

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imreplys 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 250 mikrogram sargramostim*.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 250 mikrogram sargramostim.

*Sargramostim er en human granulocyt-makrofagkolonistimulerende vekstfaktor (GM-CSF) produsert i et gjæruttrykkssystem (*S. cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Lyofilisert, hvitt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Imreplys er indisert til behandling av pasienter i alle aldre som er akutt eksponert for myelosuppressive doser av stråling med hematopoietisk subsyndrom av akutt strålesyndrom (H-ARS).

Imreplys skal brukes i samsvar med offisielle anbefalinger om radiologiske/nukleære nødssituasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Imreplys skal igangsettes så snart som mulig hos voksne, ungdommer, barn eller spedbarn som har blitt akutt eksponert for myelosuppressive doser (større enn 2 gray [Gy]) av stråling med mistenkt H-ARS basert på kliniske tegn og symptomer eller bekreftet H-ARS basert på laborietester. Hvis mulig, skal en baseline-blodstatus (CBC) med differensialtelling innhentes.

Hvis mulig, estimer en pasients absorberte strålingsdose (dvs. nivået av strålingseksponering) basert på informasjon fra offentlige helsemyndigheter, biodosimetri hvis tilgjengelig, eller kliniske egenskaper og laboriefunn, slik som lymfocytap-kinetikk.

Behandling skal ikke tilbakeholdes dersom H-ARS mistenkes eller diagnostiseres, selv om den absorberte strålingsdosen er estimert å være lavere enn 2 Gy.
Imreplys skal ikke utsettes dersom en CBC ikke er lett tilgjengelig eller absorbert strålingsdose ikke kan estimeres.

Dosering

Imreplys skal administreres én gang daglig som en subkutan injeksjon, og doseringen skal baseres på kroppsvekt som følger:

- 7 mikrogram/kg hos barn og ungdommer som veier mer enn 40 kg og hos voksne
- 10 mikrogram/kg hos barn og ungdommer som veier 15 kg til 40 kg
- 12 mikrogram/kg hos nyfødte, spedbarn eller barn som veier mindre enn 15 kg

Se *Behandlingsrespons* for veiledning om Imreplys-behandlingsvarighet.

Doseendring

For bivirkninger av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.8), skal dosen med Imreplys reduseres til 50 % eller avbrytes inntil bivirkningen avtar og deretter gjenopptas ved å bruke 50 % av dosen. Andre tiltak for å håndtere bivirkningen skal iverksettes og fortsettes etter behov. Hvis en bivirkning av grad 3 eller 4 vedvarer eller vender tilbake etter dosejustering/-gjenopptakelse, skal Imreplys seponeres permanent.

For bivirkninger av grad 1 eller 2 (se pkt. 4.8), skal sargramostim fortsettes med nøye pasientovervåking og håndtering av bivirkningen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer ≥ 65 år.

Behandlingsrespons

En baseline-CBC med differensialtelling og deretter serielle CBC-er skal innhentes omtrent hver tredje dag (når det er mulig) inntil det absolute nøytrofiltallet (ANC) forblir større enn $1\,000/\text{mm}^3$ i 3 påfølgende CBC-er. Etter den første oppnåelsen av ANC større enn $1\,000/\text{mm}^3$, skal serielle CBC-er innhentes daglig (når det er mulig) for å unngå unødvendig behandling og minimere enhver risiko for leukocytose (se pkt. 4.4). Oppstarten eller fortsettelse av administrering av Imreplys skal ikke utsettes hvis en CBC ikke er tilgjengelig.

Administrering av Imreplys skal fortsette til ANC forblir større enn $1\,000/\text{mm}^3$ i 3 påfølgende CBC-er eller overskrider $10\,000/\text{mm}^3$ etter en strålingsindusert nadir. Hvis CBC-er ikke er tilgjengelige, eller ved fravær av behandlingsrespons, kan Imreplys seponeres etter 23 påfølgende doseringsdager.

Administrasjonsmåte

Imreplys skal injiseres subkutan i abdomen, låret eller overarmen.

Imreplys kan administreres på egen hånd eller av en omsorgsperson.

Imreplys må rekonstitueres i 1 ml vann til injeksjonsvæsker. Instruksjoner for klargjøring og administrering av det rekonstituerte Imreplys-hetteglasset finnes i pakningsvedlegget, pkt. 3, «Hvordan du bruker Imreplys».

4.3 Kontraindikasjoner

Historie med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, overfor humant GM-CSF eller gjæravledede produkter, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Imrepuls kan brukes sammen med annen støttende behandling for å behandle H-ARS.

Gitt at strålingstoksitetsmekanismen starter på eksponeringstidspunktet, skal behandling med Imrepuls starte snarest mulig etter strålingseksponering. Imidlertid har effektstudier av sargramostim ved administrering tidligere enn 24 timer etter eksponering for myelosuppressive strålingsdoser, ikke blitt utført i en dyremodell med store dyr med total kroppsstrålings-indusert H-ARS.

Overfølsomhet og anafylaksi

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, har blitt rapportert med sargramostim. Sargramostimbehandling skal seponeres hos de som har opplevd anafylaksi etter en tidligere dose med sargramostim.

Hemodynamisk ødem, effusjoner og væskeoverbelastning

Ødem, kapillært lekkasjesyndrom og pleura- og/eller perikardeffusjon har blitt rapportert hos pasienter etter administrering av sargramostim ved hematologiske tilstander.

Hos pasienter med preeksisterende pleura- og perikardeffusjoner kan administrering av sargramostim forverre væskeretensjon. Væskeretensjon forbundet med eller forverret av sargramostim har vært reversibelt etter avbrudd eller dosereduksjon av sargramostim med eller uten behandling med diuretika.

Imrepuls skal brukes med forsiktighet hos pasienter med preeksisterende væskeretensjon, lungeinfiltrater eller kongestiv hjertesvikt. Kroppsvekt og hydreringsstatus skal overvåkes nøye under administrering av sargramostim.

Supraventrikulære arytmier

Supraventrikulær arytmi har blitt rapportert i ukontrollerte studier under administrering av sargramostim ved hematologiske tilstander, spesielt hos pasienter med en tidligere historie med hjertearytmi. Disse arytmiene har vært reversible etter seponering av behandling. Imrepuls skal brukes med forsiktighet hos pasienter med preeksisterende hjertesykdom. En lege eller annet helsepersonell skal konsulteres hvis det observeres ny eller forverret arytmi.

Potensiell effekt på maligne celler

Sargramostim er en vekstfaktor som stimulerer normale myeloide forstadier. Muligheten for at sargramostim kan fungere som en vekstfaktor for enhver tumortype, spesielt myeloide maligniteter, kan imidlertid ikke utelukkes. Pasienter med preeksisterende kreft, eller en krefthistorie, skal bli behandlet med Imrepuls snarest mulig etter eksponering for stråling på grunn av den livstruende naturen av eksponeringen, og rådføre seg med en onkolog så snart som praktisk mulig.

Immunogenisitet

I likhet med alle terapeutiske proteiner er det en mulighet for immunogenisitet.

Behandling med sargramostim hos personer som ikke har blitt eksponert for myelosuppressive strålingsdoser, kan indusere nøytraliserende antilegemiddelantistoffer som kan være relatert til varigheten av eksponering for sargramostim.

Risiko for leukocytose

Hvite blodceller (WBC)-tellingar på $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ ble observert hos pasienter som fikk sargramostim ved hematologiske tilstander. Etter seponering av sargramostimbehandling har leukocytose forsvunnet innen 3 til 7 dagar. Hvis WBC-tellingar overstiger $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ hos en hvilken som helst pasient, skal Imreplys seponeres umiddelbart.

