

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imreplys 250 microgramas pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 250 mcg de sargramostim*.
Após reconstituição, cada ml contém 250 mcg de sargramostim.

*Sargramostim é um fator de crescimento estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating growth factor*) humano produzido por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de levedura (*S. cerevisiae*).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

Pó liofilizado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imreplys é indicado para o tratamento de doentes de todas as idades expostos de forma aguda a doses mielossupressivas de radiação com Sub-síndrome hematopoiética da Síndrome de Radiação Aguda (H-ARS, *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*).

O Imreplys deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais de emergência radiológica/nuclear.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Imreplys deve ser iniciado o mais rapidamente possível em qualquer adulto, adolescente, criança ou lactente que tenha sido exposto de forma aguda a doses mielossupressivas (superiores a 2 gray [Gy]) de radiação com suspeita de H-ARS com base em sinais e sintomas clínicos ou H-ARS confirmada com base em testes laboratoriais. Se possível, deve ser obtido um hemograma inicial completo (CBC) com diferencial.

Se possível, estimar a dose de radiação absorvida por um doente (ou seja, o nível de exposição à radiação) com base em informações das autoridades de saúde pública, biodosimetria, se disponível, ou características clínicas e resultados laboratoriais, tais como a cinética da depleção de linfócitos.

O tratamento não deve ser suspenso se houver suspeita ou diagnóstico de H-ARS, mesmo que a dose de radiação absorvida seja estimada como inferior a 2 Gy. O Imreplys não deve ser atrasado se não estiver prontamente disponível um hemograma completo ou não for possível estimar a dose de radiação absorvida.

Posologia

Imreplys deve ser administrado uma vez por dia sob a forma de injeção subcutânea e a dosagem baseia-se no peso corporal, da seguinte forma:

- 7 microgramas/kg em crianças e adolescentes com peso superior a 40 kg e em adultos
- 10 microgramas/kg em crianças e adolescentes com peso entre 15 kg e 40 kg
- 12 microgramas/kg em recém-nascidos, bebês ou crianças com peso inferior a 15 kg

Ver *Resposta ao Tratamento* para orientação sobre a duração do tratamento de Imreplys.

Modificação da dose

Para reações adversas de grau 3 ou 4 (ver secção 4.8), a dose de imreplys deve ser reduzida para 50% ou interrompida até que a reação adversa diminua e, em seguida, retomada a 50% da dose. Devem ser instituídas e continuadas, conforme necessário, outras medidas para gerir a reação adversa. Se uma reação adversa de grau 3 ou 4 persistir ou ocorrer de novo após ajuste/reinício da dose, o imreplys deve ser permanentemente descontinuado.

Para reações adversas de grau 1 ou 2 (ver secção 4.8), o sargramostim deve ser continuado com monitorização e gestão atentas da reação adversa.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em idosos com idade ≥ 65 anos.

Resposta ao tratamento

Um hemograma inicial completo com diferencial e depois hemogramas em série devem ser obtidos aproximadamente de três em três dias (quando possível), até que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) se mantenha superior a $1000/\text{mm}^3$ durante 3 hemogramas completos consecutivos. Após a primeira obtenção de CAN superior a $1000/\text{mm}^3$, devem ser realizados hemogramas completos em série diariamente (quando possível) para evitar o tratamento desnecessário e minimizar qualquer risco de leucocitose (ver secção 4.4). O início ou a continuação da administração de Imreplys não devem ser adiados se não estiver disponível um hemograma completo.

A administração de Imreplys deve ser continuada até que a CAN se mantenha superior a $1000/\text{mm}^3$ em 3 hemogramas completos consecutivos ou exceda $10\,000/\text{mm}^3$ após um nadir induzido pela radiação. Se não estiverem disponíveis hemogramas completos ou na ausência de resposta ao tratamento, Imreplys pode ser descontinuado após 23 dias consecutivos de dosagem.

Modo de administração

Imreplys deve ser injetado por via subcutânea no abdómen, na coxa ou na parte superior do braço.

Imreplys pode ser autoadministrado ou administrado por um prestador de cuidados.

Imreplys deve ser reconstituído em 1 ml de água para injetáveis.

As instruções completas para a preparação e administração do frasco para injetáveis de Imreplys reconstituído são fornecidas no folheto informativo, secção 3, “Como utilizar Imreplys”.

4.3 Contraindicações

História de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, ao GM-CSF humano ou a produtos derivados de levedura, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

O Imreplys pode ser utilizado em conjunto com outros cuidados de apoio para tratar a H-ARS.

Dado que o mecanismo de toxicidade da radiação começa no momento da exposição, o tratamento com Imreplys deve começar o mais cedo possível após a exposição à radiação. Contudo, os estudos de eficácia do sargramostim quando administrado antes de 24 horas após a exposição a doses mielossupressivas de radiação num modelo animal de grande dimensão de H-ARS induzida por irradiação corporal total.

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, com sargramostim. O tratamento com sargramostim deve ser descontinuado em doentes que tenham sofrido anafilaxia após uma dose anterior de sargramostim.

Edema hemodinâmico, derrames e sobrecarga de líquidos

Foram notificados edema, síndrome de derrame capilar e derrame pleural e/ou pericárdico em doentes após a administração de sargramostim em doenças hematológicas.

Em doentes com derrames pleurais e pericárdicos preexistentes, a administração de sargramostim pode agravar a retenção de líquidos. A retenção de líquidos associada ou agravada pelo sargramostim foi reversível após a interrupção ou redução da dose de sargramostim com ou sem terapêutica diurética.

Imreplys deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção de líquidos preexistente, infiltrados pulmonares ou insuficiência cardíaca congestiva. O peso corporal e o estado de hidratação devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração de sargramostim.

Arritmias supraventriculares

Foi notificada arritmia supraventricular em estudos não controlados durante a administração de sargramostim em doenças hematológicas, particularmente em doentes com um historial prévio de arritmia cardíaca. Estas arritmias foram reversíveis após a descontinuação do tratamento. Imreplys deve ser usado com precaução em doentes com doença cardíaca preexistente. Deve ser consultado um médico ou outro profissional de saúde se for observada alguma arritmia nova ou agravada.

Potencial efeito em células malignas

Sargramostim é um fator de crescimento que estimula os precursores mielóides normais. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de o sargramostim atuar como um fator de crescimento para qualquer tipo de tumor, em particular para os tumores malignos mielóides. Os doentes com cancro preexistente ou historial de cancro devem ser tratados com Imreplys logo que possível após a exposição à radiação devido à natureza potencialmente fatal da exposição e consultar um oncologista assim que possível.

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade.

O tratamento com sargramostim em pessoas que não foram expostas a doses mielossupressivas de radiação pode induzir anticorpos neutralizantes antimedicação que podem estar relacionados com a duração da exposição ao sargramostim.

Risco de leucocitose

Foram observadas contagens de glóbulos brancos (WBC) $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ em doentes a receber sargramostim para doenças hematológicas. Após a descontinuação do tratamento com sargramostim, a leucocitose foi resolvida no prazo de 3 a 7 dias. Se as contagens de WBC excederem $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ em qualquer doente, o Imreplis deve ser imediatamente descontinuado.

