

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Imreplys 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 250 mikrogram sargramostim*.
Efter beredning innehåller varje ml 250 mikrogram sargramostim.

*Sargramostim är en human tillväxtfaktor, dvs. granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), som framställs genom rekombinant DNA-teknik i ett uttryckssystem bestående av jäst (*S. cerevisiae*).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Frystorkat, vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imreplys är avsett för behandling av patienter i alla åldrar som akut exponerats för myelosuppressiva stråldoser med det hematopoetiska subsyndromet av akut strålningssyndrom (Haematopoietic Acute Radiation Syndrome, H-ARS).

Imreplys ska användas i enlighet med officiella rekommendationer för radiologiska/nukleära nödsituationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Imreplys ska påbörjas så snart som möjligt hos alla vuxna, ungdomar, barn eller spädbarn som akut exponerats för myelosuppressiva stråldoser (mer än 2 gray [Gy]) med misstänkt H-ARS baserat på kliniska tecken och symtom eller bekräftat H-ARS baserat på laboratorieanalyser. Om möjligt ska provresultat inhämtas för fullständig blodstatus (complete blood count, CBC) vid baslinjen med differentialräkning.

Uppskatta om möjligt patientens absorberade stråldos (dvs. nivå av strålningsexponering) baserat på information från offentliga hälsomyndigheter, biodosimetri om tillgängligt, eller kliniska tecken och laboratorieresultat såsom lymfocytutönningskinetik.

Om H-ARS misstänks eller diagnostiseras ska behandling inte avbrytas även om den absorberade stråldosen uppskattas vara lägre än 2 Gy. Behandling med Imreplys ska inte skjutas upp om provresultat för CBC inte är lätt att få tillgång till eller om absorberad stråldos inte kan uppskattas.

Dosering

Imreply ska administreras en gång dagligen som en subkutan injektion och doseringen ska baseras på kroppsvikt enligt följande:

- 7 mikrogram/kg hos barn och ungdomar som väger mer än 40 kg och hos vuxna
- 10 mikrogram/kg hos barn och ungdomar som väger 15 till 40 kg
- 12 mikrogram/kg hos nyfödda, spädbarn eller barn som väger mindre än 15 kg

Se *Behandlingsrespons* för vägledning angående Imreply-behandlingens varaktighet.

Dosändring

För biverkningar av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.8) ska Imreply-dosen minskas till 50 % eller avbrytas tills biverkningen avklingar och sedan återupptas med 50 % av dosen. Andra åtgärder för att hantera biverkningen ska vidtas och fortsätta efter behov. Om en biverkning av grad 3 eller 4 kvarstår eller återkommer efter dosens justering/återupptagande, ska Imreply sättas ut permanent.

För biverkningar av grad 1 eller 2 (se avsnitt 4.8) ska sargramostim-behandlingen fortsätta med noggrann patientövervakning och hantering av biverkningen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre personer ≥ 65 år.

Behandlingsrespons

Ett provresultat för CBC vid baslinjen med differentialräkning ska inhämtas och sedan tas CBC seriellt ungefär var tredje dag (om möjligt) tills det absoluta neutrofilantalet (absolute neutrophil count, ANC) förblir högre än $1\,000/\text{mm}^3$ vid tre provresultat i följd. Efter det första uppnådda ANC högre än $1\,000/\text{mm}^3$ ska provresultat för CBC inhämtas dagligen (om möjligt) för att undvika onödig behandling och minimera risk för leukocytos (se avsnitt 4.4). Insättning eller fortsatt administrering av Imreply ska inte skjutas upp om provresultat för CBC inte finns tillgängligt.

Administrering av Imreply ska fortsätta tills ANC förblir högre än $1\,000/\text{mm}^3$ vid tre provresultat för CBC i följd eller överstiger $10\,000/\text{mm}^3$ efter ett strålningsinducerat nadir resultat. Om provresultat för CBC inte finns tillgängligt eller om behandlingsrespons saknas kan Imreply sättas ut efter 23 dagars dosering i följd.

Administreringssätt

Imreply ska injiceras subkutan i buk, lår eller överarm.

Imreply kan självadministreras eller administreras av en vårdare.

Imreply måste beredas i 1 ml vatten för injektionsvätska. Anvisningar om beredning och administrering av det beredda Imreply-pulvret finns i bipacksedeln, avsnitt 3 "Hur du använder Imreply".

4.3 Kontraindikationer

Anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, mot human GM-CSF eller jästprodukter, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Imreplys kan användas tillsammans med annan stödjande vård för att behandla H-ARS.

Med tanke på att mekanismen för strålningstoxicitet börjar vid tidpunkten för exponering ska behandling med Imreplys påbörjas så snart som möjligt efter strålningsexponering. Effektstudier för sargramostim administrerat tidigare än 24 timmar efter exponering för myelosuppressiva stråldoser har dock inte utförts i någon stor djurmodell av H-ARS inducerat av helkroppsbestrålning.

Överkänslighet och anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, har rapporterats med sargramostim. Behandling med sargramostim ska sättas ut hos patienter som har upplevt anafylaxi efter en tidigare dos av sargramostim.

Hemodynamiskt ödem, utgjutningar och vätskeöverbelastning

Ödem, kapillär-läckagesyndrom, pleural och/eller perikardiell utgjutning har rapporterats hos patienter efter administrering av sargramostim vid hematologiska tillstånd.

Hos patienter med befintliga utgjutningar i lungsäck och perikardium kan administrering av sargramostim ge förvärrad vätskeretention. Vätskeretention förknippad med eller förvärrad av sargramostim har varit reversibel efter avbrott eller dosminskning av sargramostim med eller utan diuretikabehandling.

Imreplys ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig vätskeretention, lunginfiltrat eller hjärtsvikt. Kroppsvikt och vätskestatus ska övervakas noggrant under administrering av sargramostim.

Supraventrikulära arytmier

Supraventrikulär arytmia har rapporterats i okontrollerade studier under administrering av sargramostim vid hematologiska tillstånd, särskilt hos patienter med tidigare anamnes på hjärtarytmia. Dessa arytmier har varit reversibla efter utsättning av behandling. Imreplys ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig hjärtsjukdom. En läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal ska konsulteras om någon ny eller förvärrad arytmia observeras.

Potentiell effekt på maligna celler

Sargramostim är en tillväxtfaktor som stimulerar normala myeloida prekursorer. Risken för att sargramostim kan fungera som tillväxtfaktor för alla tumörtyper, särskilt myeloiska maligniteter, kan dock inte uteslutas. Patienter med befintlig eller anamnes på cancer, ska på grund av exponeringens livshotande natur så snart som möjligt efter strålningsexponering behandlas med Imreplys och snarast möjligt kontakta en onkolog.

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet.

Behandling med sargramostim hos personer som inte har exponerats för myelosuppressiva stråldoser kan inducera neutraliserande anti-läkemedelsantikroppar som kan vara relaterade till sargramostimexponeringens varaktighet.

Risk för leukocytos

Leukocytantal på $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ har observerats hos patienter som fått sargramostim för hematologiska tillstånd. Efter utsättning av sargramostimbehandling har leukocytos försvunnit inom 3 till 7 dagar. Om leukocytantalet överstiger $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ hos någon patient ska Imreplys omedelbart sättas ut.