Effektbegrensninger

Effekten av sargramostim kan være begrenset hos immunkompromitterte pasienter og de med underliggende tilstander som påvirker benmargsfunksjon. Pasienter med preeksisterende benmargssuppresjon, slik som pasienter med hematologiske maligniteter, autoimmune sykdommer eller de som gjennomgår kjemoterapi/strålingsterapi, kan utvise en suboptimal respons på sargramostim på grunn av reduserte progenitorcellereserver eller svekket hematopoiese. I tillegg er det usikkerhet angående effekten av sargramostim hos personer som eksponeres akutt for høydosestråling som overstiger 7,3 Gy (se pkt. 5.1, ikke-klinisk effekt). Eksponering for høydosestråling kan forårsake irreversibel benmargssvikt, noe som begrenser muligheten for at Imreplys fremmer hematopoietisk bedring.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes begrenset mengde tilgjengelige data om legemiddelinteraksjoner. Pasienter som får både sargramostim og legemidler som induserer leukocytose (f.eks. kortikosteroider, andre kolonistimulerende faktorer, litium), kan ha økt risiko for leukocytose (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Akutt eksponering for myelosuppressive strålingsdoser har i og for seg en toksisk effekt på fertilitet og embryo-/fosterutvikling. Dette skal tas i betraktning ved klinisk vurdering av bruk av Imreplys hos gravide og/eller ammende kvinner.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av sargramostim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Imreplys kan brukes hos gravide kvinner med H-ARS hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Det er ukjent om sargramostim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Amming kan vurderes under behandling med Imreplys, med forbehold om at de nyfødte også kan trenge behandling.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om sargramostim og fertilitet hos mennesker. Studier på kaniner har vist bivirkninger relatert til kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Imreplys har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til sargramostim ble evaluert ved bruk av alle tilgjengelige kilder, inkludert kliniske studier hos voksne og barn på tvers av ulike indikasjoner, studier av friske frivillige deltakere, anmodede og ikke anmodede rapporter og litteraturreporterte hendelser.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige legemiddelreaksjonene (ADR) som forekom under behandling med sargramostim, var følgende:

- alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi
- hemodynamisk ødem, effusjoner og væskeoverbelastning
- supraventrikulære arytmier

De hyppigste ADR-ene observert hos pasienter med hematologisk kreft behandlet med intravenøst administrert sargramostim er følgende: feber (uten infeksjon; opptil 95 %), diaré (opptil 88 %), oppkast (opptil 84 %), hudreaksjoner (opptil 77 %), utslett (opptil 70 %), asteni (opptil 69 %), metabolske laboratorieabnormiteter (opptil 58 %), sykdomsfølelse (opptil 58 %), høy glukose (opptil 49 %), magesmerter (opptil 38 %), vekttap (opptil 37 %), lavt albumin (opptil 36 %), pruritt (opptil 23 %), gastrointestinale blødninger (opptil 27 %), frysninger (opptil 25 %), faryngitt (opptil 23 %), beinsmerter (opptil 21 %), brystmerter (opptil 15 %), hypomagnesemi (opptil 15 %), hematemese (opptil 13 %), artralgi (leddsmerter; opptil 11 %), angst (opptil 11 %), øyeblødninger (opptil 11 %). Hos enkelte forsøkspersoner kan de underliggende sykdommene ha bidratt til forekomsten av disse ADR-ene.

Liste over bivirkninger

ADR-tabellen er basert på 5 kliniske studier av 182 pasienter med hematologiske krefttyper der WBC påvirkes på lignende måte som det som skjer under akutt eksponering for myelosuppressive strålingsdoser. I disse studiene ble sargramostim administrert intravenøst.

Bivirkningene er oppført etter MedDRA-organklasser og frekvenskategorier. Frekvenser er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos voksne og barn med hematologiske krefttyper behandlet med sargramostim intravenøst i kontrollerte kliniske studier

Organklasser (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Angst				
Øyesykdommer	Øyeblødning				
Karsykdommer		Vasodilatasjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Faryngitt				
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter				
	Diaré				
	Gastrointestinal blødning				

Organklasser (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
	Hematemese				
	Oppkast				
Hud- og underhudssykdommer	Pruritt				
	Utslett				
	Hudreaksjoner				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Beinsmerter				
	Artralgi				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni				
	Brystsmerter				
	Frysninger				
	Feber (ingen infeksjon)				
	Sykdomsfølelse				
	Vekttap				
Undersøkelser	Høy glukose				
	Lavt albumin				
	Hypomagnesemi				
	Metabolske funksjonstest-abnormiteter (ikke spesifisert på annen måte)				

Pediatrisk populasjon

Totalt 332 pediatriske forsøkspersoner ble behandlet med sargramostim intravenøst i 15 kliniske studier ved hematologiske tilstander, premature nyfødte og Crohns sykdom, hvorav 5 var kontrollerte, 190 pasienter var 0–1 måned gamle, 6 pasienter var > 1 måned til < 2 år gamle, 1 pasient var < 1 år gammel (ikke spesifisert på annen måte), 86 pasienter var 2 til < 12 år gamle, og 49 pasienter var 12 til < 18 år gamle. Den totale sikkerhetsprofilen var lik den som ble sett hos voksne.

Legemiddelbivirkninger rapportert ved subkutan administrering av sargramostim

Ytterligere ADR-er er observert i kliniske studier hos friske voksne frivillige deltakere og barn med Crohns sykdom, der sargramostim ble administrert subkutan hos flesteparten av pasientene. Fra disse studiene, i tillegg til tabell 1, inkluderer ADR-er reaksjoner på injeksjonsstedet (opptil 91 %), hodepine (opptil 50 %), ryggsmerte (opptil 47 %), kvalme (opptil 23 %), magesmerter (opptil 17 %), dyspné (opptil 12 %) og generelle smerter i kroppen (opptil 13 %).

Anmodede, ikke-anmodede og litteraturreporterte hendelser hos pasienter behandlet med sargramostim (på tvers av ulike administrasjonsveier)

De hyppigste ADR-ene var pyreksi, reaksjon på injeksjonsstedet, dyspné, kvalme, brystsmerter, oppkast, diaré, frysninger, utslett, hypotensjon, magesmerter, febril nøytropeni, sepsis, pneumoni, svimmelhet og synkope.

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi, hemodynamisk ødem, effusjoner og væskeoverbelastning og supraventrikulære arytmier har blitt rapportert med bruken av sargramostim ved forskjellige helsetilstander.

Ingen generelle forskjeller i sikkerhetsprofil er observert mellom spontane rapporter fra voksne og pediatriiske populasjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser på opptil 100 mikrog/kg/dag (4 000 mikrog/m²/dag eller omtrent 16 ganger den anbefalte dosen) ble administrert til 4 pasienter med solide tumorer i en fase 1-ukontrollert studie ved kontinuerlig intravenøs infusjon i 7 til 18 dager. Økninger i WBC opptil 200 000 celler/mm³ ble observert.

Dyspné, sykdomsfølelse, kvalme, feber, utslett, takykardi, luftveissykdom, trombocytopeni, hodepine og frysninger ble rapportert og var reversible etter seponering av sargramostim.

Ved overdosering, seponer Imreplys-behandlingen og overvåk pasienten med henblikk på WBC-økninger og symptomer fra luftveiene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulerende midler, Kolonistimulerende midler,
ATC-kode: L03AA09

Virkningsmekanisme

Sargramostim er en rekombinant human GM-CSF. Bindingen til GM-CSF-reseptorer uttrykt på overflaten av målceller (hematopoietiske progenitorer og modne immunceller) initierer en intracellulær signalkaskade som induserer celleresponsene (dvs. deling, modning, aktivering). GM-CSF er en multilinéær faktor og kan, i tillegg til doseavhengige effekter på den myelomonocytiske linjen, fremme proliferasjon og modning av megakaryocytiske og erytroide progenitorer.