Limitações de eficácia

A eficácia do sargramostim pode ser limitada em doentes imunocomprometidos e em doentes com doenças subjacentes que afetem a função da medula óssea. Os doentes com supressão da medula óssea preexistente, como os que sofrem de doenças hematológicas malignas, doenças autoimunes ou que estão a ser submetidos a quimioterapia/radioterapia, podem apresentar uma resposta subótima ao sargramostim devido a reservas reduzidas de células progenitoras ou a hematopoiese comprometida. Além disso, existe incerteza quanto à eficácia do sargramostim em indivíduos expostos de forma aguda a doses elevadas de radiação superiores a 7,3 Gy (ver secção 5.1, eficácia não clínica). A exposição a doses elevadas de radiação pode causar uma falha irreversível da medula óssea, limitando o potencial benefício do Imreplis na promoção da recuperação hematopoiética.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estão disponíveis dados limitados sobre interações medicamentosas. Os doentes a receber sargramostim e medicamentos que induzem leucocitose (por ex., corticosteroides, outros fatores estimuladores das colónias, lítio) podem ter um risco aumentado de leucocitose (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A exposição aguda a doses mielossupressivas de radiação tem, por si só, um efeito tóxico na fertilidade e no desenvolvimento embrionário/fetal. Isto deve ser considerado na avaliação clínica da utilização de Imreplis em mulheres grávidas e/ou lactantes.

Gravidez

Não existem dados nem existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de sargramostim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Imreplis pode ser utilizado em mulheres grávidas com H-ARS se clinicamente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se sargramostim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança em amamentação.

A amamentação pode ser considerada durante o tratamento com Imreplis, tendo em conta que os recém-nascidos também podem necessitar de tratamento.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre sargramostim e a fertilidade humana. Estudos em coelhos revelaram efeitos adversos na fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Imreplys sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do sargramostim foi avaliada utilizando todas as fontes disponíveis, incluindo estudos clínicos em adultos e crianças em várias indicações, estudos em voluntários humanos saudáveis e relatórios solicitados e não solicitados, e eventos relatados na literatura.

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAM) mais graves que ocorreram durante o tratamento com sargramostim foram:

- Reações de hipersensibilidade graves incluindo anafilaxia
- Edema hemodinâmico, derrames e sobrecarga de líquidos
- Arritmias supraventriculares

As RAM mais frequentes observadas em doentes com cancro hematológico tratados com sargramostim administrado por via intravenosa são febre (sem infecção; até 95%), diarreia (até 88%), vômitos (até 84%), reações cutâneas (até 77%), erupção cutânea (até 70%), astenia (até 69%), anomalias laboratoriais metabólicas (até 58%), mal-estar (até 58%), glicose elevada (até 49%), dor abdominal (até 38%), perda de peso (até 37%), albumina baixa (até 36%), prurido (até 23%), hemorragia gastrointestinal (até 27%), calafrios (até 25%), faringite (até 23%), dor óssea (até 21%), dor torácica (até 15%), hipomagnesemia (até 15%), hematêmese (até 13%), artralgia (dor nas articulações; até 11%), ansiedade (até 11%), hemorragia ocular (até 11%). Em alguns casos, as doenças subjacentes podem ter contribuído para a ocorrência destas RAM.

Tabela de reações adversas

A tabela de RAM tabulada baseia-se em 5 estudos clínicos em 182 doentes com cancros hematológicos, em que os leucócitos são afetados de forma semelhante ao que ocorre durante a exposição aguda a doses mielossupressivas de radiação. Nestes estudos, sargramostim foi administrado por via intravenosa.

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas notificadas em adultos e crianças com cancros hematológicos tratados com sargramostim intravenoso em estudos clínicos controlados

Classes de sistema de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
Doenças do sistema nervoso	Ansiedade				
Afeções oculares	Hemorragia ocular				
Vasculopatias		Vasodilatação			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Faringite				
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal				
	Diarreia				

Classes de sistema de órgãos (MedDRA)	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
	Hemorragia gastrointestinal				
	Hematemese				
	Vômitos				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido				
	Erupção cutânea				
	Reações cutâneas				
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor óssea				
	Artralgia				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia				
	Dor torácica				
	Arrepios				
	Febre (sem infecção)				
	Mal-estar geral				
	Perda de peso				
Exames complementares de diagnóstico	Glicose elevada				
	Albumina baixa				
	Hipomagnesemia				
	Anomalias nas provas de função metabólica NOS				

População pediátrica

Um total de 332 participantes pediátricos foram tratados com sargramostim intravenoso em 15 estudos clínicos em doenças hematológicas, recém-nascidos prematuros e doença de Crohn, dos quais 5 foram controlados, 190 doentes tinham 0-1 mês de idade, 6 doentes tinham >1 mês a <2 anos de idade, 1 doente tinha <1 ano de idade (não especificado de outra forma), 86 doentes tinham 2 a <12 anos de idade e 49 doentes tinham 12 a <18 anos de idade. O perfil de segurança global foi semelhante ao observado nos adultos.

Reações adversas medicamentosas notificadas com a administração subcutânea de sargramostim

Observaram-se RAM adicionais em estudos clínicos em voluntários saudáveis adultos e em crianças com doença de Crohn, onde a maioria dos doentes recebeu sargramostim por via subcutânea. Destes estudos, para além da Tabela 1, as RAM incluem reações no local da injeção (até 91%), dores de cabeça (até 50%), dores nas costas (até 47%), náuseas (até 23%), cólicas abdominais (até 17%), dispneia (até 12%) e dor corporal geral (até 13%).

Eventos solicitados, não solicitados e comunicados pela literatura em doentes tratados com sargramostim (em várias vias de administração)

As RAM mais frequentes foram pirexia, reação no local da injeção, dispneia, náuseas, dor torácica, vômitos, diarreia, arrepios, erupção cutânea, hipotensão, dor abdominal, neutropenia febril, sépsis, pneumonia, tonturas e síncope.

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, edema hemodinâmico, derrames e sobrecarga de líquidos, bem como arritmias supraventriculares, com a utilização de sargramostim em várias condições de saúde.

Não foram observadas diferenças globais no perfil de segurança entre notificações de populações adultas e pediátricas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses até 100 mcg/kg/dia (4000 mcg/m²/dia ou cerca de 16 vezes a dose recomendada) a 4 doentes com tumores sólidos num estudo de Fase 1 não controlado por perfusão intravenosa contínua durante 7 a 18 dias. Foram observados aumentos de WBC até 200 000 células/mm³. Foram notificados dispneia, mal-estar, náuseas, febre, erupção cutânea, taquicardia, perturbações respiratórias, trombocitopenia, dores de cabeça e arrepios, que foram reversíveis após a descontinuação do sargramostim.

Em caso de sobredosagem, interromper a terapêutica com Imreplys e monitorizar o doente quanto ao aumento de leucócitos e sintomas respiratórios.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, fatores estimuladores de colónias, Código ATC: L03AA09

Mecanismo de ação

Sargramostim é um GM-CSF humano recombinante. A ligação aos recetores GM-CSF expressa na superfície das células-alvo (progenitoras hematopoiéticas e células imunitárias maduras), inicia uma cascata de sinalização intracelular que induz as respostas celulares (ou seja, divisão, maturação, ativação). O GM-CSF é um fator de multilinhagem e, para além dos efeitos dose-dependentes na linhagem mielomonocítica, pode promover a proliferação e a maturação de progenitores megacariocíticos e eritroides.