Begränsningar av effektivitet

Effekten av sargramostim kan vara begränsad hos patienter med nedsatt immunförsvar och hos patienter med underliggande tillstånd som påverkar benmärgsfunktionen. Patienter med befintlig benmärgssuppression, såsom de med hematologiska maligniteter, autoimmuna sjukdomar eller de som genomgår cytostatika-/strålbehandling, kan uppvisa ett suboptimalt svar på sargramostim på grund av reducerade stamcellsreserver eller nedsatt hematopoies. Dessutom råder osäkerhet rörande effekten av sargramostim hos personer som akut exponerats för högdosstrålning som överstiger 7,3 Gy (se avsnitt 5.1, icke-klinisk effekt). Exponering för högdosstrålning kan orsaka irreversibel benmargssvikt, vilket begränsar den potentiella nyttan av Imreplys för att främja hematopoetisk återhämtning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns begränsade data om läkemedelsinteraktioner. Patienter som får både sargramostim och läkemedel som inducerar leukocytos (t.ex. kortikosteroider, andra kolonistimulerande faktorer, litium) kan ha en ökad risk för leukocytos (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Akut exponering för myelosuppressiva stråldoser har i sig en toxisk effekt på fertilitet och embryo-/fosterutveckling. Detta bör övervägas för klinisk bedömning av användningen av Imreplys hos gravida och/eller ammande kvinnor.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av sargramostim hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Imreplys kan användas hos gravida kvinnor med H-ARS om det är kliniskt nödvändigt.

Amning

Det är okänt om sargramostim/metaboliter från sargramostim utsöndras i bröstmjölks. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Amning kan övervägas under behandling med Imreplys, med hänsyn till att nyfödda också kan behöva behandling.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om sargramostim och fertilitet hos människa. Studier på kaniner har visat negativa effekter på kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imreplys har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för sargramostim utvärderades med hjälp av alla tillgängliga källor, inklusive kliniska studier av vuxna och barn med olika indikationer, studier av friska frivilliga försökspersoner, begärda och spontana rapporter, samt händelser rapporterade i litteraturen.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som inträffade under sargramostimbehandling var:

- Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi
- Hemodynamiskt ödem, utgjutningar och vätskeöverbelastning
- Supraventrikulära arytmier

De vanligaste biverkningarna som observerats hos patienter med hematologisk cancersjukdom och som behandlats med intravenöst administrerat sargramostim är: feber (utan infektion; upp till 95 %), diarré (upp till 88 %), kräkningar (upp till 84 %), hudreaktioner (upp till 77 %), utslag (upp till 70 %), asteni (upp till 69 %), metabola laboratorieavvikelser (upp till 58 %), sjukdomskänsla (upp till 58 %), högt glukosvärde (upp till 49 %), buksmärtor (upp till 38 %), viktnedgång (upp till 37 %), lågt albumin (upp till 36 %), klåda (upp till 23 %), blödning i magtarmkanalen (upp till 27 %), frossa (upp till 25 %), faryngit (upp till 23 %), skelettsmärta (upp till 21 %), bröstsmärta (upp till 15 %), hypomagnesemi (upp till 15 %), hematemes (upp till 13 %), artralgi (ledsmärta; upp till 11 %), ångest (upp till 11 %), ögonblödning (upp till 11 %). Hos vissa patienter kan den underliggande sjukdomen ha bidragit till uppkomsten av de biverkningarna.

Lista i tabellform över biverkningar

Listan i tabellform över biverkningar är baserad på 5 kliniska studier av 182 patienter med hematologiska cancersjukdomar där leukocyttantalet påverkas på liknande sätt som vid akut exponering för myelosuppressiva stråldoser. I dessa studier administrerades sargramostim intravenöst.

Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvenskategorier. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos vuxna och barn med hematologiska cancersjukdomar som behandlats med intravenöst sargramostim i kontrollerade kliniska studier

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsyn ta	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Ångest				
Ögon	Ögonblödning				
Blodkärl		Vasodilatation			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Faryngit				
Magtarmkanalen	Buksmärtor				
	Diarré				
	Blödning i magtarmkanalen				
	Hematemes				
	Kräkningar				

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsyn ta	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Prurit				
	Utslag				
	Hudreaktioner				
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Skelettsmärta				
	Artralgi				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni				
	Bröstsmärta				
	Frossa				
	Feber (ingen infektion)				
	Allmän sjukdomskänsla				
	Viktminskning				
Undersökningar och provtagningar	Högt glukos				
	Lågt albumin				
	Hypomagnesemi				
	Avvikelse i metabola funktionstest Kväveoxidsyntas (NOS)				

Pediatrisk population

Totalt 332 pediatrika patienter behandlades med intravenöst sargramostim i 15 kliniska studier av hematologiska tillstånd, nyfödda prematurer och Crohns sjukdom, av vilka 5 var kontrollerade; 190 patienter var i åldern 0-1 månad, 6 patienter var i åldern > 1 månad till < 2 år, 1 patient var i åldern < 1 år (ej specificerat på annat sätt), 86 patienter var i åldern 2 till < 12 år och 49 patienter var i åldern 12 till < 18 år. Den övergripande säkerhetsprofilen liknade den som setts hos vuxna.

Läkemedelsbiverkningar som rapporterats vid subkutan administrering av sargramostim

Ytterligare biverkningar har observerats i kliniska studier med friska vuxna frivilliga försökspersoner och barn med Crohns sjukdom, där majoriteten av patienterna fick sargramostim subkutan. I dessa studier omfattar biverkningarna, utöver de som anges i tabell 1, reaktioner på injektionsstället (upp till 91 %), huvudvärk (upp till 50 %), ryggsmärta (upp till 47 %), illamående (upp till 23 %), bukkramper (upp till 17 %), dyspné (upp till 12 %) och allmän kroppssmärta (upp till 13 %).

Begärda och spontana rapporter samt rapporter i litteraturen av händelser hos patienter behandlade med sargramostim (med olika administreringsvägar)

De vanligaste biverkningarna hos vuxna var feber, reaktion vid injektionsstället, dyspné, illamående, bröstsmärta, kräkningar, diarré, frossa, utslag, hypotoni, buksmärta, febril neutropeni, sepsis, lunginflammation, yrsel och synkope.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, hemodynamiskt ödem, vätskeutgjutning och vätskeöverbelastning samt supraventrikulära arytmier har rapporterats vid användning av sargramostim för flera olika sjukdomstillstånd.

Inga generella skillnader i säkerhetsprofilen kan observeras mellan rapporter från vuxna och pediatrika populationer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Doser upp till 100 mikrog/kg/dag (4 000 mikrog/m²/dag eller cirka 16 gånger rekommenderad dos) administrerades till 4 patienter med solida tumörer i en okontrollerad fas 1-studie genom kontinuerlig intravenös infusion i 7 till 18 dagar. Förhöjda leukocytantal upp till 200 000 celler/mm³ observerades. Dyspné, sjukdomskänsla, illamående, feber, utslag, takykardi, respiratorisk sjukdom, trombocytopeni, huvudvärk och frossa rapporterades och var reversibla efter utsättning av sargramostim.

Vid överdosering ska behandlingen med Imreplys sättas ut och patienten övervakas med avseende på förhöjt leukocytantal och respiratoriska symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, hematopoetiska tillväxtfaktorer, ATC-kod: L03AA09

Verkningsmekanism

Sargramostim är en rekombinant human GM-CSF. Bindningen till GM-CSF-receptorer som uttrycks på målcellernas yta (hematopoetiska progenitorceller och mogna immunceller) initierar en intracellulär signalkaskad som inducerar cellresponserna (dvs. delning, mognad och aktivering). GM-CSF är en faktor av flera olika härkomster och kan, förutom dess dosberoende effekter på myelomonocytiska härkomsten, främja proliferation och mognad av megakaryocytiska och erytroida progenitorceller.