Ikke-klinisk effekt

Effektstudier av sargramostim for H-ARS-indikasjonen kunne ikke gjennomføres hos mennesker fordi gjennomføringen av slike studier strider mot generelt aksepterte prinsipper for medisinsk etikk, og feltstudier etter utilsiktet eller bevisst eksponering for livstruende doser med ioniserende stråling er ikke mulig. 3 tilstrekkelige og godt kontrollerte studier (dvs. randomiserte, blindede, placebokontrollerte) ble derfor utført i en godt karakterisert Rhesus-apermodell med helkroppsbestrålings (TBI)-indusert H-ARS.

Disse studiene ga minimal støttende pleie og etterlignet miljøet med begrensede ressurser etter en radiologisk og/eller nukleær masseulykke. Det ble ikke gitt fullblod, blodprodukter eller individualiserte antibiotika.

I alle studiene ble det i Rhesus-aper administrert 7 mikrog/kg som en daglig subkutan enkeltinjeksjon, noe som er den kliniske anbefalte dosen for voksne som eksponeres for myelosuppressive strålingsdoser (se pkt. 4.2).

Det primære beviset på effekten av sargramostim er oppsummert i tabellene nedenfor.

Tabell 2: Randomisert, blindet, placebokontrollert studie hos Rhesus-ape (studie 1)

Design	Randomisert, blindet, placebokontrollert effektstudie utført på Rhesus-ape
Antall dyr	108 ikke-humane primater (NHP, 54 hanner, 54 hunner). Dyr eksponert for 6,55 Gy (36 hanner:36 hunner) eller 7,13 Gy (18 hanner:18 hunner)
Randomisering	NHP-er randomisert til å motta sargramostim (7 mikrog/kg/dag) eller placebo (vann til injeksjoner). Behandlingen startet 48 ± 1 timer etter TBI og fortsatte daglig til ANC ≥ 1 000 celler/mikrol i 3 konsekutive dager eller ANC ≥ 10 000 celler/mikrol
Stråledose	6,55 og 7,13 Gy
Primærendepunkt	60-dagersoverlevelse etter stråling
Resultater	
Primærendepunktresultater (6,55 Gy TBI)	Sargramostim økte betydelig 60-dagersoverlevelse: 28/36 (77,8 %) overlevde sammenlignet med 15/36 (41,7 %) i kontrollgruppen (p = 0,0018, Fishers eksakte test, ensidig)
Primærendepunktresultater (7,13 Gy TBI)	Sargramostim forbedret 60-dagersoverlevelse: 11/18 (61,1 %) overlevde sammenlignet med 3/18 (16,7 %) i kontrollgruppen (p = 0,0076, Fishers eksakte test, ensidig)
Sekundærendepunktresultater	Sargramostim forbedret restitusjonsrater for leukocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater ved begge stråledoser (6,55 og 7,13 Gy). En reduksjon i forekomst av bakterieinfeksjoner ble også merket.
Gjennomsnittlig varighet av eksponering for Imreplis	17,6 dager (verdiområde 12 til 23) (6,55 Gy-gruppe) 16,8 dager (verdiområde 12 til 23*) (7,13 Gy-gruppe)

Forkortelser: ANC: absolutt nøytrofittall; NHP: ikke-human primat; TBI: total kroppsstråling

*Studierapporttabell 32 lister opp et varighetsverdiområde på 12 til 24, men 1 dag uteble på dag 16 for dyret som fikk behandling på dag 2–25.

Tabell 3: Tid til restitusjon for nøytrofile granulocytter (ANC) og blodplater, og forekomst av infeksjon hos Rhesus-ape (studie 1)

Studie 1	TBI-dose	Sargramostim (n = 36)	Vehikkelkontroll (n = 36)	Statistisk signifikans (log-rank-test)
Tid til restitusjon (dager), median dager (95 % KI)				
ANC ≥ 500/mikrol	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
ANC ≥ 1 000/mikrol		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Antall blodplater ≥ 20 000/mikrol		16 (IE, IE)	18 (18, IE)	p = 0,0008
ANC ≥ 500/mikrol	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
ANC ≥ 1 000/mikrol		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Antall blodplater ≥ 20 000/mikrol		16 (15, 17)	20 (17, IE)	p = 0,0002
Forekomst av infeksjon				
Forekomst % av bakterieinfeksjoner 95 % KI	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Forekomst % av positiv blodhemokultur	6,55 Gy	18 %	45 %	I/R

Forkortelser: ANC: absolutt nøytrofittall; KI: konfidensintervall; IE: ikke estimert

Tabell 4: Randomisert, placebokontrollert effektstudie i Rhesus ape-modellen av TBI-indusert H-ARS (studie 2)

Design	Effektstudie av sargramostim, spesielt sargramostims overlevelsesfordel og forsinkede respons (forventet hematopoietisk restitusjonsrespons), 60 dager etter dødelig TBI ved DD50/60-dosen med minimal støttebehandling (antibiotika og væsker) i Rhesus-ape
Antall dyr	105 NHP-hanner randomisert i 3 grupper (n = 35 per gruppe)
Behandling	Daglig inntil ANC-tall $\geq 1\ 000$ celler/mikrol
Stråledose	6,80 Gy TBI
Primærendepunkt	60-dagersoverlevelse
Resultater	
60-dagersoverlevelse 24-timer 48-timer	Antall av sargramostim-behandlede NHP-er overlevde 17 av 35 (49 %) (p = 0,11, log-rank-test) 21 av 35 (60 %) (p = 0,03, log-rank-test).
60-dagersoverlevelse Kontroll	Antall kontroll-NHP-er overlevde 10 av 34 (29 %)
Gjennomsnittlig varighet av eksponering til Imreplys	18 dager eller til ANC økte til over 1 000 celler/mikrol

Forkortelser: ANC: absolutt nøytrofittall; DD: dødelig dose; NHP: ikke-human primat; TBI: total kroppsstråling

Den adekvate og godt kontrollerte (AWC) effekten og bekreftende ikke-human primat (NHP) AWC-effektstudiene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Randomisert, placebokontrollert effektstudie i Rhesus ape-modellen av TBI-indusert H-ARS (studie 3)

Design	Randomisert, placebokontrollert effektstudie i NHP-modellen av TBI-indusert H-ARS
Antall dyr	308 NHP-er (154 hanner:154 hunner)
Behandling	Daglig med oppstart 48, 72, 96 eller 120 timer etter stråling til ANC returnerte til $\geq 1\ 000$ /mikrol i 3 konsekutive dager. Behandlingen ble stoppet hvis ANC var $\geq 10\ 000$ /mikrol
Stråledose	7,13 Gy TBI
Primært mål	Evaluerer effekten av sargramostim (7 mikrog/kg/dag) kontra placebo når initiert 48, 72, 96 eller 120 timer etter TBI hos NHP-er eksponert for 7,13 Gy TBI
Primærendepunkt	60-dagersoverlevelse
Sekundære mål	Vurdere effekten på hematologiparametere og forekomst av infeksjon
Resultater	
60-dagersoverlevelse 48 timer 72 timer 96 timer 120 timer	Antall NHP-er behandlet med sargramostim som overlevde 30 av 44 (68 %) 33 av 44 (75 %) 30 av 44 (68 %) 37 av 44 (84 %)
60-dagersoverlevelse Kontroll	Antall av kontroll-NHP-er overlevde 38 av 44 (86 %)
Gjennomsnittlig varighet av eksponering til Imreplys	Omtrent 16 dager til ANC $\geq 1\ 000$ celler/mikrol i 3 konsekutive dager eller ANC $\geq 10\ 000$ celler/mikrol

* 60-dagersoverlevelsesresultatene har ikke blitt statistisk kontrollert for multiplisitet. Følgelig er bevisstyrken begrenset, og funnene skal tolkes med forsiktighet.