Eficácia não clínica

Não foi possível realizar estudos de eficácia do sargramostim para a indicação H-ARS em seres humanos, porque a realização de tais estudos é contrária aos princípios de ética médica geralmente aceites e porque os estudos de campo após exposição accidental ou deliberada a doses de radiação ionizante que põem em risco a vida não são viáveis. Por conseguinte, foram realizados 3 estudos adequados e bem controlados (ou seja, aleatórios, com ocultação e controlados por placebo) num modelo de macaco Rhesus bem caracterizado da H-ARS induzida por irradiação corporal total (ICT).

Estes estudos forneceram cuidados de apoio mínimos, imitando o ambiente de recursos limitados após um incidente radiológico e/ou nuclear com vítimas em massa. Não foi fornecido sangue total, produtos sanguíneos ou antibióticos individualizados.

Em todos os estudos, os macacos Rhesus foram administrados com 7 mcg/kg numa injeção subcutânea única diária, que é a dose clínica recomendada para adultos expostos a doses mielossupressivas de radiação (ver secção 4.2).

A principal evidência da eficácia de sargramostim está resumida nas Tabelas abaixo.

Tabela 2: Estudo aleatorizado, em ocultação, controlado por placebo em macacos Rhesus (Estudo 1)

Desenho	Estudo de eficácia aleatorizado, em ocultação, controlado por placebo, realizado em macacos Rhesus
Número de animais	108 primatas não humanos (PNH, 54 machos, 54 fêmeas). Animais expostos a 6,55 Gy (36 machos:36 fêmeas) ou 7,13 Gy (18 machos:18 fêmeas)
Aleatorização	PNH aleatorizados para receber sargramostim (7 mcg/kg/dia) ou placebo (água para injetáveis). O tratamento começou 48 ± 1 horas pós-ICT e continuou diariamente até $CAN \geq 1000$ células/ μ l durante 3 dias consecutivos ou $CAN \geq 10\ 000$ células/ μ l
Dose de radiação	6,55 e 7,13 Gy
Parâmetro de avaliação primário	Sobrevida aos 60 dias após radiação
Resultados	
Resultados do parâmetro de avaliação primário (6,55 Gy ICT)	Sargramostim aumentou significativamente a sobrevida aos 60 dias: 28/36 (77,8%) sobreviveram em comparação com 15/36 (41,7%) no grupo de controlo ($p=0,0018$, Fisher exato unilateral)
Resultados do parâmetro de avaliação primário (7,13 Gy ICT)	Sargramostim melhorou a sobrevida aos 60 dias: 11/18 (61,1%) sobreviveram em comparação com 3/18 (16,7%) no grupo de controlo ($p=0,0076$, exato de Fisher unilateral)
Resultados do parâmetro de avaliação secundário	Sargramostim melhorou as taxas de recuperação de leucócitos, neutrófilos e plaquetas em ambas as doses de radiação (6,55 e 7,13 Gy). Foi também observada uma redução na incidência de infeções bacterianas
Duração média da exposição ao Imreplys	17,6 dias (intervalo de 12 a 23) [grupo de 6,55 Gy] 16,8 dias (intervalo de 12 a 23*) [grupo de 7,13 Gy]

Abreviaturas: CAN: contagem absoluta de neutrófilos; PNH: primata não humano; ICT: irradiação corporal total

*A Tabela 32 do relatório do estudo indica que o intervalo de duração é de 12 a 24, no entanto, faltou 1 dia no dia 16 para o animal que recebeu tratamento nos dias 2-25.

Tabela 3: Tempo até à recuperação para neutrófilos (CAN) e plaquetas, e incidência de infeção em macacos Rhesus (Estudo 1)

Estudo 1	Dose ICT	Sargramostim (N = 36)	Controlo do veículo (N = 36)	Significado estatístico (teste de log-rank)
Tempo até recuperação (dias), mediana de dias (IC de 95%)				
CAN ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p<0,0001
CAN ≥1000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p<0,0001
Contagem de plaquetas ≥20 000/μl		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p=0,0008
CAN ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p=0,2076
CAN ≥1000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p=0,0206
Contagem de plaquetas ≥20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p=0,0002
Incidência de infeção				
Incidência % de hemocultura positiva (IC de 95%)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p<0,0001
% de incidência de infecção bacteriana	6,55 Gy	18%	45%	NA

Abreviaturas: CAN: contagem absoluta de neutrófilos; IC: intervalo de confiança; NE: não estimado

Tabela 4: Estudo de eficácia aleatorizado, controlado por placebo, no modelo de macacos Rhesus de H-ARS induzido por ICT (Estudo 2)

Desenho	Estudo de eficácia, especificamente o benefício de sobrevida e resposta retardada (possível resposta de recuperação hematopoiética) do sargramostim 60 dias após ICT letal na dose de LD _{50/60} com cuidados de apoio mínimos (antibióticos e fluidos) no macaco Rhesus
Número de animais	105 PNH machos divididos aleatoriamente em 3 grupos (n=35 por grupo)
Tratamento	Diariamente até contagem de CAN ≥ 1000 células/ μ l
Dose de radiação	6,80 Gy ICT
Parâmetro de avaliação primário	Sobrevida aos 60 dias
Resultados	
Sobrevida aos 60 dias grupo de 24 horas grupo de 48 horas	Número dos PNH tratados com sargramostim que sobreviveram 17 de 35 (49%) (p=0,11, teste log-rank) 21 de 35 (60%) (p=0,03, teste log-rank)
Sobrevida aos 60 dias (controle)	Número de PNH de controle que sobreviveram 10 de 34 (29%)
Duração média da exposição ao Imreplys	18 dias ou até a CAN aumentar acima de 1000 células/ μ l

Abreviaturas: CAN: contagem absoluta de neutrófilos; LD: dose letal (*lethal dose*); PNH: primata não humano; ICT: irradiação corporal total

Os estudos de eficácia adequados e bem controlados (AWC, *adequate and well-controlled*) e os estudos confirmatórios de eficácia AWC em primatas não humanos (PNH) estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Estudo de eficácia aleatorizado, controlado por placebo, no modelo de macacos Rhesus da H-ARS induzida por ICT (Estudo 3)

Desenho	Estudo de eficácia aleatorizado, controlado por placebo, no modelo de PNH de H-ARS induzida por ICT
Número de animais	308 PNH (154 machos:154 fêmeas)
Tratamento	Início diário de 48, 72, 96 ou 120 horas pós-irradiação até a CAN voltar a $\geq 1000/\mu$ l durante 3 dias consecutivos. O tratamento foi interrompido se a CAN foi $\geq 10\ 000/\mu$ l
Dose de radiação	7,13 Gy ICT
Objetivo primário	Avaliar a eficácia do sargramostim (7 mcg/kg/dia) versus placebo quando iniciado 48, 72, 96 ou 120 horas após ICT em PNH expostos a ICT de 7,13 Gy
Parâmetro de avaliação primário	Sobrevida aos 60 dias
Objetivos secundários	Avaliar a eficácia nos parâmetros hematológicos e incidência de infecção
Resultados	
Sobrevida aos 60 dias 48 horas 72 horas 96 horas 120 horas	Número de PNH tratados com sargramostim que sobreviveram 30 de 44 (68%) 33 de 44 (75%) 30 de 44 (68%) 37 de 44 (84%)
Sobrevida aos 60 dias Controle	Número de PNH de controle que sobreviveram 38 de 44 (86%)
Duração média da exposição ao Imreplys	Aproximadamente 16 dias até CAN ≥ 1000 células/ μ L durante 3 dias consecutivos ou CAN $\geq 10\ 000$ células/ μ l

* Os resultados de sobrevivência aos 60 dias não foram estatisticamente controlados para multiplicidade. Como resultado, a força da evidência é limitada e os resultados devem ser interpretados com precaução.
Abreviaturas: CAN: contagem absoluta de neutrófilos; PNH: primata não humano; ICT: irradiação corporal total

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade com sargramostim.