Icke-klinisk effekt

Effektstudier av sargramostim för indikationen H-ARS kunde inte utföras hos människor eftersom genomförandet av sådana studier strider mot allmänt accepterade principer för medicinsk etik och fältstudier efter oavsiktlig eller avsiktlig exponering för livshotande doser av joniserande strålning inte är möjliga. Därför genomfördes tre adekvata och välkontrollerade studier (dvs. randomiserade, blindade och placebokontrollerade) i en välkaraktäriserad modell av H-ARS hos rhesusapa inducerad av helkroppsbestrålning (TBI).

I dessa studier gavs minimal stödjande vård och efterliknade den begränsade resursmiljön efter en radiologisk och/eller nukleär incident med massolycksfall. Inget helblod och inga blodprodukter eller individualiserade antibiotika tillhandahölls.

I alla studier administrerades rhesusapor med 7 mikrog/kg som en subkutan engångsinjektion, vilket är den kliniskt rekommenderade dosen för vuxna som exponerats för myelosuppressiva stråldoser (se avsnitt 4.2).

Det primära beviset på effekten av sargramostim sammanfattas i tabellerna nedan.

Tabell 2: Randomiserad, blindad, placebokontrollerad studie hos rhesusapa (Studie 1)

Design	Randomiserad, blindad, placebokontrollerad effektstudie utförd hos rhesusapa
Antal djur	108 icke-mänskliga primater (NHP, 54 hanar, 54 honor). Djur som exponerats för 6,55 Gy (36 hanar:36 honor) eller 7,13 Gy (18 hanar:18 honor)
Randomisering	De icke-mänskliga primaterna randomiserades till att få sargramostim (7 mikrog/kg/dag) eller placebo (vatten för injektionsvätska). Behandlingen började 48 ± 1 timme efter TBI och fortsatte dagligen tills $ANC \geq 1\,000$ celler/ μ l i 3 dagar i följd eller $ANC \geq 10\,000$ celler/ μ l.
Stråldos	6,55 och 7,13 Gy
Primärt resultatmått	60 dagars överlevnad efter strålning
Resultat	
Resultat för de primära resultatmått (6,55 Gy TBI)	Sargramostim ökade signifikant överlevnaden efter 60 dagar: 28/36 (77,8 %) överlevde jämfört med 15/36 (41,7 %) i kontrollgruppen ($p = 0,0018$; Fishers exakta ensidiga)
Resultat för de primära resultatmått (7,13 Gy TBI)	Sargramostim förbättrade överlevnaden efter 60 dagar: 11/18 (61,1 %) överlevde jämfört med 3/18 (16,7 %) i kontrollgruppen ($p = 0,0076$; Fishers exakta ensidiga)
Resultat för de sekundära resultatmått	Sargramostim förbättrade återhämtningsfrekvenser för leukocyter, neutrofiler och trombocyter vid båda stråldoserna (6,55 och 7,13 Gy). Dessutom noterades en minskad förekomst av bakteriella infektioner.
Genomsnittlig varaktighet av exponering för Imreplys	17,6 dagar (intervall 12 till 23) [6,55 Gy-grupp] 16,8 dagar (intervall 12 till 23*) [7,13 Gy-grupp]

Förkortningar: ANC: absolute neutrophil count (absolut neutrofilantal); NHP: non-human primate (icke-mänsklig primat); TBI: total body irradiation (helkroppsbestrålning)

*I studierapporten, tabell 32, anges varaktighetsintervallet som 12 till 24, men 1 dag missades dag 16 för det djur som fick behandling dagarna 2-25.

Tabell 3: Tid till återhämtning för neutrofiler (ANC) och trombocyter, samt förekomst av infektion hos rhesusapa (Studie 1)

Studie 1	TBI-dos	Sargramostim (N = 36)	Vehikelkontroll (N = 36)	Statistisk signifikans (log-ranktest)
Tid till återhämtning (dagar), mediandagar (95 % KI)				
ANC ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16; 18)	19 (18; 20)	p < 0,0001
ANC ≥ 1 000/μl		18 (17; 18)	20 (19; 20)	p < 0,0001
Trombocytantal ≥ 20 000/μl		16 (NE; NE)	18 (18; NE)	p = 0,0008
ANC ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16; 18)	19 (19; 20)	p = 0,2076
ANC ≥ 1 000/μl		17 (17; 18)	19 (18; 20)	p = 0,0206
Trombocytantal ≥ 20 000/μl		16 (15; 17)	20 (17; NE)	p = 0,0002
Förekomst av infektion				
Förekomst i % av bakteriell infektion (95 % KI)	6,55 Gy	32 (27; 38)	63 (58; 69)	p < 0,0001

Förekomst i % av positiv hemokultur	6,55 Gy	18 %	45 %	Ej tillämpligt
-------------------------------------	---------	------	------	----------------

Förkortningar: ANC: absolute neutrophil count (absolut neutrofilantal); KI: konfidensintervall; NE: not estimated (ej uppskattat).

Tabell 4: Randomiserad, placebokontrollerad effektstudie i modellen med rhesusapa av TBI-inducerad H-ARS (Studie 2)

Design	Effektstudie, specifikt överlevnadsfördel och fördröjt svar (förväntat hematopoetiskt återhämtningssvar) av sargramostim 60 dagar efter dödlig TBI vid den dödliga dosen LD _{50/60} med minimal stödjande vård (antibiotika och vätska) hos rhesusapa.
Antal djur	105 NHP-hanar randomiserades till 3 grupper (n = 35 per grupp).
Behandling	Dagligen tills ANC-antal $\geq 1\,000$ celler/ μ l.
Stråldos	6,80 Gy TBI.
Primärt resultatmått	60 dagars överlevnad.
Resultat	
60 dagars överlevnad	Antal sargramostimbehandlade NHP som överlevde
24 timmar	17 av 35 (49 %) (p = 0,11, log-ranktest)
48 timmar	21 av 35 (60 %) (p = 0,03, log-ranktest)
60 dagars överlevnad	Antal kontroll-NHP som överlevde
Kontroll	10 av 34 (29 %).
Genomsnittlig varaktighet av exponering för Imreplis	18 dagar eller tills ANC ökade över 1 000 celler/ μ l.

Förkortningar: ANC: absolute neutrophil count (absolut neutrofilantal); LD: lethal dose (dödlig dos); NHP: non-human primate (icke-mänsklig primat); TBI: total body irradiation (helkroppsbestrålning).