Forkortelser: ANC: absolutt nøytrofittall; NHP: ikke-human primat; TBI: total kroppsstråling

Immunogenisitet

I likhet med alle terapeutiske proteiner er det en mulighet for immunogenisitet med sargramostim. Hos Rhesus aper utsatt for stråling lavere enn 2 Gy og behandlet med 7 mikrog/kg/dag med sargramostim via subkutan injeksjon i 14 dager, ble ingen antilegemiddelantistoffer observert. Det forventes at effekten av stråling svekker menneskekroppens evne til å utvikle antilegemiddelantistoffer.

Ingen kliniske sikkerhetssignaler har hittil blitt forbundet med antilegemiddel- eller nøytraliserende antilegemiddelantistoffer hos ikke-myelosupprimerte pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imreplys i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av akutt strålesyndrom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens, av vitenskapelige grunner og av etiske grunner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til sargramostim er ikke tilgjengelig for pasienter som utsettes akutt for myelosuppressive strålingsdoser.

Modellering og simulering av farmakokinetiske data for friske voksne mennesker antyder at $C_{\max}$ og arealet under kurven (AUC)-eksponeringer for sargramostim ved en dose på 7 mikrog/kg hos friske voksne forventes å overskride eksponeringene for $C_{\max}$ (97,6 % av pasientene) og AUC (100 % av pasientene) for sargramostim ved samme dose på 7 mikrog/kg hos Rhesus-aper.

Farmakokinetikken til sargramostim hos friske pediatriske pasienter ble estimert ved å skalere den farmakokinetiske modellen for den voksne populasjonen til den pediatriske populasjonen. De modellpredikerte AUC_{0-24} -gjennomsnittsverdiene ved doser av sargramostim på 7, 10 og 12 mikrog/kg hos pediatriske pasienter som veier henholdsvis mer enn 40 kg (~ungdommer), 15 til 40 kg (~unge barn) og 0 til mindre enn 15 kg (~nyfødte til småbarn), tilsvarte AUC-verdier hos voksne etter en dose på 7 mikrog/kg.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data om lyofilisert sargramostim, var gjennomsnittlig $C_{\max}$ etter en subkutan dose på 7 mikrog/kg (tilsvarende en dose på 250 mikrog/m² hos et menneske på 70 kg med en kroppsoverflate på 1,96 m²) 3,03 ng/ml, og gjennomsnittlig AUC_{0-24} var 21,3 ng•t/ml. Sargramostim akkumuleres ikke etter gjentatt subkutan dosering, og stabile tilstandsforhold oppfylles etter en subkutan enkeltdose.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering ble sargramostim påvist i serum tidlig (15 min) og nådde maksimal serumkonsentrasjon mellom 2,5 og 4 t.

En mer enn doseproporsjonal økning i AUC ble observert etter en subkutan enkeltadministrering av sargramostim over doseområdet 2 til 8 mikrog/kg hos friske mannlige forsøkspersoner.

Distribusjon

I en studie ble det administrert 250 mikrog sargramostim hos friske forsøkspersoner via intravenøs infusjon i løpet av 2 timer. Det observerte distribusjonsvolumet (V_z) etter intravenøs administrering var 14 l.

Biotransformasjon

Spesifikke metabolismestudier ble ikke utført, fordi sargramostim er et protein som forventes å brytes ned til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Når sargramostim ble administrert subkutan hos friske voksne frivillige deltakere, hadde det en terminal halveringstid på 1,4 t. Observert total kroppsclearance / subkutan biotilgjengelighet (CL/F) var 23,9 l/t.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

I en toksisitetsstudie med gjentatt dosering ble sargramostim administrert subkutan (s.c.) daglig hos cynomolgusaper ved doser på 20 og 200 mikrog/kg/dag i 30 dager. Det lymfohematopoietiske systemet ble identifisert som det primære målet for toksisitet: en økning i hvite blodceller og blodplater samt infiltrasjon av spleniske inflammatoriske og lymfoide celler ble observert ved ≥ 20 mikrog/kg/dag.

Moderat til moderat alvorlig myeloid hyperplasi i benmargen og mononukleære celleinfiltrater i hjertet og andre organer ble observert ved 200 mikrog/kg/dag ved avlivning, og moderat til moderat alvorlig tymisk atrofi ble observert ved 200 mikrog/kg/dag hos både terminale dyr og rekonvalesensdyr. Alle funnene ble ansett å være relatert til sargramostims farmakologi og er derfor potensielt klinisk relevante. Flesteparten av funnene ble imidlertid observert ved en dose som er omtrent 17 til 29 ganger større enn klinisk eksponering ved de anbefalte menneskelige dosene (7 til 12 mikrog/kg/dag) basert på kroppsvektskalering.

Et lignende toksisitetsmønster, men ved en lavere dose (20 mikrog/kg/dag), ble observert i en 42-dagers toksisitetsstudie med gjentatt dosering der det ble administrert subkutan 20, 63 og 200 mikrog/kg/dag med en sargramostimformel som inneholdt etylendiamintetraeddiksyre (EDTA) hos cynomolgusaper, forskjellig fra Imreplys. I denne studien var den systemiske eksponeringen (AUC) ved 20 mikrog/kg/dag omtrent 2 ganger større enn den kliniske eksponeringen ved de anbefalte menneskelige dosene (7 til 12 mikrog/kg/dag).

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Alle reprotoksitetsstudier ble utført med en sargramostimformel som inneholdt EDTA, forskjellig fra Imreplys.

I studien av fertilitet og tidlig embryoutvikling ble sargramostim administrert subkutant hos kaniner ved doser på 25, 70 og 200 mikrog/kg/dag fra 6 dager før kunstig inseminering og videre gjennom gestasjonsdag (GD) 7. Maternal toksisitet var tydelig ved ≥ 70 mikrog/kg/dag. En reduksjon i implanteringssteder og en økning i preimplanteringstap og reduksjon i levedyktige embryoer ble observert ved 200 mikrog/kg/dag. AUC ved NOAEL-et for kvinnelig reproduksjons- og tidlig embryonisk utvikling-toksitet på 70 mikrog/kg/dag var innledningsvis (i begynnelsen av doseringsperioden) omtrent 7,2 ganger større enn den kliniske eksponeringen ved den anbefalte kliniske dosen for voksne (7 mikrog/kg/dag).

I studien av embryo-foster-utvikling ble doser av sargramostim administrert subkutant hos gravide kaniner i løpet av perioden GD 6 til GD19 eller GD19 til GD28 ved 25, 70 og 200 mikrog/kg/dag.

Maternal toksisitet var tydelig ved ≥ 25 mikrog/kg/dag. En økning i sene resorpsjoner og reduserte fostervekter ble observert ved ≥ 70 mikrog/kg/dag. En økning i spontanaborter og postimplanteringstap, en reduksjon i levedyktige fostre og en redusert gravid livmor og placentavekt var tydelig ved 200 mikrog/kg/dag. Den systemiske eksponeringen (AUC) ved NOAEL-et for embryoføtal toksitet på 25 mikrog/kg/dag var innledningsvis (ved starten av doseringsperioden) omtrent 2,9 ganger større enn den kliniske eksponeringen ved den anbefalte kliniske dosen for voksne (7 mikrog/kg/dag).