Em macacos Rhesus expostos a radiação inferior a 2 Gy e tratados com 7 mcg/kg/dia de sargramostim por injeção subcutânea durante 14 dias, não foram observados anticorpos antimedicação. Espera-se que o efeito da radiação prejudique a capacidade do corpo humano de desenvolver anticorpos antimedicação.

Até à data, não foram associados sinais clínicos de segurança a anticorpos antimedicação ou anticorpos neutralizantes antimedicação em doentes não mielossuprimidos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Imreplys em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento da síndrome de radiação aguda (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença, por razões científicas e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do sargramostim não está disponível em doentes expostos de forma aguda a doses mielossupressivas de radiação.

A modelação e simulação dos dados farmacocinéticos em humanos saudáveis adultos indicam que se espera que as exposições ao sargramostim C_{max} e área sob a curva (AUC) na dose de 7 mcg/kg em adultos saudáveis excedam as exposições C_{max} (97,6% dos doentes) e AUC (100% dos doentes) do sargramostim na mesma dose de 7 mcg/kg em macacos Rhesus.

A farmacocinética do sargramostim em doentes pediátricos saudáveis foi calculada através do escalonamento do modelo farmacocinético da população adulta para a população pediátrica. Os valores médios de AUC_{0-24} previstos pelo modelo para as doses de 7, 10 e 12 mcg/kg de sargramostim em doentes pediátricos com peso superior a 40 kg (~adolescentes), 15 a 40 kg (~crianças jovens) e 0 a menos de 15 kg (~recém-nascidos a crianças pequenas), respetivamente, foram semelhantes aos valores de AUC em adultos após uma dose de 7 mcg/kg.

Com base numa análise farmacocinética populacional dos dados de sargramostim liofilizado, a C_{max} média após uma dose subcutânea de 7 mcg/kg (equivalente a uma dose de 250 mcg/m² num ser humano de 70 kg com uma área de superfície corporal de 1,96 m²) foi de 3,03 ng/ml e a AUC_{0-24} média foi de 21,3 ng•h/ml. Não há acumulação de sargramostim após doses subcutâneas repetidas e as condições de estado estacionário são atingidas após uma dose subcutânea única.

Absorção

Após administração subcutânea, o sargramostim foi detetado precocemente no soro (15 min) e atingiu concentrações séricas máximas entre 2,5 e 4 h.

Foi observado um aumento mais do que proporcional à dose na AUC após uma administração subcutânea única de sargramostim no intervalo de dose de 2 a 8 mcg/kg em participantes saudáveis do sexo masculino.

Distribuição

Num estudo, foram administrados 250 mcg de sargramostim a indivíduos saudáveis por perfusão intravenosa ao longo de 2 horas. O volume de distribuição observado (V_z) após administração intravenosa foi de 14 l.

Biotransformação

Não foram realizados estudos específicos de metabolismo, uma vez que o sargramostim é uma proteína e espera-se que se degrade em pequenos péptidos e aminoácidos individuais.

Eliminação

Quando o sargramostim foi administrado por via subcutânea a voluntários adultos saudáveis, teve uma semivida de eliminação terminal de 1,4 h. A depuração corporal total observada/biodisponibilidade subcutânea (CL/F) foi de 23,9 l/h.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

Num estudo de toxicidade de dose repetida, o sargramostim foi administrado diariamente por via subcutânea a macacos cinomolgos em doses de 20 e 200 mcg/kg/dia durante 30 dias. O sistema linfohematopoiético foi identificado como o principal alvo da toxicidade: foi observado um aumento dos glóbulos brancos e das plaquetas, bem como uma infiltração de células inflamatórias e linfóides esplênicas a ≥ 20 mcg/kg/dia. Foi observada hiperplasia mieloide moderada a moderadamente grave da medula óssea e infiltrados de células mononucleares no coração e em outros órgãos a 200 mcg/kg/dia no sacrifício terminal, e foi observada atrofia tímica moderada a moderadamente grave a 200 mcg/kg/dia em animais terminais e de recuperação. Todos os resultados foram considerados relacionados com a farmacologia do sargramostim e, por conseguinte, são potencialmente relevantes do ponto de vista clínico; contudo, a maioria dos resultados foi observada numa dose que é aproximadamente 17 a 29 vezes superior à exposição clínica nas doses humanas recomendadas (7 a 12 mcg/kg/dia) com base no escalonamento do peso corporal.

Foi observado um padrão semelhante de toxicidade, mas numa dose inferior (20 mcg/kg/dia) num estudo de toxicidade de dose repetida de 42 dias, no qual macacos-cinomolgos receberam, subcutaneamente, 20, 63 e 200 mcg/kg/dia com uma formulação de sargramostim contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), diferente de Imreplys. Neste estudo, a exposição sistémica (AUC) a 20 mcg/kg/dia foi aproximadamente 2 vezes superior à exposição clínica nas doses humanas recomendadas (7 a 12 mcg/kg/dia).

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Todos os estudos de reprotoxicidade foram efetuados com uma formulação de sargramostim contendo EDTA diferente de Imreplys.

No estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, o sargramostim foi administrado subcutaneamente a coelhas em doses de 25, 70 e 200 mcg/kg/dia a partir de 6 dias antes da inseminação artificial e continuando até ao dia de gestação (DG) 7. A toxicidade materna foi evidente a ≥ 70 mcg/kg/dia. Foi observada uma diminuição nos locais de implantação e um aumento na perda pré-implantação e redução nos embriões viáveis a 200 mcg/kg/dia. A AUC no nível sem efeitos

adversos observados (NOAEL, no-observed-adverse-effect-level) para a toxicidade na reprodução feminina e no desenvolvimento embrionário precoce de 70 mcg/kg/dia foi inicialmente (no início do período de dosagem) aproximadamente 7,2 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada para adultos (7 mcg/kg/dia).

No estudo de desenvolvimento embrio-fetal, foram administrada subcutaneamente a coelhas prenhas doses SC de sargramostim durante o período do DG6 ao DG19 ou DG19 a DG28 a 25, 70 e 200 mcg/kg/dia. A toxicidade materna foi evidente a ≥ 25 mcg/kg/dia. Foi observado um aumento de reabsorções tardias e pesos fetais reduzidos a ≥ 70 mcg/kg/dia. Um aumento nos abortos espontâneos e perda pós-implantação, uma redução nos fetos viáveis e uma redução do peso uterino e placentário a 200 mcg/kg/dia. A exposição sistêmica (AUC) ao NOAEL para toxicidade embrio-fetal de 25 mcg/kg/dia foi inicialmente (no início do período de dosagem) aproximadamente 2,9 vezes a exposição clínica à dose clínica recomendada para adultos (7 mcg/kg/dia).