De adekvata och välkontrollerade (adequate and well-controlled, AWC) och bekräftande AWC-effektstudierna hos icke-mänsklig primat (NHP) sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Randomiserad, placebokontrollerad effektstudie i modellen med rhesusapa av TBI-inducerad H-ARS (Studie 3)

Design	Randomiserad, placebokontrollerad effektstudie i NHP-modellen av TBI-inducerad H-ARS.
Antal djur	308 NHP (154 hanar: 154 honor).
Behandling	Daglig behandlingsstart 48, 72, 96 eller 120 timmar efter bestrålning tills ANC återgått till $\geq 1\,000/\mu$ l i tre dagar i följd. Behandlingen stoppades om ANC var $\geq 10\,000/\mu$ l.
Stråldos	7,13 Gy TBI
Primärt mål	Att utvärdera effekten av sargramostim (7 mikrog/kg/dag) jämfört med placebo när det sätts in 48, 72, 96 eller 120 timmar efter TBI hos NHP som exponerats för 7,13 Gy TBI.
Primärt resultatmått	60 dagars överlevnad.
Sekundära mål	Att bedöma effekten på hematologiparametrar och förekomst av infektion.
Resultat	
60 dagars överlevnad	Antal sargramostimbehandlade NHP som överlevde
48 timmar	30 av 44 (68 %)
72 timmar	33 av 44 (75 %)
96 timmar	30 av 44 (68 %)
120 timmar	37 av 44 (84 %)

60 dagars överlevnad	Antal kontroll-NHP som överlevde
Kontroll	38 av 44 (86 %)
Genomsnittlig varaktighet av exponering för Imreplys	Ungefär 16 dagar tills $ANC \geq 1\,000$ celler/ μ l i tre dagar i följd eller $ANC \geq 10\,000$ celler/ μ l.

* Resultaten för överlevnad efter 60 dagar har inte kontrollerats statistiskt för multiplicitet. Bevisstyrkan är därför begränsad och resultaten ska tolkas med försiktighet.

Förkortningar: ANC: absolute neutrophil count (absolut neutrofilantal); NHP: non-human primate (icke-mänsklig primat); TBI: total body irradiation (helkroppsbestrålning).

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet med sargramostim. Hos rhesusapor som exponerats för strålning lägre än 2 Gy och behandlats med sargramostim 7 mikrog/kg/dag via subkutan injektion i 14 dagar observerades inga antiläkemedelsantikroppar. Strålningseffekten förväntas försämra människokroppens förmåga att utveckla antiläkemedelsantikroppar.

Inga kliniska säkerhetssignaler har hittills förknippats med antiläkemedelsantikroppar eller neutraliserande antiläkemedelsantikroppar hos ickemyelosupprimerade patienter.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Imreplys för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling akut strålningssyndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt, av vetenskapliga skäl och av etiska skäl.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för sargramostim är inte tillgänglig hos patienter som akut exponerats för myelosuppressiva stråldoser.

Modellering och simulering av farmakokinetiska data från friska vuxna människor tyder på att C_{max} och area under kurvan (Area Under the Curve, AUC) för sargramostimexponering vid en dos på 7 mikrog/kg hos friska vuxna människor förväntas överskrida C_{max} (97,6 % av patienterna) och AUC (100 % av patienterna) för sargramostimexponering vid samma dos på 7 mikrog/kg hos rhesusapor.

Farmakokinetiken för sargramostim hos friska pediatrika patienter uppskattades genom att den farmakokinetiska modellen för den vuxna populationen anpassades till den pediatrika populationen. De modellpredikterade genomsnittliga AUC_{0-24} -värdena vid doserna 7, 10 och 12 mikrog/kg sargramostim hos pediatrika patienter som väger mer än 40 kg (~ungdomar), 15 till 40 kg (~unga barn), och 0 till mindre än 15 kg (~nyfödda till småbarn), var ungefär desamma som AUC -värdena hos vuxna efter en dos på 7 mikrog/kg.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data om lyofiliserat sargramostim, var medelvärdet av C_{max} efter en subkutan dos på 7 mikrog/kg (motsvarande en dos på 250 mikrog/m² hos en människa som väger 70 kg och har en kroppsytta på 1,96 m²) 3,03 ng/ml och medelvärdet för AUC_{0-24} var 21,3 ng•h/ml. Det sker ingen ackumulering av sargramostim efter upprepad subkutan dosering och steady state-förhållanden uppnås efter en subkutan engångsdos.

Absorption

Efter subkutan administrering detekterades sargramostim i serum tidigt (15 min) och nådde maximala serumkoncentrationer efter 2,5 till 4 timmar.

En mer än dosproportionell ökning av AUC observerades efter en enda subkutan administrering av sargramostim i dosintervallet 2 till 8 mikrog/kg hos friska manliga försökspersoner.

Distribution

I en studie fick friska försökspersoner 250 mikrogram sargramostim som intravenös infusion under 2 timmar. Den observerade distributionsvolymen (V_z) efter intravenös administrering var 14 l.

Metabolism

Specifika metabolismstudier utfördes inte eftersom sargramostim är ett protein och förväntas brytas ned till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

När sargramostim administrerades subkutant till friska vuxna frivilliga hade det en terminal elimineringshalveringstid på 1,4 timmar. Observerad total kroppsclearance/subkutan biotillgänglighet (CL/F) var 23,9 l/h.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

I en toxicitetsstudie med upprepade doser administrerades sargramostim subkutant dagligen till cynomolgusapor vid doser på 20 mikrog/kg/dag och 200 mikrog/kg/dag i 30 dagar. Det lymfatiska-hematopoetiska systemet identifierades som det primära målet för toxicitet: en ökning av antalet leukocyter och trombocyter samt splenisk inflammatorisk och lymfoid cellinfiltration observerades vid ≥ 20 mikrog/kg/dag.

Måttlig till måttligt svår myeloisk benmärgshyperplasi och mononukleära cellinfiltrat i hjärtat och andra organ observerades vid 200 mikrog/kg/dag vid avlivning, och måttlig till måttligt svår tymusatrofi observerades vid 200 mikrog/kg/dag hos både terminala djur och djur som återhämtade sig. Alla fynd ansågs vara relaterade till sargramostims farmakologi och är därför potentiellt kliniskt relevanta. Majoriteten av fynden observerades dock vid en dos som är cirka 17 till 29 gånger högre än klinisk exponering vid de rekommenderade humana doserna (7 till 12 mikrog/kg/dag) baserat på kroppsviktsskalning.

Ett liknande toxicitetsmönster, men vid en lägre dos (20 mikrog/kg/dag) observerades i en 42-dagarsstudie av toxicitet vid upprepad dosering där cynomolgusapor subkutant administrerades 20, 63 och 200 mikrog/kg/dag med en sargramostimberedning som innehöll etylendiamintetraättiksyra (EDTA), som skilde sig från Imreplys. I denna studie var den systemiska exponeringen (AUC) vid 20 mikrog/kg/dag ungefär 2 gånger högre än den kliniska exponeringen vid de rekommenderade humana doserna (7 till 12 mikrog/kg/dag).

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Alla studier av reproduktionstoxicitet utfördes med en sargramostimberedning som innehöll EDTA som skilde sig från Imreplys.

I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling administrerades sargramostim subkutant till kaniner vid doser på 25, 70 och 200 mikrog/kg/dag från och med 6 dagar före artificiell insemination

till och med dräktighetsdag (gestation day, GD) 7. Maternell toxicitet var uppenbar vid ≥ 70 mikrog/kg/dag. En minskning av implantationsställen och en ökning av preimplantationsförlust och minskning av livsdugliga embryon observerades vid 200 mikrog/kg/dag. AUC vid en ingen observerad-negativ effekt-nivå (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) för reproduktionstoxicitet hos honor och tidig embryonal utvecklingstoxicitet på 70 mikrog/kg/dag var initialt (i början av doseringsperioden) cirka 7,2 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen för vuxna (7 mikrog/kg/dag).

I en embryo-fetal utvecklingsstudie administrerades subkutana sargramostimdoser på 25, 70 och 200 mikrog/kg/dag till dräktiga kaniner under perioden GD 6 till GD 19 eller GD 19 till GD 28.