I studien av pre- og postnatal utvikling ble det administrert s.c. doser av sargramostim hos kaniner i løpet av GD 6 til GD19, GD19 til fødsel, eller laktasjonsdag (LD)1 til LD14 ved 25, 70 og 200 mikrog/kg/dag. Maternal toksisitet ble observert ved ≥ 25 mikrog/kg/dag. Ved doser ≥ 25 mikrog/kg/dag ble det observert en postnatal reduksjon i avkommets overlevelse når kaniner ble dosert under laktasjon. Den høye dosen på 200 mikrog/kg førte til en redusert vekt på ungen når kaniner ble dosert under laktasjon og fra GD19 til fødsel. Behandling fra GD6–GD19 og GD19–fødsel ved 200 mikrog/kg/dag resulterte i aborter, men etter behandling på GD6–GD19 med 200 mikrog/kg/dag ble det også observert totalt kulltap, tidlige resorpsjoner, redusert antall født og redusert størrelse på levende kull på postnatal dag 0. Det finnes ikke et NOAEL for neonatal toksitet. AUC på 25 mikrog/kg/dag var innledningsvis (ved starten av doseringsperioden) omtrent 2,6 ganger større enn den kliniske eksponeringen ved den anbefalte kliniske dosen for voksne (7 mikrog/kg/dag).

På slutten av doseringsperiodene ble de systemiske eksponeringene redusert på grunn av produksjonen av antisargramostim-antistoffer som var 1 ganger, 0,2 ganger og 0,2 ganger større enn den kliniske eksponeringen i henholdsvis fertilitets og tidlig embryoutvikling-, embryo-foster-utvikling- og pre- og postnatal utviklingstudiene.

Gentoksisitet og karsinogenisitet

Studier for å evaluere det mutagene og karsinogene potensialet til sargramostim har ikke blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)
Sukrose
Trometamol
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Ytterligere informasjon

- Dersom uåpnede hetteglass når temperaturer på opptil 25 °C, er de stabile i opptil 1 år når de beskyttes mot lys
- Dersom uåpnede hetteglass når temperaturer på opptil 40 °C, er de stabile i opptil 1 måned når de beskyttes mot lys
- Skal ikke eksponeres for mer enn 1 Gy ioniserende stråling. Hvis uåpnede hetteglass utsettes for ioniserende stråling på opptil 1 Gy, er de stabile i opptil 2 uker ved temperaturer på opptil 40 °C når de beskyttes mot lys.

Etter rekonstituering

Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker (ikke pakket sammen med Imreplys), har kjemisk og fysisk bruksstabilitet blitt demonstrert i 24 timer ved 2–8 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelse på fem 8 ml (type I klarglass) hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,
Dublin 2, Irland.
D02NT28
Tlf.: +353.1264.1754
E-post: info@partnertx.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1924/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å kunne ytterligere karakterisere effekten og sikkerheten til sargramostim i behandlingen av akutt eksponering for myelosuppressive strålingsdoser med hematopoietisk subsyndrom av akutt strålesyndrom (H-ARS), skal MAH utføre og sende inn resultatene av studie PTX-01-001, en retrospektiv observasjonsstudie for å evaluere effekten av og sikkerheten til sargramostim hos personer som eksponeres for myelosuppressive strålingsdoser etter en hendelse med ioniserende stråling, i henhold til den avtalte protokollen.	Protokollinnsendelse: 30. juni 2025 Forfallsdato: Endelige studieresultater innen 6 måneder etter bruken av legemidlet i en forekomst.
For å kunne sikre tilstrekkelig overvåking av effekten og sikkerheten til sargramostim i behandlingen av akutt eksponering for myelosuppressive strålingsdoser med hematopoietisk subsyndrom av akutt strålesyndrom (H-ARS), skal MAH oppgi årlige oppdateringer om enhver ny informasjon angående sikkerheten og effekten av sargramostim.	Protokollinnsendelse: I/R Forfallsdato: Skal sendes inn som del av den årlige revurderingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imreplys 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
sargramostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mikrog sargramostim
Etter rekonstituering inneholder hver ml 250 mikrog sargramostim.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder mannitol (E421), sukrose og trometamol og saltsyre. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1924/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imreplys 250 mikrog

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imreplys 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske
sargramostim
s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Imreplys 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning sargramostim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imreplys er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imreplys
3. Hvordan du bruker Imreplys
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imreplys
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Imreplys er og hva det brukes mot

Imreplys inneholder virkestoffet sargramostim som ligner på et naturlig protein i kroppen som kalles granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF). GM-CSF hjelper benmargen med å produsere hvite blodceller og blodplateceller, noe som er avgjørende for å bekjempe infeksjoner og tilhele skader. Dette legemidlet brukes til å behandle voksne og barn fra og med fødsel som plutselig eksponeres for store mengder stråling. Denne tilstanden kalles hematopoietisk subsyndrom av akutt strålesyndrom (H-ARS). Stråling kan redusere antall hvite blodceller (noe som øker infeksjonsrisikoen), antall blodplater (noe som fører til blødning) og røde blodceller betraktelig, noe som forårsaker anemi og mulig organskade.

Sargramostim har også vist seg å øke antallet blodceller hos pasienter med visse blodkrefttyper som gjennomgår kjemoterapi, eller etter benmargstransplantasjon. I likhet med kreftpasienter vil personer som har blitt eksponert for stråling og utviklet H-ARS, ha et svekket immunforsvar og redusert antall blodceller.

2. Hva du må vite før du bruker Imreplys

Bruk ikke Imreplys

- dersom du er allergisk overfor sargramostim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert anafylaksi, mot humant GM-CSF (sargramostim) eller andre produkter som er laget av gjær.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell før du bruker Imreplys.

En generalisert allergi er en uvanlig, men alvorlig reaksjon på Imreplys. Dette kan inkludere utslett over hele kroppen, elveblest, pustevansker, rask puls, svetting og svakhetsfølelse. I alvorlige tilfeller kan en generalisert allergi være livstruende. Hvis du tror du har en generalisert allergi mot Imreplys, skal du slutte å ta Imreplys og kontakte lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell umiddelbart.

Eksponering for akutt eller plutselig høydosestråling kan være en livstruende tilstand. Den mulige fordelene med Imreplys i å redusere trusselen mot liv grunnet eksponering for høydosestråling skal vurderes i forhold til mulige risikoer ved å ta legemidlet.

Noen bivirkninger av Imreplys kan også være symptomer på strålingseksponering eller andre behandlinger du har mottatt. Kontakt lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell umiddelbart hvis du opplever følgende etter å ha tatt Imreplys:

- hvis du utvikler feber over 38 °C
- hvis du legger merke til tegn på infeksjon, inkludert frysninger, sår hals eller tetthet (som tett nese)
- hvis du får problemer med å puste, eller hvis du opplever hvesing, besvimelse, omfattende hudutslett eller elveblest, eller hvis du føler at du opplever en allergisk reaksjon
- hvis du opplever plutselig vektøkning eller andre tegn på væskeansamling, som hovne bein eller føtter
- hvis du får brystmerter, ubehag i brystet eller rask eller uregelmessig puls

Hvis du er bekymret for andre bivirkninger eller symptomer du måtte ha, ta kontakt med lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell.

Under behandling med sargramostim skal, der det er mulig, en lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell overvåke blodstatusen din. Imreplys-dosen kan bli justert, eller Imreplys-behandlingen kan bli stoppet, som følge av testingen.

