereik van kinderen.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.