Maternell toxicitet var uppenbar vid ≥ 25 mikrog/kg/dag. En ökning av sena fosterresorptioner och minskad fostervikt observerades vid ≥ 70 mikrog/kg/dag. En ökning av spontana aborter och förlust efter implantation, en minskning av livsdugliga foster och en minskad vikt på dräktig livmoder och placenta var uppenbar vid 200 mikrog/kg/dag. AUC vid NOAEL för embryo- och fostertoxicitet på 25 mikrog/kg/dag var initialt (i början av doseringsperioden) cirka 2,9 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen för vuxna (7 mikrog/kg/dag).

I en studie av pre- och postnatal utveckling administrerades subkutana doser av sargramostim till kaniner under GD 6 till GD 19, GD 19 till födsel eller laktationsdag (LD) 1 till LD 14 vid 25, 70 och 200 mikrog/kg/dag. Maternell toxicitet observerades vid ≥ 25 mikrog/kg/dag. Vid doser ≥ 25 mikrog/kg/dag observerades en minskad överlevnad hos postnatal avkomma när kaniner doserades under laktation. Den höga dosen på 200 mikrog/kg orsakade en minskad kroppsvikt hos ungarna när kaniner doserades under laktation och från och med GD 19 till födsel. Behandling från GD 6GD 19 och GD 19födsel vid 200 mikrog/kg/dag ledde till spontana aborter, medan även total kullförlust, tidig resorption, minskat antal ungar födda och minskad storlek på levande kull vid postnatal dag 0 observerades vid behandling med 200 mikrog/kg/dag efter GD 6GD19. Det finns ingen NOAEL för neonatal toxicitet. AUC vid dosen 25 mikrog/kg/dag var initialt (i början av doseringsperioden) cirka 2,6 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen för vuxna (7 mikrog/kg/dag).

I slutet av doseringsperioderna minskade de systemiska exponeringarna på grund av produktionen av anti-sargramostim-antikroppar som uppnådde 1-faldig, 0,2-faldig och 0,2-faldig klinisk exponering i studierna av fertilitet och tidig embryonal utveckling, embryo-fetal utveckling samt pre- och postnatal utveckling.

Genotoxicitet och karcinogenitet

Studier för att utvärdera den mutagena och karcinogena potentialen hos sargramostim har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Sackaros
Trometamol
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Ytterligare information:

- Om oöppnade injektionsflaskor når temperaturer upp till 25 °C är de stabila i upp till 1 år vid förvaring i skydd mot ljus.
- Om oöppnade injektionsflaskor når temperaturer upp till 40 °C är de stabila i upp till 1 månad när de förvaras i skydd mot ljus.
- Ska inte utsättas för mer än 1 Gy joniserande strålning. Om oöppnade injektionsflaskor utsätts för upp till 1 Gy joniserande strålning är de stabila i upp till 2 veckor vid temperaturer upp till 40 °C vid förvaring i skydd mot ljus.

Efter beredning

Efter beredning med vatten för injektionsvätska (inte förpackat tillsammans med Imreplys) har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning påvisats i 24 timmar vid 2°C-8°C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlek med fem 8 ml (genomskinligt typ I-glas) injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Får ej skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1924/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare karakterisera effekten och säkerheten för sargramostim vid behandling av akut exponering för myelosuppressiva doser av strålning vid hematopoetiskt akut strålningssyndrom (H-ARS), ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och lämna in resultaten av studie PTX-01-001, en retrospektiv observationsstudie för att utvärdera effekten och säkerheten av sargramostim hos personer som exponeras för myelosuppressiva stråldoser efter en joniserande strålningshändelse enligt ett överenskommet protokoll..	Inlämnande av protokoll: 30 juni 2025 Förfallodatum: slutliga studieresultat inom 6 månader efter läkemedlets användning vid en händelse.
För att säkerställa adekvat övervakning av säkerhet och effekt för sargramostim vid behandling av akut exponering för myelosuppressiva doser av strålning vid hematopoetiskt akut strålningssyndrom (H-ARS), ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in årliga uppdateringar av all ny information som rör säkerheten och effekten för sargramostim.	Inlämnande av protokoll: ej relevant Förfallodatum: ska lämnas in som en del av den årliga förnyade bedömningen.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Imreplys 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
sargramostim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 250 mikrogram sargramostim
Efter beredning innehåller varje ml 250 mikrogram sargramostim.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller mannitol (E421), sackaros, trometamol och saltsyra. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej skakas.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1924/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imreplys 250 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Imreplys 250 mikrogram pulver till injektionsvätska
sargramostim
S.C. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**6. ÖVRIGT**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Imreplys 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning sargramostim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Imreplys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Imreplys
3. Hur du använder Imreplys
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imreplys ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Imreplys är och vad det används för

Imreplys innehåller den aktiva substansen sargramostim som liknar ett naturligt protein i kroppen som kallas granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF). GM-CSF hjälper benmärgen att producera vita blodkroppar och blodplättar, som är avgörande för att bekämpa infektioner och läka skador. Detta läkemedel används för att behandla vuxna och barn som plötsligt exponeras för höga mängder strålning. Detta tillstånd kallas: hematopoetiskt subsyndrom med akut strålningssyndrom (H-ARS). Strålning kan kraftigt sänka antalet vita blodkroppar (vilket ger ökad infektionsrisk), antalet blodplättar (vilket leder till blödning) och antalet röda blodkroppar, vilket orsakar anemi och potentiell organskada.

Sargramostim har också visat sig utöka antalet blodkroppar hos patienter med vissa blodcancersjukdomar som genomgår cytostatikabehandling eller har genomgått en benmärgstransplantation. Liksom cancerpatienter kommer personer som har exponerats för strålning och utvecklar HARS att ha ett försvagat immunsystem och ett minskat antal blodkroppar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Imreplys

Använd inte Imreplys

- om du är allergisk mot sargramostim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion, inklusive anafylaxi, mot humant GM-CSF (sargramostim) eller andra läkemedel som är tillverkade av jäst.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare innan du använder Imreplys.

En generaliserad allergireaktion är en ovanlig men allvarlig reaktion mot Imreplys kan uppträda. Detta kan omfatta utslag över hela kroppen, nässelutslag, andningssvårigheter, snabb puls, svettningar och svimningskänsla. I svåra fall kan en generaliserad allergireaktion vara livshotande. Om du tror att du har fått en generaliserad allergireaktion mot Imreplys, sluta att ta Imreplys och kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare.

Exponering för akut eller plötslig högdosstrålning kan leda till ett livshotande tillstånd. Den möjliga nyttan med Imreplys när det gäller att minska det livshotande tillståndet på grund av exponering för högdosstrålning bör övervägas i jämförelse med eventuella risker med att ta läkemedlet.

Vissa biverkningar av Imreplys kan också vara symtom på strålningsexponering eller andra behandlingar som du har fått. Kontakta läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare omedelbart om du efter att ha tagit Imreplys:

- utvecklar feber över 38 °C.
- märker tecken på infektion, inklusive frossa, halsont eller nästäppa.
- har svårt att andas eller får väsande andning, svimning, omfattande hudutslag, nässelutslag eller om du känner att du får en allergisk reaktion.
- upplever en plötslig viktökning eller andra tecken på vätskeansamling, såsom svullna ben eller fötter.
- utvecklar bröstsmärta, obehag i bröstet eller en snabb eller oregelbunden puls.

Om du är orolig över några andra biverkningar eller symtom som du eventuellt har, kontakta läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare.