Hvis du har kreft, og spesielt hvis du for tiden behandles for kreft, ta kontakt med kreftlegen så snart som praktisk mulig etter eksponering for stråling, enten du har startet opp med Imreplys eller ikke.

Andre legemidler og Imreplys

Snakk med lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Legen vil vurdere fordelene og risikoen ved å bruke Imreplys for deg og barnet ditt.

Det er ikke kjent om sargramostim vil skade ditt ufødte barn.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har ikke blitt rapportert om påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner ved bruk av Imreplys.

3. Hvordan du bruker Imreplys

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket, sykepleieren eller annet helsepersonell har fortalt deg. Snakk med dem hvis du er usikker.

Administrering av Imreplys skal skje **snarest mulig** etter eksponering for akutte høye strålingsdoser.

Den anbefalte dosen med Imreplys som skal injiseres under huden (subkutan injeksjon), vises nedenfor.

- 7 mikrogram/kg hos barn og ungdommer som veier mer enn 40 kg og hos voksne
- 10 mikrogram/kg hos barn og ungdommer som veier 15 kg til 40 kg
- 12 mikrogram/kg hos nyfødte, spedbarn eller barn som veier mindre enn 15 kg

Lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell vil fortelle deg riktig volum som skal injiseres hos deg eller barnet ditt.

Lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell vil fortelle deg hvor lenge du eller barnet ditt må behandles med Imreplys til blodstatusen har blitt tilstrekkelig forbedret, som fastslått av blodprøver. Hvis det ikke er mulig å ta blodprøver for å fastslå blodstatus, kan Imreplys stoppes etter 23 påfølgende dager med dosering.

Individuell pasientdose (mikrog)	Individuell pasientdose (mikrog) = vekt (kg) × dose i mikrog/kg - Faktisk kroppsvekt ved behandlingsoppstart skal alltid brukes ved beregning av innledende dose. - Del totalt antall mikrog med 250 mikrog/ml for å bestemme antall ml som trengs.
Eksempel for voksen, barn eller ungdom > 40 kg (80 kg kroppsvekt)	Individuell pasientdose (mikrog) = 80 kg × 7 mikrog/kg = 560 mikrog Det vil være behov for 560 mikrog Imreplys, dvs. 2 hele hetteglass med Imreplys og et delvis tredje hetteglass (resterende legemiddel i det tredje hetteglasset skal kastes). 560 mikrog ÷ 250 mikrog/ml = 2,2 ml. Følgelig kan det være nødvendig med en 3 ml sprøyte.
Eksempel for barn eller ungdom 15–40 kg (20 kg kroppsvekt)	Individuell pasientdose (mikrog) = 20 kg × 10 mikrog/kg = 200 mikrog 200 mikrog Imreplys er nødvendig, dvs. 1 delvis hetteglass med Imreplys (resterende legemiddel i hetteglasset skal kastes). 200 mikrog ÷ 250 mikrog/ml = 0,80 ml. Følgelig kan det være nødvendig med en 1 ml sprøyte.
Eksempel for nyfødt, spedbarn eller barn < 15 kg (5 kg kroppsvekt)	Individuell pasientdose (mikrog) = 5 kg × 12 mikrog/kg = 60 mikrog 60 mikrog Imreplys er nødvendig, dvs. 1 delvis hetteglass med Imreplys (resterende legemiddel i hetteglasset skal kastes). 60 mikrog ÷ 250 mikrog/ml = 0,24 ml. Følgelig kan det være nødvendig med en 1 ml sprøyte.
Din dose	Individuell pasientdose (mikrog) = ____ kg × ____ mikrog/kg = ____ mikrog ____ mikrog Imreplys er nødvendig (____ fulle hetteglass, og [1 eller ingen] delvis hetteglass [kast eventuell resterende legemiddel hvis det er behov for et delvis hetteglass]). ____ mikrog ÷ 250 mikrog/ml = ____ ml. Følgelig kan det være nødvendig med en ____ ml sprøyte.

Dersom du injiserer mer Imreplys enn du skal

Kontakt lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell så snart som praktisk mulig. Helsepersonell vil kanskje overvåke deg.

Dersom du har glemt en dose av Imreplys

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen pasienter som tar sargramostim, kan oppleve uønskede bivirkninger, men de fleste er milde til moderate og ikke alvorlige.

Den mest alvorlige bivirkningen er en alvorlig allergisk reaksjon (inkludert anafylaksi). Hvis dette skjer med deg, må du slutte å ta Imreplys og kontakte lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell umiddelbart.

Andre viktige bivirkninger er høy feber (over 38 °C), tegn på en infeksjon (som frysninger, sår hals, tetthet, rennende nese), å ha problemer med å puste eller hvesing, svakhetsfølelse, utvikling av omfattende hudutslett eller elveblest eller andre tegn på en allergisk reaksjon, å ha plutselig vektøkning, hovne ben eller føtter, eller andre tegn på væskeansamling, brystmerter, ubehag i brystet eller rask eller uregelmessig puls. Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, kontakt lege, apotek, sykepleier eller helsepersonell umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter):

Diaré, oppkast, influensafølelse, tretthets- eller svakhetsfølelse, muskelsmerter, unormale blodprøveresultater, hodepine, ryggsmarter, vekttap, magesmerter, blødning i marge-tarmkanalen, beinsmerter, magesmerter, oppkast av blod, leddsmerter, generelle smerter i kroppen, smerter i halsen, anspent følelse eller bekymret, og blødning i øyet.

Du kan også få mild feber (mindre enn 38 °C) omtrent én til fire timer etter en injeksjon, eller du kan få hevelser, rødhet og/eller ubehag der Imreplys injiseres. Huden kan bli rød, smertefull eller hoven. Dette kan være tegn på en reaksjon på injeksjonsstedet. Dette vil vanligvis ikke gjøre at du må slutte å ta sargramostim. Kontakt lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell dersom det oppstår en reaksjon på injeksjonsstedet. Følgende kan gjøres for å forhindre ytterligere reaksjoner på injeksjonsstedet:

- Minst 30 minutter før du planlegger å injisere, fjern hetteglass med Imreplys og vann til injeksjonsvæsker fra kjøleskapet og la dem nå romtemperatur før injeksjon
- Bruk et annet injeksjonssted hver gang du injiserer
- Unngå å gni huden før eller etter injeksjon

Vanlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 personer):

Utvidelse av blodårer.

Hvis du er bekymret for disse eller andre bivirkninger, ta kontakt med lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell dersom du opplever bivirkninger. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Imreplys

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i den originale ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Spesielle forholdsregler:

- Hvis uåpnede hetteglass når temperaturer på opptil 25 °C, er de stabile i opptil 1 år når de beskyttes mot lys.
- Hvis uåpnede hetteglass når temperaturer på opptil 40 °C, er de stabile i opptil 1 måned når de beskyttes mot lys.
- Skal ikke eksponeres for mer enn 1 Gy ioniserende stråling. Hvis uåpnede hetteglass utsettes for ioniserende stråling på opptil 1 Gy, er de stabile i opptil 2 uker ved temperaturer på opptil 40 °C når de beskyttes mot lys.

Hvis du ikke har kjølemuligheter, kan du oppbevare det forseglede produktet i romtemperatur (15 °C–25 °C) i opptil ett år. Forseglede hetteglass med Imreplys som har vært utsatt for temperaturer over 25 °C og ikke mer enn 40 °C, kan oppbevares i én måned.

Etter fortynning med vann til injeksjonsvæsker kan Imreplys-oppløsningen oppbevares i kjøleskapet (2 °C–8 °C) i opptil 24 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imreplys

- Virkestoff er sargramostim. Hvert hetteglass inneholder 250 mikrog sargramostim. Etter rekonstituering inneholder hver 1 ml 250 mikrog sargramostim.
- Andre hjelpestoffer er mannitol (E421), sukrose, trometamol og saltsyre.