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal foram administradas a coelhos doses SC de sargramostim durante DG6 a DG19, DG19 até ao parto ou dia de lactação (DL)1 a DL14 a 25, 70 e 200 mcg/kg/dia. Foi observada toxicidade materna a ≥ 25 mcg/kg/dia. Em doses ≥ 25 mcg/kg/dia, observou-se uma redução na sobrevivência pós-natal da ninhada quando os coelhos receberam a dose durante a lactação. A dose elevada de 200 mcg/kg causou uma diminuição do peso corporal das crias quando as coelhas receberam a dose durante a lactação e do DG19 até ao parto. O tratamento do DG6-DG19 e do DG19-parto com 200 mcg/kg/dia resultou em abortos, enquanto que após o tratamento do DG6-DG19 com 200 mcg/kg/dia foram também observadas perdas totais de ninhada, reabsorções precoces, número reduzido de crias nascidas e tamanho reduzido da ninhada viva no dia pós-natal 0. Não existe NOAEL para toxicidade neonatal. A AUC da dose de 25 mcg/kg/dia foi inicialmente (no início do período de dosagem) aproximadamente 2,6 vezes superior à exposição clínica na dose clínica recomendada para adultos (7 mcg/kg/dia).

No final dos períodos de dosagem, as exposições sistêmicas diminuíram devido à produção de anticorpos anti-sargramostim atingindo 1 vez, 0,2 vezes e 0,2 vezes a exposição clínica nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal, de desenvolvimento pré e pós-natal, respetivamente.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico do sargramostim.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Sacarose
Trometamol
Ácido clorídrico (para ajustamento do pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto
4 anos

Informações adicionais:

- Se os frascos para injetáveis não abertos atingirem temperaturas até 25 °C, permanecem estáveis até 1 ano quando protegidos da luz.
- Se os frascos para injetáveis não abertos atingirem temperaturas até 40 °C, permanecem estáveis até 1 mês quando protegidos da luz.
- Não expor a mais de 1 Gy de radiação ionizante. Se os frascos para injetáveis não abertos forem expostos até 1 Gy de radiação ionizante, permanecem estáveis até 2 semanas a temperaturas até 40 °C quando protegidos da luz.

Após reconstituição

Quando protegidos da luz, os frascos para injetáveis não abertos mantêm-se estáveis durante 4 anos quando refrigerados (2 °C – 8 °C).

Após reconstituição com água para injetáveis (não embalada concomitantemente com Imreplis), foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 24 horas a 2 °C – 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tamanho da embalagem de cinco frascos para injetáveis de 8 ml (vidro transparente de Tipo I).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1924/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para caracterizar melhor a eficácia e a segurança do sargramostim no tratamento da exposição aguda a doses mielossupressoras de radiação com o Sub-síndrome hematopoiética da Síndrome de Radiação Aguda (H-ARS), o Titular da AIM realizará e apresentará os resultados do estudo PTX-01-001, um estudo de eficácia e segurança pós-autorização não intervencional: PTX-01-001 Um estudo observacional retrospectivo para avaliar a eficácia e segurança do sargramostim em indivíduos expostos a doses mielossupressivas de radiação após um evento de radiação ionizante segundo um protocolo acordado..	Apresentação do protocolo: 30 de junho de 2025 Prazo: resultados finais do estudo no prazo de 6 meses após a utilização do produto num incidente.
Para garantir uma monitorização adequada da segurança e da eficácia do sargramostim no tratamento da exposição aguda a doses mielossupressoras de radiação com o Sub-síndrome hematopoiética da Síndrome de Radiação Aguda (H-ARS), o titular da AIM fornecerá actualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e à eficácia do sargramostim.	Apresentação do protocolo: NA Data prevista: a apresentar no âmbito da reavaliação anual

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imreplys 250 microgramas pó para solução injetável
sargramostim

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém sargramostim 250 mcg
Após reconstituição, cada ml contém 250 mcg de sargramostim.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém manitol (E421), sacarose, trometamol e ácido clorídrico. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
5 frascos para injetáveis

5. MÉTODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar.
Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1924/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imreplica 250 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Imreplys 250 microgramas pó para uso injetável
sargramostim
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Imreplys 250 microgramas pó para solução injetável sargramostim

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Imreplys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Imreplys
3. Como utilizar Imreplys
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Imreplys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Imreplys e para que é utilizado

O Imreplys contém a substância ativa sargramostim, que é semelhante a uma proteína natural do organismo denominada fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). O GM-CSF ajuda a medula óssea a produzir glóbulos brancos e plaquetas, que são cruciais para combater infeções e curar lesões. Este medicamento é utilizado para tratar adultos e crianças desde o nascimento subitamente expostos a elevadas quantidades de radiação. Esta condição é designada por: Sub-síndrome hematopoiética da Síndrome de Radiação Aguda (H-ARS, *Haematopoietic Sub-syndrome of Acute Radiation Syndrome*). A radiação pode reduzir gravemente o número de glóbulos brancos (aumentando o risco de infeção), o número de plaquetas (provocando hemorragias) e o número de glóbulos vermelhos, causando anemia e potenciais danos nos órgãos.

Sargramostim também demonstrou melhorar as contagens de células sanguíneas em doentes com determinados cânceros do sangue submetidos a quimioterapia ou após transplante de medula óssea. Tal como os doentes com cancro, as pessoas que foram expostas a radiações e desenvolvem H-ARS têm o sistema imunitário enfraquecido e a contagem de células sanguíneas reduzida.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Imreplys

Não utilize Imreplys

- se tem alergia ao sargramostim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve uma reação alérgica grave, incluindo anafilaxia, ao GM-CSF humano (sargramostim) ou a outros produtos derivados de levedura.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde antes de utilizar Imreplys.

Uma alergia generalizada é uma reação pouco frequente, mas grave, a Imreplys. Isto pode incluir uma erupção cutânea em todo o corpo, urticária, dificuldade em respirar, pulsação acelerada, suores e sensação de desmaio. Em casos graves, uma alergia generalizada pode ser fatal. Se achar que está a ter uma alergia generalizada a Imreplys, pare de tomar Imreplys e contacte imediatamente um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde.

A exposição a doses elevadas de radiação, agudas ou súbitas, pode constituir uma situação potencialmente fatal. O possível benefício do Imreplys na redução do risco de vida decorrente da exposição a doses elevadas de radiação deve ser considerado em comparação com os possíveis riscos de tomar o medicamento.

Alguns efeitos indesejáveis de Imreplys também podem ser sintomas de exposição à radiação ou de outros tratamentos que tenha recebido. Contacte imediatamente um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde se, após tomar Imreplys:

- Se desenvolver febre acima dos 38 °C
- Se sentir quaisquer sinais de infeção, incluindo arrepios, dor de garganta ou congestão (tal como nariz entupido)
- Se tiver dificuldade em respirar, ou desenvolver pieira, desmaios, erupção cutânea extensa, urticária, ou sentir que está a ter uma reação alérgica
- Se tiver um aumento de peso súbito ou outros sinais de acumulação de líquidos, tais como inchaço das pernas ou pés
- Se desenvolver dor no peito, desconforto no peito ou pulsação rápida ou irregular

Se estiver preocupado(a) com quaisquer outros efeitos secundários ou sintomas que possa ter, contacte um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde.

Durante o tratamento com sargramostim, sempre que possível, um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde deve monitorizar as suas contagens de células sanguíneas. Como resultado dos testes, a sua dose de Imreplys pode ser ajustada ou o seu tratamento com Imreplys pode ser interrompido.

Se tiver cancro e, em particular, se estiver a ser tratado(a) contra o cancro, contacte o seu médico oncológico logo que possível após a exposição à radiação, quer tenha ou não iniciado o tratamento com Imreplys.