Under behandling med sargramostim ska en läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare, om möjligt, övervaka dina blodvärden. Som resultat av testningen kan din Imreplys-dos justeras eller så kan din Imreplys-behandling avbrytas.

Om du har cancer och i synnerhet om du för närvarande behandlas för cancer, kontakta din cancerläkare så snart som möjligt efter strålningsexponering, oavsett om du har börjat med Imreplys eller inte.

Andra läkemedel och Imreplys

Tala om för läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare, eller apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Din läkare kommer att överväga fördelar och risker med att använda Imreplys för dig och ditt barn. Det är inte känt om sargramostim kan ge fosterskador.

Körförmåga och användning av maskiner

Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när man tar Imreplys har rapporterats.

3. Hur du använder Imreplys

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens, sjuksköterskans eller annan vårdgivares anvisningar. Rådfråga dem om du är osäker.

Administrering av Imreplys ska ske ***så snart som möjligt*** efter exponering för akut högdosstrålning.

Rekommenderad dos Imreplis som ska injiceras under huden (subkutan injektion) visas nedan.

- 7 mikrogram/kg hos barn och ungdomar som väger mer än 40 kg och hos vuxna
- 10 mikrogram/kg hos barn och ungdomar som väger 15 till 40 kg
- 12 mikrogram/kg hos nyfödda, spädbarn eller barn som väger mindre än 15 kg

Din läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare kommer att tala om för dig hur mycket som ska injiceras till dig eller ditt barn.

Din läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare kommer att tala om för dig hur länge du eller ditt barn behöver behandlas med Imreplis tills blodkroppssantalet har förbättrats tillräckligt, enligt blodprov. Om det inte är möjligt att ta blodprover för att fastställa antalet blodkroppar kan man sluta ta Imreplis efter dosering i 23 dagar i följd.

Individuell patientdos (mikrogram)	Individuell patientdos (mikrogram) = vikt (kg) x dos i mikrogram/kg - Faktisk kroppsvikt vid behandlingsstart ska alltid användas vid beräkning av initial dos. - Dividera totala mikrogram med 250 mikrogram/ml för att fastställa antalet ml som behövs.
Exempel för vuxen, barn eller ungdom som väger mer än 40 kg (80 kg kroppsvikt)	Individuell patientdos (mikrogram) = 80 kg x 7 mikrogram/kg = 560 mikrogram Det kommer att behövas 560 mikrogram Imreplis, dvs. 2 fulla injektionsflaskor med Imreplis och en tredjedels injektionsflaska (det återstående läkemedlet i den tredje injektionsflaskan ska kasseras). $560 \text{ mikrogram} \div 250 \text{ mikrogram/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Alltså kan en 3 ml spruta behövas.
Exempel för barn eller ungdomar som väger 15-40 kg (20 kg kroppsvikt)	Individuell patientdos (mikrogram) = 20 kg x 10 mikrogram/kg = 200 mikrogram Det kommer att behövas 200 mikrogram Imreplis, dvs. 1 tredjedels injektionsflaska med Imreplis (det återstående läkemedlet i den tredje injektionsflaskan ska kasseras). $200 \text{ mikrogram} \div 250 \text{ mikrogram/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Alltså kan en 1 ml spruta behövas.
Exempel för nyfödd, spädbarn eller barn som väger mindre än 15 kg (5 kg kroppsvikt)	Individuell patientdos (mikrogram) = 5 kg x 12 mikrogram/kg = 60 mikrogram Det kommer att behövas 60 mikrogram Imreplis, dvs. 1 tredjedels injektionsflaska med Imreplis (det återstående läkemedlet i den tredje injektionsflaskan ska kasseras). $60 \text{ mikrogram} \div 250 \text{ mikrogram/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Alltså kan en 1 ml spruta behövas.
Din dos	Individuell patientdos (mikrogram) = ____ kg x ____ mikrogram/kg = ____ mikrogram Det kommer att behövas ____ mikrogram Imreplis (____ injektionsflaskor och [1 eller ingen] del av en injektionsflaska [kassera eventuellt återstående läkemedel om en del av en injektionsflaska krävs]). $\text{____ mikrogram} \div 250 \text{ mikrogram/ml} = \text{____ ml}$. Alltså kan en ____ ml spruta behövas.

Om du har injicerat för stor mängd av Imreplis

Kontakta läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare så snart som möjligt. En vårdgivare kan vilja övervaka dig.

Om du har glömt att använda en dos av Imreplis

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa patienter som tar sargramostim kan uppleva oönskade biverkningar, varav de flesta är lindriga till måttliga och inte allvarliga.

Den allvarligaste biverkningen är en allvarlig allergisk reaktion (inklusive anafylaxi). Om detta händer dig ska du omedelbart sluta ta Imreplys och kontakta läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare.

Andra viktiga biverkningar är hög feber (över 38 °C), tecken på infektion (såsom frossa, halsont, nästäppa, snuva), andningssvårigheter eller väsande andning, svimningskänsla, omfattande hudutslag eller nässelutslag eller andra tecken på en allergisk reaktion, plötslig viktökning, svullna ben eller fötter, eller andra tecken på vätskeansamling, bröstsmärta, obehag i bröstet eller snabb eller oregelbunden puls. Om du får någon av dessa biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos minst 1 av 10 personer):

Diarré, kräkningar, känsla av att ha influensa, trötthet eller svaghet, muskelvärk, onormala blodprovsresultat, huvudvärk, ryggsmärta, viktnedgång, magsmärta, blödning i magtarmkanalen, skelettsmärta, orolig mage, blodiga kräkningar, ledsmärta, allmän kroppssmärta, halsont, känsla av att vara spänd eller orolig, och blödning i ögat.

Du kan också få en lindrig feber (mindre än 38 °C) ungefär en till fyra timmar efter en injektion, eller så kan du få svullnad, rodnad och/eller obehag där Imreplys injiceras. Huden kan bli röd, smärtsam eller svullen. Detta kan tyda på en reaktion på injektionsstället. Detta betyder vanligtvis inte att du måste sluta ta sargramostim. Om en reaktion uppstår på injektionsstället ska du kontakta läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare. Följande åtgärder kan vidtas för att förhindra ytterligare reaktioner på injektionsstället:

- Ta ut injektionsflaskorna med Imreplys och vatten för injektionsvätska från kylskåpet minst 30 minuter innan du planerar att injicera och låt dem komma upp i rumstemperatur innan du injicerar.
- Använd olika injektionsställen varje gång du injicerar.
- Undvik att gnugga huden före och efter injektionen.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

Vidgade blodkärl.

Om du är orolig över dessa eller andra biverkningar kontakta en läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Imreplys ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i den ursprungliga ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda försiktighetsåtgärder:

- Om öppnade injektionsflaskor når temperaturer upp till 25 °C är de stabila i upp till 1 år när de förvarats i skydd mot ljus.
- Om öppnade injektionsflaskor når temperaturer upp till 40 °C är de stabila i upp till 1 månad när de förvaras i skydd mot ljus.
- Ska inte utsättas för mer än 1 Gy joniserande strålning. Om öppnade injektionsflaskor utsätts för upp till 1 Gy joniserande strålning är de stabila i upp till 2 veckor vid temperaturer upp till 40 °C när de förvarats i skydd mot ljus.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan det tillslutna läkemedlet förvaras i rumstemperatur (15 °C-25 °C) i upp till 1 år. Tillslutna injektionsflaskor med Imrepuls som har exponerats för temperaturer över 25 °C och högst 40 °C kan förvaras i 1 månad.