Hvordan Imreplys ser ut og innholdet i pakningen

Imreplys pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske) er et hvitt lyofilisert pulver som leveres i en eske som inneholder fem 250 mikrog hetteglass med enkeltdose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Hvordan klargjøre og injisere Imreplys

Imreplys injiseres under huden (subkutan injeksjon). Lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell vil fortelle deg riktig volum (ml) som skal injiseres.

Følg alle instruksjoner som gis av legen, apoteket, sykepleieren eller annet helsepersonell. Du skal ikke endre dosen, og ikke slutte å ta Imreplys med mindre lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell ber deg om å gjøre det.

Imreplys-hetteglass er kun til engangsbruk.

Det kan være nødvendig med flere enn ett hetteglass med Imreplys for hver dose, avhengig av pasientens vekt. For eksempel, hvis vekten til en voksen pasient er 80 kg, vil tre hetteglass med Imreplys være nødvendig, og hvert hetteglass trenger vann til injeksjonsvæsker for å løse opp legemidlet.

Nedenfor er en liste over artikler som **ikke er inkludert** i Imreplys-pakken, men som er avgjørende for riktig administrering:

- Vann til injeksjonsvæsker i hetteglass eller ampulle (dette er en spesiell type vann som er fremstilt spesielt for bruk til klargjøring av legemidler til injeksjoner).
- Sprøyte med målestreker og kanyler til engangsbruk for å *tilsette* vann til injeksjonsvæsker for å løse opp Imreplys i hetteglasset. En filterkanyler skal brukes hvis det brukes en glassampulle med vann til injeksjonsvæsker.
- Engangssprøyte og -kanyler for å *injisere* Imreplys-oppløsningsdosen etter at den er oppløst med vann til injeksjonsvæsker. Vær oppmerksom på at når du velger riktig sprøyte, er det viktig å sikre at størrelsen på sprøyten er tilstrekkelig til å injisere det nødvendige volumet av legemidlet. Typiske sprøytestørrelser (totalt volum) er 2 ml, 3 ml og 5 ml.
- Sritservietter for å rengjøre huden på injeksjonsstedet og for å rengjøre toppene av hetteglasset/-ene og/eller ampullen(e)
- Bomullsdott eller gaskompress
- Selvklebende bandasjestrup
- Avfallsbeholder for kanyler og sprøyter

Omsorgsperson/selvadministrering

Imreplys kan administreres på egen hånd eller av en omsorgsperson.

Utfyllende instruksjoner for klargjøring og administrering av det rekonstituerte Imreplys-hetteglasset finnes i pakningsvedlegget, avsnitt 3, «Hvordan du bruker Imreplys».

Imreplys-hetteglass og artiklene for riktig administrering skal oppbevares utilgjengelig for barn.

Trinn 1: Gjør klart

Vask hendene grundig med såpe og vann. Tørk dem med et rent håndkle.

Kontroller utløpsdatoen på Imreplys-hetteglasset og andre artikler for å sikre at produktet/-ene ikke har gått ut på dato.

For hver dose plasseres Imreplys og vann til injeksjonsvæsker på en ren og godt opplyst overflate, og la dem nå romtemperatur før en injeksjon klargjøres.

- **Ikke** prøv å varme opp produkter ved å bruke en varmekilde som varmt vann eller mikrobølgeovn.
- **Ikke** etterlat Imreplys-hetteglass i direkte lys. Oppbevar hetteglass i boksen til det skal brukes.
- **Ikke** rist Imreplys.

Fjern de(t) mørkeblå plastlokket(ene) fra Imreplys-hetteglasset og lokket(ene)/toppene fra hetteglasset/-ene med vann til injeksjonsvæsker. Ikke fjern hetteglassproppene. Ikke fjern den sølvfargede metallringen rundt toppen(e) av hetteglasset/-ene..

Figuren viser fremgangsmåte for et Imreplys-hetteglass.



Ved bruk av ampulle(r) med vann til injeksjonsvæsker, rengjør med en spritserviett før åpning. For å åpne en glassampulle, skal den holdes i oppreist stilling. Sjekk at all væske er fjernet fra halsen på ampullen. Hvis ikke, knips forsiktig på toppen av ampullen inntil væsken renner ned i den igjen. Hvis det er en prikk på ampullen, sikre at prikken vender bort fra deg. Bruk en bomullsdott eller et tørkepapir for å holde toppen av ampullen, for å beskytte fingrene dine. Hold ampullen i den ene hånden, og bruk den andre hånden til å kneppe av halsen på ampullen bort fra deg. Hvis du bruker en ampulle i plast, vri på toppen av ampullen inntil den er fjernet.

Rengjør hver hetteglasspropp med en ny spritserviett for hvert hetteglass. La hetteglasset lufttørke av seg selv (ikke blås på dem).



Trinn 2. Trekk ut vannet til injeksjonsvæsker inn i en sprøyte

Gjenta trinn 2 og 3 for hvert Imreplys-hetteglass som trengs for din dose som foreskrevet av lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell.

Finn frem kanylen og sprøyten som skal brukes til å trekke ut vannet til injeksjonsvæsker. En filterkanyle skal brukes hvis en glassampulle brukes. Hvis kanylen ikke er festet til sprøyten, fest den på sprøyten med kanylehetten fortsatt på.

Hvis det brukes et hetteglass med vann til injeksjonsvæsker: Trekk kanylehetten rett av og vekk fra kroppen. Ikke la kanylen berøre noe. Trekk sprøytestempelet tilbake for å tilsette 1 ml luft i sprøyten.



Sett kanylen rett ned inn i midten av gummiproppen på hetteglasset med vann til injeksjonsvæsker.

Skyv sprøytestempelet ned for å skyve all luft fra sprøyten inn i hetteglasset. Hold fingeren på stempelet slik at luften ikke kommer inn igjen i sprøyten.

Hold kanylen i hetteglasset, og snu hetteglasset opp ned. Sørg for at væsken dekker kanylespissen.



Hold hetteglasset opp ned, og trekk sprøytestempelet sakte tilbake til 1 ml vann til injeksjonsvæsker er i sprøytesylindren før sprøyten og kanylen fjernes fra hetteglasset. Hvis det er luftbobler i sprøyten, knips forsiktig på sprøytesylindren med fingeren til luftboblene stiger til kanyleenden av sprøyten. Skyv stempelet forsiktig opp for å presse

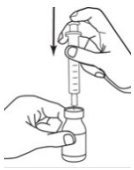
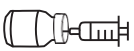
luftboblene ut av sprøyten. Gjenta disse trinnene etter behov til du har 1 ml vann til injeksjonsvæsker i sprøyten uten luftbobler. Fjern sprøyten med påfestet kanyle fra hetteglasset, kast hetteglasset, og gå til trinn 3. <u>Hvis det brukes en ampulle med vann til injeksjonsvæsker:</u> Trekk filterkanyleheten rett av og vekk fra kroppen. Ikke la kanylen berøre noe.	
Sett filterkanylen rett ned i ampullen med vann til injeksjonsvæsker. Sørg for at væsken dekker filterkanylespissen. Trekk sprøytestempelet sakte tilbake til 1 ml vann til injeksjonsvæsker er i sprøytesylinderen. Hvis det er luftbobler i sprøyten, fjerner du sprøyten med påfestet filterkanyle fra ampullen og peker den oppover. Bank forsiktig på sprøytesylinderen med fingeren til luftboblene stiger til kanyleenden av sprøyten. Skyv stempelet forsiktig opp for å presse luftboblene ut av sprøyten. Gjenta disse trinnene etter behov til du har 1 ml vann til injeksjonsvæsker i sprøyten uten luftbobler. Fjern filterkanylen fra sprøyten. Fest ny kanyle (filter ikke nødvendig) for neste trinn. Kast ampullen og gå til trinn 3.	