Outros medicamentos e Imreplys

Informe o seu médico ou farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá considerar o benefício e o risco de utilizar Imreplys para si e para o seu bebé.

Desconhece-se se o sargramostim será prejudicial para o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram comunicados efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas enquanto se toma Imreplys.

3. Como utilizar Imreplys

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde. Fale com eles se tiver dúvidas.

A administração de Imreplis deve ocorrer ***o mais rapidamente possível*** após a exposição a doses elevadas agudas de radiação.

A dose recomendada de Imreplis a ser injetada sob a pele (injeção subcutânea) é mostrada abaixo.

- 7 microgramas/kg em crianças e adolescentes com peso superior a 40 kg e em adultos
- 10 microgramas/kg em crianças e adolescentes com peso entre 15 kg e 40 kg
- 12 microgramas/kg em recém-nascidos, bebês ou crianças com peso inferior a 15 kg

O seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde dir-lhe-á o volume correto a ser injetado a si ou à sua criança.

O seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde dir-lhe-á durante quanto tempo você ou o seu filho precisam de ser tratados com Imreplis, até que as contagens de células sanguíneas tenham melhorado suficientemente, conforme determinado por análises ao sangue. Se não for possível fazer análises ao sangue para determinar as contagens de células sanguíneas, Imreplis pode ser interrompido após 23 dias consecutivos de dosagem.

Dose individual do doente (mcg)	Dose individual do doente (mcg) = peso (kg) × dose em mcg/kg • O peso corporal real no início do tratamento deve ser sempre utilizado ao calcular a dose inicial. • Divida o total de mcg por 250 mcg/ml para determinar o número de ml necessário.
Exemplo de adulto, ou criança ou adolescente > 40 kg (80 kg de peso corporal)	Dose individual do doente (mcg) = 80 kg × 7 mcg/kg = 560 mcg Serão necessários 560 mcg de Imreplis, ou seja, 2 frascos para injetáveis cheios de Imreplis e um terceiro frasco para injetáveis parcial (o medicamento restante no terceiro frasco deve ser eliminado). 560 mcg ÷ 250 mcg/ml = 2,2 ml. Por conseguinte, pode ser necessária uma seringa de 3 ml.
Exemplo de criança ou adolescente de 15 – 40 kg (20 kg de peso corporal)	Dose individual do doente (mcg) = 20 kg × 10 mcg/kg = 200 mcg Serão necessários 200 mcg de Imreplis, ou seja, 1 frasco para injetáveis parcial de Imreplis (o medicamento restante no frasco para injetáveis deve ser eliminado). 200 mcg ÷ 250 mcg/ml = 0,80 ml. Por conseguinte, pode ser necessária uma seringa de 1 ml.
Exemplo de recém-nascido, bebê ou criança < 15 kg (peso corporal de 5 kg)	Dose individual do doente (mcg) = 5 kg × 12 mcg/kg = 60 mcg Serão necessários 60 mcg de Imreplis, ou seja, 1 frasco para injetáveis parcial de Imreplis (o medicamento restante no frasco para injetáveis deve ser eliminado). 60 mcg ÷ 250 mcg/ml = 0,24 ml. Por conseguinte, pode ser necessária uma seringa de 1 ml.
A sua dose	Dose individual do doente (mcg) = ____ kg × ____ mcg/kg = ____ mcg ____ mcg de Imreplis será necessário (____ frascos para injetáveis cheios e [1 ou nenhum] frasco para injetáveis parcial [eliminar qualquer medicamento restante se for necessário um frasco para injetáveis parcial]). ____ mcg ÷ 250 mcg/ml = ____ ml. Por isso, pode ser necessária uma seringa de ____ ml.

Se injetar mais Imreplis do que deveria

Contacte um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde assim que possível. Um profissional de saúde pode querer monitorizá-lo(a).

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Imreplis

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns doentes que tomam sargramostim podem sentir efeitos indesejáveis, a maioria dos quais são ligeiros a moderados e não graves.

O efeito indesejável mais grave é uma reação alérgica grave (incluindo anafilaxia); se isto lhe acontecer, pare de tomar Imreplys e contacte imediatamente um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde.

Outros efeitos indesejáveis importantes são febre alta (acima de 38 °C), sinais de uma infeção (tais como arrepios, garganta irritada, congestão, corrimento nasal), ter dificuldade em respirar ou pieira, sensação de desmaio, desenvolver uma erupção cutânea extensa ou urticária ou outros sinais de uma reação alérgica, aumento de peso súbito, pernas ou pés inchados, ou outros sinais de acumulação de líquidos, dor no peito, desconforto no peito ou pulso rápido ou irregular. Se sentir algum destes efeitos indesejáveis, contacte imediatamente um médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

Diarreia, vômitos, sensação de gripe, sensação de cansaço ou fraqueza, dores musculares, resultados anómalos nas análises ao sangue, dor de costas, perda de peso, dor de estômago, hemorragia gastrointestinal, dor óssea, vômitos no sangue, dor nas articulações, dor corporal geral, dor de garganta, sensação de tensão ou preocupação e hemorragia ocular.

Também pode ter febre ligeira (menos de 38 °C) cerca de uma a quatro horas após uma injeção, ou pode sentir inchaço, vermelhidão e/ou desconforto onde Imreplys é injetado. A pele pode ficar vermelha, dolorosa ou inchada. Isto pode ser sugestivo de uma reação no local da injeção.

Normalmente, isto não requer que pare de tomar sargramostim. Se ocorrer uma reação no local da injeção, contactar um médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde. Podem ser tomadas as seguintes medidas para evitar mais reações no local da injeção:

- Pelo menos 30 minutos antes da injeção, retire os frascos para injetáveis de Imreplys e água para injetáveis do frigorífico e deixe-os atingir a temperatura ambiente antes da injeção
- Utilize um local de injeção diferente de cada vez que administrar a injeção
- Evite esfregar a pele antes ou depois da injeção

Efeitos indesejáveis comuns (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Dilatação dos vasos sanguíneos.

Se estiver preocupado(a) com estes ou quaisquer outros efeitos indesejáveis, contacte um médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Imreplys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior original para proteger da luz.

Precauções especiais:

- Se os frascos para injetáveis não abertos atingirem temperaturas até 25 °C, permanecem estáveis até 1 ano quando protegidos da luz.
- Se os frascos para injetáveis não abertos atingirem temperaturas até 40 °C, permanecem estáveis até 1 mês quando protegidos da luz.
- Não expor a mais de 1 Gy de radiação ionizante. Se os frascos para injetáveis não abertos forem expostos a 1 Gy de radiação ionizante, permanecem estáveis até 2 semanas a temperaturas até 40 °C quando protegidos da luz.

Se não dispuser de refrigeração, pode conservar o produto selado à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) por um período máximo de um ano. Os frascos selados de Imreplys que tenham sido expostos a temperaturas superiores a 25 °C e inferiores ou iguais a 40 °C podem ser conservados durante um mês.

Após diluição com água para injetáveis, a solução de Imreplys pode ser armazenada no frigorífico (2 °C – 8 °C) durante até 24 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Imreplys

- A substância ativa é sargramostim. Cada frasco para injetáveis de vidro contém 250 mcg de sargramostim. Após a reconstituição, cada 1 ml contém 250 mcg de sargramostim.
- Os outros excipientes são manitol (E421), sacarose, trometamol e ácido clorídrico.