Efter spädning med vatten för injektionsvätska kan Imrepuls-lösning förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sargramostim. Varje injektionsflaska av glas innehåller 250 mikrogram sargramostim. Efter beredning innehåller 1 ml 250 mikrogram sargramostim.
- Övriga hjälpämnen är mannitol (E421), sackaros, trometamol och saltsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imrepuls pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska) är ett vitt frystorkat pulver som levereras i en kartong innehållande fem 250 mikrogram injektionsflaskor av glas med en engångsdos.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Hur Imreplys förbereds och injiceras

Imreplys ska injiceras under huden (subkutan injektion). Din läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare kommer att tala om för dig hur mycket (i ml) som ska injiceras.

Följ alla anvisningar från läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare. Ändra inte dosen och sluta inte med Imreplys om inte läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare säger till dig att göra det.

Injektionsflaskorna med Imreplys är endast avsedda för engångsbruk.

Mer än en injektionsflaska med Imreplys kan behövas för varje dos beroende på patientens vikt.

Till exempel, om en vuxen patients vikt är 80 kg behövs tre injektionsflaskor med Imreplys och varje injektionsflaska behöver vatten för injektionsvätska för att lösa upp läkemedlet.

Nedan följer en lista över artiklar att använda som **inte** ingår i förpackningen med Imreplys, men som är nödvändiga för korrekt administrering:

- Vatten för injektionsvätska i en injektionsflaska eller ampull (detta är en speciell typ av vatten som är tillverkat specifikt för användning vid beredning av läkemedel för injektioner).
- En engångsspruta med gradering och nål för att tillsätta vatten för injektionsvätska för att lösa upp Imreplys i injektionsflaskan. En filternål ska användas om en glasampull med vatten för injektionsvätska används.
- En engångsspruta och nål för att injicera dosen med Imreplyslösning efter upplösning med vatten för injektionsvätska. Observera att när du väljer rätt spruta är det viktigt att se till att sprutans storlek är tillräcklig för att injicera den mängd av läkemedlet som krävs. Typiska sprutstorlekar (total volym) är 2 ml, 3 ml och 5 ml.
- Alkoholservetter för att rengöra huden på injektionsstället och för att rengöra ovansidan på injektionsflaskan/injektionsflaskorna och/eller ampullen/ampullerna.
- Bomullstuss eller kompress av gasväv.
- Kirurgisk tejp.
- Behållare för stickande och skärande avfall.

Vårdare/självalministrering

Imreplys kan självadministreras eller administreras av en vårdare.

Omfattande instruktioner för beredning och administrering av den beredda injektionsflaskan med Imreplys finns i bipacksedeln, avsnitt 3, "Hur du använder Imreplys".

Imreplys injektionsflaska/injektionsflaskor och artiklarna för korrekt administrering ska förvaras utom räckhåll för barn.

Steg 1: Förbered

Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten. Torka dem med en ren handduk.

Titta på utgångsdatumet på injektionsflaskan med Imreplys och annat material för att säkerställa att produkten/produkterna inte har passerat utgångsdatum.

Innan du förbereder en injektion ska du, för varje dos, placera de injektionsflaskor med Imreplys som behövs och vatten för injektionsvätska på en ren och välbelyst yta och låta dem bli rumstempererade.

- Försök **inte** värma läkemedel eller andra produkter med hjälp av en värmekälla såsom varmvatten eller mikrovågsugn.
- Lämna **inte** injektionsflaskan/injektionsflaskorna med Imreplys i direkt ljus. Förvara injektionsflaskan/injektionsflaskorna i kartongen tills det är dags för användning.
- **Skaka inte** Imreplys.

Ta bort det/de mörkblå plastlocket/plastlocken från injektionsflaskan med Imreplys och locket/locken från injektionsflaskan/injektionsflaskorna med vatten för injektionsvätska. Ta inte bort injektionsflaskans proppar. Ta inte bort den silverfärgade metallringen runt injektionsflaskans/injektionsflaskornas ovansida.

Figuren visar steg för en injektionsflaska med Imreplys.

Om ampull/ampuller med vatten för injektionsvätska används, rengör med alkoholservett före öppnande. När en glasampull ska öppnas ska den hållas upprätt. Kontrollera att all vätska är borta från ampullens hals. Om inte, knacka försiktigt ovanpå ampullen tills vätskan rinner tillbaka ner i den. Om det finns en prick på ampullen, säkerställ att pricken är vänd från dig. För att skydda fingrarna, använd en kompress eller pappershandduk för att hålla högst upp på ampullen. Håll ampullen i en hand och använd den andra handen för att vrida av halsen på ampullen i riktning bort från dig själv. Om du använder en plastampull, vrid den övre delen av ampullen tills den är avlägsnad.



Rengör varje injektionsflaskas propp med en ny alkoholservett för varje injektionsflaska. Låt injektionsflaskan lufttorka (blås inte på den).

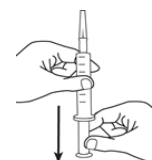


Steg 2. Dra upp vattnet för injektionsvätska i en spruta

Upprepa steg 2 och steg 3 för varje injektionsflaska med Imreplys som behövs för din dos enligt läkarens, apotekspersonalens, sjuksköterskans eller annan vårdgivares ordination.

Leta rätt på nålen och sprutan för att dra upp vattnet för injektionsvätska. Använd en filternål om en glasampull används. Om nålen inte sitter fast på sprutan, fäst den på sprutan med stickskyddet fortfarande på.

Om en injektionsflaska med vatten för injektionsvätska används: Dra stickskyddet rakt av i riktning bort från kroppen. Låt inte nålen vidröra någonting. Dra tillbaka sprutans kolv för att tillsätta 1 ml luft till sprutan.



För in nålen rakt ner i mitten av gummiproppen på injektionsflaskan med vatten för injektionsvätska.

Tryck sprutkolven nedåt för att trycka all luft från sprutan in i injektionsflaskan. Håll ett finger på kolven så att luften inte åker tillbaka in i sprutan.



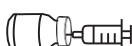
Låt nålen sitta kvar i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned. Kontrollera att vätskan täcker nålspetsen.	
Håll injektionsflaskan upp och ned och dra långsamt tillbaka sprutkolven tills det finns 1 ml vatten för injektionsvätska i sprutcyllindern, varefter du tar bort sprutan och nålen från injektionsflaskan. Om det finns luftbubblor i sprutan, knacka försiktigt på sprutkroppen med ett finger tills luftbubblorna stiger till sprutans nålände. Tryck försiktigt upp kolven för att trycka ut luftbubblorna ur sprutan. Upprepa dessa steg efter behov tills du har 1 ml vatten för injektionsvätska utan luftbubblor i sprutan. Ta bort sprutan med fastsatt nål från injektionsflaskan, kassera injektionsflaskan och gå till steg 3. <u>Om en ampull med vatten för injektionsvätska används:</u> Dra filternålens stickskydd rakt av i riktning bort från kroppen. Låt inte nålen vidröra någonting.	
För in filternålen rakt ner i ampullen med vatten för injektionsvätska. Kontrollera att vätskan täcker filternålens spets. Dra långsamt tillbaka sprutkolven tills det finns 1 ml vatten för injektionsvätska i sprutcyllindern. Om det finns luftbubblor i sprutan, ta bort sprutan med den fastsatta filternålen från ampullen och peka uppåt. Knacka försiktigt på sprutkroppen med ett finger tills luftbubblorna stiger till sprutans nålände. Tryck försiktigt upp kolven för att trycka ut luftbubblorna ur sprutan. Upprepa dessa steg efter behov tills du har 1 ml vatten för injektionsvätska utan luftbubblor i sprutan. Ta bort filternålen från sprutan. Sätt på en ny nål (filter behövs inte) för nästa steg. Kassera ampullen och gå till steg 3.	