Trinn 3. Løs opp Imreplys-pulveret med vannet til injeksjonsvæsker du trakk ut i trinn 2.

Sett kanylen inn i sprøyten som inneholder vann til injeksjonsvæsker, gjennom midten av gummiproppen på Imreplys-hetteglassproppen. Skyv sprøytestempelet sakte ned til alt vann til injeksjonsvæsker fra sprøyten er i Imreplys-hetteglasset. Trekk sprøyten og kanylen helt ut av hetteglasset med Imreplys, og kast dem i avfallsbeholderen for kanyler og sprøyter.	
Hold Imreplys-hetteglasset loddrett på et flatt underlag, og vri Imreplys-hetteglasset forsiktig i et sirkelmønster til pulveret er helt oppløst og oppløsningen er klar og fargeløs. Heteglasset skal ikke ristes. Når det er rekonstituert, må det oppbevares i kjøleskap ved 2 til 8 °C og brukes innen 24 timer. Oppbevares ved høyst 8 °C. Skal ikke fryses. Gjenta trinn 2 og 3 for hvert Imreplys-hetteglass som trengs for din dose som foreskrevet av lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell.	

Trinn 4. Trekk Imreplys-oppløsningen inn i en sprøyte

Se gjennom resepten for å bekrefte hvilket volum (ml) av Imreplys-oppløsningen du skal injisere under huden.	
Sett hetteglasset/-ene med Imreplys-oppløsning på et flatt underlag. Hvis hetteglasset/-ene er kalde, skal de varmes opp til romtemperatur i minst 30 minutter. Rengjør Imreplys-hetteglassproppen(e) med en ny spritserviett. La det lufttørke.	
Finn kanylen og sprøyten for å trekke ut Imreplys-oppløsningen. Hvis kanylen ikke er festet til sprøyten, fest den på sprøyten med kanyleheten fortsatt på.	

Trekk kanylehetten loddrett rett av og vekk fra kroppen din, pekende oppover. Ikke la kanylen berøre noe.	
Hold Imreplys-oppløsningshetteglasset/-ene loddrett på et flatt underlag, og sett kanylen rett ned gjennom midten av proppen.	
Hold kanylen i hetteglasset, og snu hetteglasset opp ned (ved behov). Sørg for at Imreplys-oppløsningen dekker kanylespissen. Trekk sprøytestempelet sakte tilbake for å fylle sprøytesylindren til riktig mengde (ml) som samsvarer med dosen som er oppført på resepten din. Flere hetteglass med Imreplys-oppløsning kan være nødvendig.	
Hold kanylen i hetteglasset, og se etter luftbobler i sprøyten. Hvis det er luftbobler i sprøyten, knips forsiktig på sprøytesylindren med fingeren til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Skyv stempelet forsiktig for å presse luftboblene ut av sprøyten. Hold kanylespissen i væsken, og trekk stempelet tilbake til mengden på sprøytesylindren som samsvarer med dosen din (ml). Gjenta disse trinnene etter behov.	
Kontroller igjen for å sikre at du har riktig dose i sprøyten. Det er viktig at du bruker den nøyaktige dosen som er foreskrevet av lege, apotek, sykepleier eller annet helsepersonell. IKKE fjern kanylen fra hetteglasset. Legg hetteglasset ned på siden med kanylen fortsatt i hetteglasset.	

Trinn 5: Velg og klargjør et injeksjonssted

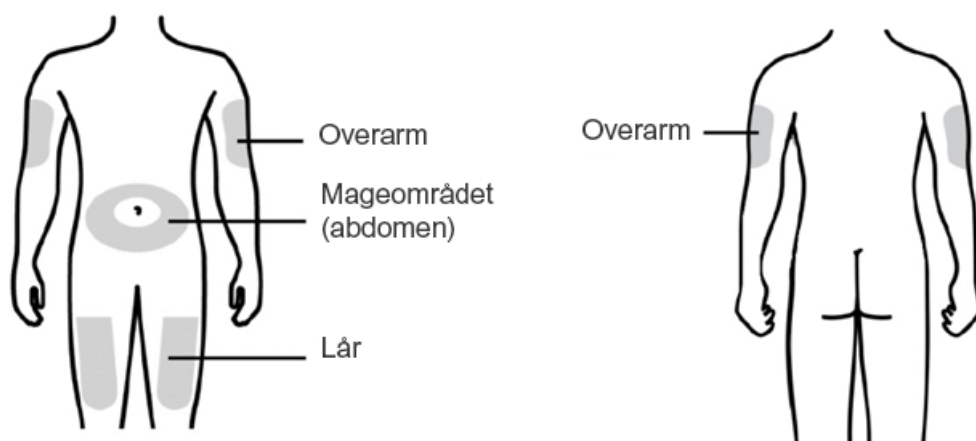
Rengjør området like rundt injeksjonsstedet du planlegger å bruke, med en spritserviett. La huden tørke. **Ikke** berør dette området igjen før injeksjon.

Ikke bruk samme injeksjonssted som du brukte til forrige injeksjon. **Unngå** å injisere på steder der huden er brent eller sprukket (sår), er smertefull, har blåmerke, er rød eller er hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.

Du kan bruke hvilket som helst av følgende steder for en injeksjon:

- Lår
- Mageområde unntatt et område på 5 cm like rundt navlen
- Ytre del av overarmen (bare hvis noen andre gir deg injeksjonen)

Det foretrukne administrasjonsstedet for spedbarn og pediatriske pasienter er låret.



Trinn 6: Injiser Imreplys-oppløsning under huden (subkutant)

Fjern sprøyten og kanylen som inneholder den foreskrevne Imreplys-dosen, fra hetteglasset.

Klyp injeksjonsstedet mellom tommelen og første finger. Vær forsiktig så du ikke berører selve injeksjonsstedet. Hold huden sammenklemt mens du injiserer.

Hold sprøyten med den andre hånden. Sett kanylen inn i huden raskt i en 45–90-graders vinkel. Det vil være mindre ubehag eller smerter jo raskere du fører kanylen inn i den sammenklemt huden.

Bruk sakte og konstant trykk, og skyv sprøytetempet til hele Imreplys-oppløsningen er injisert.

Trekk kanylen forsiktig ut av huden når du er ferdig.

Dekk stedet med en bomullsdott eller gasbind hvis det er blod. Legg om nødvendig en selvklebende bandasjestrip over bomullsdotten eller gasbindet. Ikke gni på injeksjonsstedet.

Trinn 7: Riktig avhending

Gjør følgende:

Kast alt utstyr som beskrevet nedenfor.

Etter én gangs bruk

- Kast umiddelbart sprøyten med kanylen i en avfallsbeholder for kanyler og sprøyter.
- Kast umiddelbart det brukte Imreplys-hetteglasset i en egnet avfallsbeholder.
- Sørg for at alle andre materialer kastes i riktige beholdere.

Sprøyten, kanylen, Imreplys-hetteglasset og vannet til injeksjonsvæsker må ALDRI brukes på nytt.

Hvis du ikke har en avfallsbeholder for kanyler og sprøyter, kan du bruke en husholdningsbeholder som er en stikkbestandig, lekkasjesikker beholder.

Viktig: Oppbevar alltid avfallsbeholderen for kanyler og sprøyter utilgjengelig for barn.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).