Qual o aspeto de Imreplys e conteúdo da embalagem

O Imreplys pó para solução injetável (pó para uso injetável) é um pó liofilizado branco fornecido numa caixa de cartão que contém cinco frascos para injetáveis de vidro de dose única de 250 mcg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Como preparar e injetar Imreplys

Imreplys será injetado debaixo da pele (injeção subcutânea). O seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde dir-lhe-á o volume (ml) a injetar.

Siga todas as instruções fornecidas pelo seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde. Não altere a sua dose nem pare de tomar Imreplys a menos que um médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde lhe diga para o fazer.

Os frascos para injetáveis de Imreplys destinam-se a uma única utilização.

Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Imreplys para cada dose, dependendo do peso do doente. Por exemplo, se o peso de um doente adulto for de 80 kg, serão necessários três frascos para injetáveis de Imreplys e cada frasco para injetáveis irá necessitar de água para injetáveis para dissolver o medicamento.

Abaixo encontra-se uma lista de itens a utilizar que **não estão incluídos** na embalagem de Imreplys, mas são essenciais para uma administração adequada:

- água para injetáveis num frasco para injetáveis ou ampola (este é um tipo especial de água que é fabricado especificamente para utilização na preparação de medicamentos para injeções).
- Seringa e agulha descartáveis e calibradas para adicionar água para injetáveis para dissolver Imreplys no frasco para injetáveis. Se for utilizada uma ampola de vidro com água para injetáveis, deve utilizar uma agulha com filtro.
- Seringa e agulha descartáveis para injetar a dose de solução de Imreplys após ter sido dissolvida com água para injetáveis. Tenha em atenção que ao escolher a seringa certa, é importante garantir que o tamanho da seringa é adequado para injetar o volume necessário do medicamento. Os tamanhos típicos das seringas (volume total) são 2 ml, 3 ml e 5 ml.
- Compressas com álcool para limpar a pele no local da injeção e para limpar a parte superior do(s) frasco(s) para injetáveis e/ou ampola(s)
- Bola de algodão ou compressa de gaze
- Fita adesiva para ligaduras
- Recipiente para eliminação de agulhas e seringas

Autoadministração/administração por prestador de cuidados

Imreplys pode ser autoadministrado ou administrado por um prestador de cuidados.

As instruções completas para a preparação e administração do frasco para injetáveis de Imreplys reconstituído são fornecidas no folheto informativo, secção 3, “Como utilizar Imreplys”.

O(s) frasco(s) para injetáveis e os itens para administração adequada devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

Passo 1: Preparação

Lave bem as mãos com água e sabão. Seque-as com uma toalha limpa.

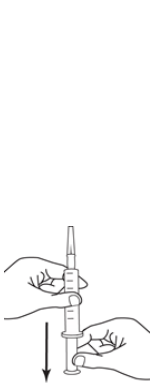
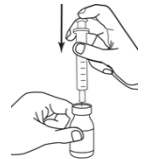
Consulte a data de validade no frasco para injetáveis de Imreplys e outros materiais para garantir que o(s) produto(s) não expirou/expiraram.

Para cada dose, coloque Imreplys e a água para injetáveis numa superfície limpa e bem iluminada, e deixe que atinjam a temperatura ambiente antes de preparar uma injeção.

- **Não** tente aquecer produtos utilizando uma fonte de calor, tal como água quente ou micro-ondas.
- **Não** deixe o(s) frasco(s) para injetáveis de Imreplys sob luz direta. Mantenha o(s) frasco(s) para injetáveis na caixa até ao momento de utilização.
- **Não** agite Imreplys.

Retirar a(s) tampa(s) de plástico azul-escuro do frasco de Imreplys e a(s) tampa(s)/topos do(s) frasco(s) de água para injetáveis. Não retire as rolhas dos frascos para injetáveis. Não remova o anel metálico de cor prateada em redor do(s) topo(s) do(s) frasco(s) para injetáveis. <i>A figura demonstra o passo para um frasco para injetáveis de Imreplys.</i> Se utilizar ampolas de água para injetáveis, limpe-as com uma compressa de álcool antes de as abrir. Para abrir uma ampola de vidro, deve segurá-la na posição vertical. Verifique se todo o líquido foi removido do gargalo da ampola. Se não for o caso, faça um movimento suave com a parte superior da ampola até o líquido voltar a escorrer para dentro dela. Se houver um ponto na ampola, certifique-se que o ponto está virado para o lado oposto ao seu. Utilize uma compressa de gaze ou uma toalha de papel para segurar a parte superior da ampola, protegendo os seus dedos. Segure a ampola com uma mão, utilizando a outra mão para afastar o gargalo da ampola de si. Se estiver a utilizar uma ampola de plástico, rode a parte superior da ampola até esta se soltar.	
Limpe a rolha de cada frasco para injetáveis com uma nova compressa embebida em álcool para cada frasco. Deixe o frasco para injetáveis secar ao ar por si (não sopre).	

Passo 2. Retirar a água para injetáveis para uma seringa

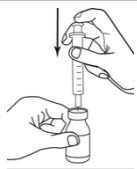
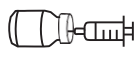
Repita os Passos 2 e 3 para cada frasco para injetáveis de Imreplys necessário para a sua dose, conforme receitado pelo seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde. Prepare a agulha e a seringa para retirar a água para injetáveis. Deve ser utilizada uma agulha com filtro se for utilizada uma ampola de vidro. Se a agulha não estiver colocada na seringa, fixe-a à seringa com a tampa da agulha ainda colocada. <u>Se for utilizado um frasco para injetáveis com água para injetáveis:</u> Puxe a tampa da agulha a direito e afaste-a do seu corpo. A agulha não deve tocar em nada. Puxe o êmbolo da seringa para trás para adicionar 1 ml de ar à seringa.	
Introduzir a agulha diretamente no centro da rolha de borracha do frasco para injetáveis. Empurre o êmbolo da seringa para baixo para empurrar todo o ar da seringa para o frasco para injetáveis. Mantenha o dedo no êmbolo para que o ar não volte a entrar na seringa. Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e vire-o ao contrário. Certifique-se que o líquido cobre a ponta da agulha.	

Mantenha o frasco para injetáveis virado para baixo e puxe lentamente o êmbolo da seringa até que 1 ml de água para injetáveis esteja no corpo da seringa antes de retirar a seringa e a agulha do frasco para injetáveis. Se houver bolhas de ar na seringa, bata suavemente no corpo da seringa com o dedo até as bolhas de ar subirem para a ponta da agulha da seringa. Com cuidado, empurre o êmbolo para cima para retirar as bolhas de ar da seringa. Repita estes passos conforme necessário até ter 1 ml de água para injetáveis na seringa sem bolhas de ar. Retire a seringa com a agulha acoplada do frasco, elimine o frasco para injetáveis e avance para o Passo 3. <u>Se for utilizada uma ampola de água para injetáveis:</u> Retire a tampa da agulha com filtro, a direito e longe do seu corpo. A agulha não deve tocar em nada.	
Introduza a agulha do filtro a direito na ampola de água para injetáveis. Certifique-se que o líquido cobre a ponta da agulha com filtro. Puxe lentamente o êmbolo da seringa até que 1 ml de água para injetáveis esteja no corpo da seringa. Se houver bolhas de ar na seringa, retire a seringa com a agulha com filtro da ampola e aponte para cima. Bata suavemente no corpo da seringa com o dedo até as bolhas de ar subirem para a ponta da agulha da seringa. Com cuidado, empurre o êmbolo para cima para retirar as bolhas de ar da seringa. Repita estes passos conforme necessário até ter 1 ml de água para injetáveis na seringa sem bolhas de ar. Retire a agulha com filtro da seringa. Coloque uma agulha nova (não é necessário filtro) para o passo seguinte. Elimine a ampola e avance para o Passo 3.	