Steg 3. Lös upp Imreplys-pulvret med det vatten för injektionsvätska som du drog upp i steg 2.

För in nålen på sprutan som innehåller vatten för injektionsvätska genom mitten av gummiproppen på injektionsflaskan med Imreplys. Tryck långsamt ner sprutkolven tills allt vatten för injektionsvätska från sprutan finns i injektionsflaskan med Imreplys. Dra ut sprutan och nålen helt från injektionsflaskan med Imreplys och kassera i behållaren för stickande och skärande avfall.	
Ställ injektionsflaskan med Imreplys upprätt på en plan yta och vrid försiktigt runt injektionsflaskan med Imreplys tills pulvret är helt upplöst och lösningen är klar och färglös. Skaka inte injektionsflaskan. Efter beredning måste läkemedlet förvaras i kylskåp vid 2°C-8°C och användas inom 24 timmar. Förvaras vid högst 8 °C. Får ej frysas. Upprepa steg 2 och steg 3 för varje injektionsflaska med Imreplys som behövs för din dos enligt läkarens, apotekspersonalens, sjuksköterskans eller annan vårdgivares ordination.	

Steg 4. Dra upp Imreplys-lösningen i en spruta

Gå igenom ditt recept för att bekräfta hur mycket (i ml) Imreplys-lösning du ska injicera under huden.	
---	--

Placera injektionsflaskan/injektionsflaskorna med Imreplys-lösning på en plan yta. Om injektionsflaskan/injektionsflaskorna är kalla, låt dem värmas till rumstemperatur i minst 30 minuter. Rengör proppen/propparna på injektionsflaskan med Imreplys med en ny alkoholservett. Låt proppen/propparna lufttorka.	
Leta rätt på nålen och sprutan för att dra upp Imreplys-lösning. Om nålen inte sitter fast på sprutan, fäst den på sprutan med stickskyddet fortfarande på. Dra stickskyddet rakt av i riktning bort från kroppen med spetsen uppåt. Låt inte nålen vidröra någonting.	
Ställ injektionsflaskan/injektionsflaskorna med Imreplys-lösning upprätt på en plan yta och för in nålen rakt ned genom mitten av proppen.	
Låt nålen sitta kvar i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned (om det behövs). Kontrollera att Imreplys-lösningen täcker nålspetsen. Dra långsamt tillbaka sprutkolven för att fylla sprutcyldern till den mängd (i ml) som motsvarar den dos som anges på ditt recept. Det kan behövas flera injektionsflaskor med Imreplys-lösning.	
Låt nålen sitta kvar i injektionsflaskan och kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan. Om det finns luftbubblor i sprutan, knacka försiktigt på sprutkroppen med ett finger tills luftbubblorna stiger till sprutans topp. Tryck försiktigt upp kolven för att trycka ut luftbubblorna ur sprutan. Håll nålspetsen i vätskan och dra tillbaka kolven till den siffra på sprutcylderns gradering som motsvarar din dos (i ml). Upprepa dessa steg efter behov.	
Kontrollera en gång till att du har rätt dos i sprutan. Det är viktigt att du använder exakt den dos som ordinerats av läkare, apotekspersonal, sjuksköterska eller annan vårdgivare. Ta INTE bort nålen från injektionsflaskan. Lägg ner injektionsflaskan på sida med nålen fortfarande kvar i injektionsflaskan.	

Steg 5: Välj och förbered ett injektionsställe

Rengör området närmast omkring det injektionsställe som du planerar att använda med en alkoholservett. Låt huden torka. Vidrör **inte** detta område igen före injektionen.

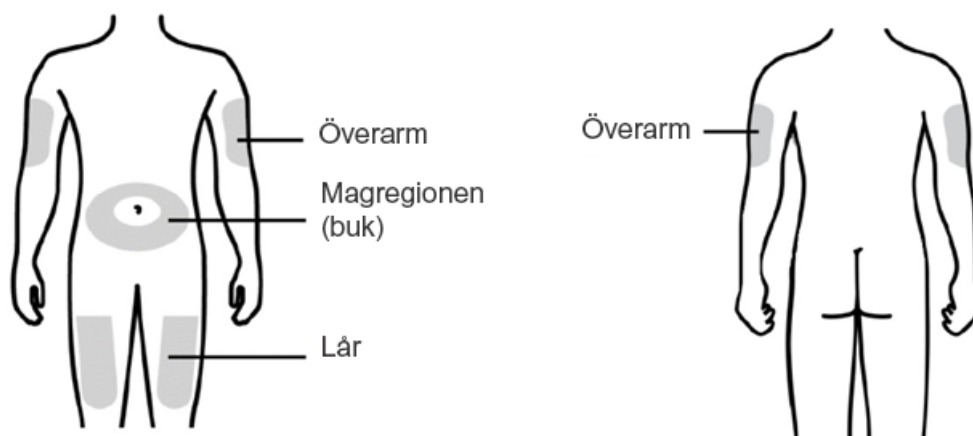
Använd inte samma injektionsställe som du använde vid den föregående injektionen. **Undvik** att injicera i områden där huden är bränd eller skadad (sårig), smärtsam, har blåmärken, är röd eller hård. Undvik att injicera i områden med ärr eller hudbristningar.

Du kan använda något av följande ställen för en injektion:

- Lår.
- Magregionen, förutom ett område på 5 cm närmast naveln.

- Utsidan av överarmen (endast om någon annan ger dig injektionen).

Rekommenderat administreringsställe för spädbarn och barn är låret.



Steg 6: Injicera Imreplys-lösning under huden (subkutant)

Ta bort sprutan och nålen som innehåller din ordinerade Imreplys-dos från injektionsflaskan.

Nyp ihop injektionsstället mellan tummen och pekfingeret. Var noga med att inte vidröra själva injektionsstället. Håll huden ihopnypt under injektionen.

Håll sprutan med den andra handen. För snabbt in nålen i huden i 45-90 graders vinkel. Ju snabbare du för in nålen i den ihopnypta huden, desto mindre obehag eller smärta blir det.

Tryck långsamt och konstant på sprutkolven tills all Imreplys-lösning har injicerats.

När du är klar, dra försiktigt ut nålen från huden.

Täck över injektionsstället med en bomullstuss eller kompress om det finns blod. Sätt vid behov en remsa kirurgtejp över bomullstussen eller kompressen. Gnid inte på injektionsstället.

Steg 7: Korrekt kassering

Gör följande:

Kassera allt material på lämpligt sätt enligt beskrivningen nedan.

Efter en användning

- Kassera omedelbart sprutan med nålen i en behållare för stickande och skärande avfall.
- Kassera omedelbart den använda injektionsflaskan med Imreplys i en lämplig avfallsbehållare.
- Se till att allt annat material kasseras i lämpliga behållare.

Sprutan, nålen, injektionsflaskan med Imreplys och vattnet för injektionsvätska får ALDRIG återanvändas.

Om du inte har någon avfallsbehållare för nålar eller sprutor, kan du använda en behållare för hushållsbruk som är stick- och läckagesäker.

Viktigt: Förvara alltid behållaren för stickande och skärande avfall utom räckhåll för barn.	
---	--

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.