Passo 3. Dissolva o pó de Imreplys com a água para injetáveis que retirou no Passo 2.

Introduza a agulha da seringa que contém a água para injetáveis através do centro da rolha de borracha da rolha do frasco para injetáveis de Imreplys. Empurre lentamente o êmbolo da seringa para baixo até que toda a água para injetáveis da seringa esteja no frasco para injetáveis de Imreplys. Retire completamente a seringa e a agulha do frasco para injetáveis Imreplys e deite-as no recipiente de eliminação de agulhas e seringas.	
Mantendo o frasco Imreplys na vertical numa superfície plana, rode suavemente o frasco Imreplys em movimentos circulares até o pó estar completamente dissolvido e a solução ser límpida e incolor. Não agite o frasco para injetáveis. Uma vez reconstituído, deve ser conservado no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, e utilizado no prazo de 24 horas. Não conservar acima de 8 °C. Não congelar. Repita os Passos 2 e 3 para cada frasco para injetáveis de Imreplys necessário para a sua dose, conforme receitado pelo seu médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde.	

Passo 4. Retirar a solução de Imreplys para uma seringa

Reveja a sua receita médica para confirmar o volume (ml) de solução Imreplys que deve injetar debaixo da pele.	
Coloque o(s) frasco(s) de solução de Imreplys numa superfície plana. Se o(s) frasco(s) estiver(em) frio(s), aguardar que atinja(m) a temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos.	
Limpe a(s) rolha(s) do frasco para injetáveis de Imreplys com uma nova compressa embebida em álcool. Deixe secar ao ar.	
Prepare a agulha e a seringa para retirar a solução de Imreplys. Se a agulha não estiver colocada na seringa, fixe-a à seringa com a tampa da agulha ainda colocada.	
Puxe a tampa da agulha a direito e afastada do seu corpo, apontando para cima. A agulha não deve tocar em nada.	
Mantenha o(s) frasco(s) para injetáveis da solução de Imreplys na vertical numa superfície plana e insira a agulha a direito através do centro da rolha.	
Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e vire-o ao contrário (se necessário). Certifique-se que a solução de Imreplys cobre a ponta da agulha.	
Puxe lentamente o êmbolo da seringa para encher o corpo da seringa até à quantidade correta (ml) que corresponde à dose indicada na sua receita médica. Podem ser necessários vários frascos para injetáveis de solução de Imreplys.	
Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e verifique se existem bolhas de ar na seringa.	
Se existirem bolhas de ar na seringa, bata suavemente no tubo da seringa com o dedo até que as bolhas de ar subam até ao topo da seringa. Com cuidado, empurre o êmbolo para retirar as bolhas de ar da seringa.	
Mantenha a ponta da agulha no líquido e puxe o êmbolo para trás até ao número no corpo da seringa que corresponde à sua dose (ml). Repita estes passos conforme necessário.	
Verifique novamente para se certificar de que tem a dose correta na seringa. É importante utilizar a dose exata prescrita por um médico, farmacêutico, enfermeiro ou outro profissional de saúde.	
NÃO retire a agulha do frasco para injetáveis. Deite o frasco para injetáveis de lado com a agulha ainda no frasco para injetáveis.	

Passo 5: Selecione e prepare um local de injeção

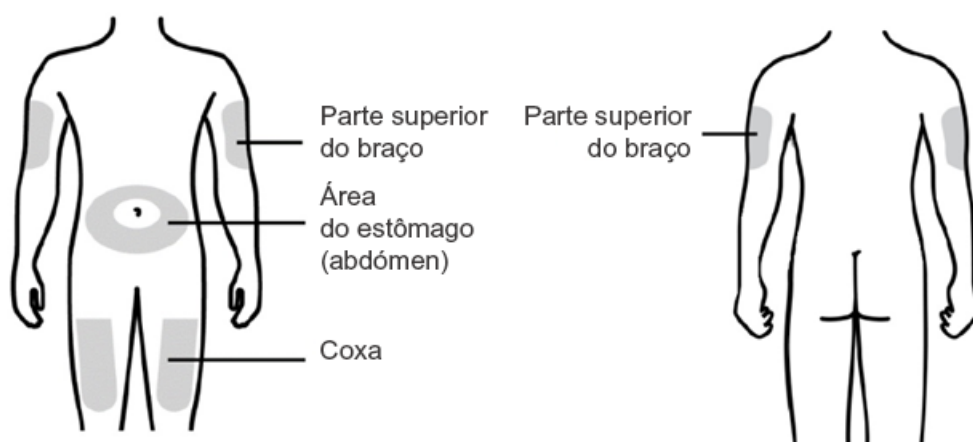
Limpe a área imediatamente à volta do local da injeção que pretende utilizar com uma compressa com álcool. Deixe a sua pele secar. **Não** volte a tocar nesta área antes de injetar.

Não utilize a mesma área do local de injeção que utilizou na injeção anterior. **Evite** injetar em áreas onde a pele esteja queimada ou ferida (ulcerada), dolorosa, com nódulos negros, vermelha ou dura. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.

Pode utilizar qualquer um dos seguintes locais para uma injeção:

- Coxa
- Área do estômago exceto uma área de 5 cm em redor do umbigo ou umbigo
- Área externa da parte superior do braço (apenas se for outra pessoa a administrar-lhe a injeção)

O local de administração preferido para bebés e doentes pediátricos é a coxa.



Passo 6: Injete a solução de Imreplis debaixo da pele (por via subcutânea)

Retire a seringa e a agulha que contém a dose de Imreplis receitada do frasco para injetáveis.

Aperte o local da injeção entre o polegar e o indicador. Tenha cuidado para não tocar no local da injeção propriamente dito. Mantenha a pele apertada enquanto estiver a injetar.

Segure a seringa com a outra mão. Insira a agulha na pele rapidamente num ângulo de 45 a 90 graus. Haverá menos desconforto ou dor quanto mais rapidamente inserir a agulha na pele apertada.

Utilizando uma pressão lenta e constante, empurrar o êmbolo da seringa até que toda a solução Imreplis seja injetada.

Quando terminar, puxe suavemente a agulha para fora da pele.

Cubra o local com algodão ou gaze se houver sangue. Aplicar uma fita de ligadura adesiva sobre a bola de algodão ou a gaze, se necessário. Não esfregue o local de injeção.

Passo 7: Eliminação adequada

Faça o seguinte:

Elimine adequadamente todos os materiais conforme descrito abaixo.

Após uma utilização

- Elimine imediatamente a seringa com a agulha num recipiente para eliminação de agulhas e seringas.
- Elimine imediatamente o frasco para injetáveis de Imreplis utilizado para um recipiente de resíduos apropriado.
- Certifique-se que todos os outros materiais são eliminados nos recipientes adequados.

A seringa, a agulha, o frasco Imreplis e a água para injetáveis não podem NUNCA ser reutilizados.

Se não dispuser de um recipiente de eliminação de agulhas ou seringas, pode utilizar um recipiente doméstico que seja resistente a perfurações e a derrames.

Importante: Manter sempre o recipiente de eliminação de agulhas e seringas fora do alcance das crianças.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.