

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imreplys 250 microgrammes, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 µg de sargramostim*.

Après reconstitution, chaque ml contient 250 µg de sargramostim.

*Le sargramostim est un facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression de levures (*S. cerevisiae*).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre lyophilisée, blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imreplys est indiqué pour le traitement de patients de tous âges exposés de manière aiguë à des doses myélosuppressives de rayonnement (atteints d'un sous-syndrome hématopoïétique du syndrome d'irradiation aiguë [H-ARS, haematopoietic sub-syndrome of acute radiation syndrome]).

Imreplys doit être utilisé conformément aux recommandations d'urgence radiologiques/nucléaires officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Imreplys doit être instauré dès que possible chez tout adulte, adolescent, enfant ou nourrisson qui a été exposé de manière aiguë à des doses myélosuppressives (supérieures à 2 gray [Gy]) de rayonnement avec suspicion de H-ARS d'après les signes et symptômes cliniques ou de H-ARS confirmé d'après les analyses de laboratoire. Si possible, une numération formule sanguine (NFS) avec différentiel de référence doit être obtenue.

Si possible, estimer la dose de rayonnement absorbée du/de la patient(e) (c.-à-d. niveau d'exposition aux rayonnements) en fonction des informations provenant des autorités de santé publique, de la biodosimétrie si disponible, ou des caractéristiques cliniques et des résultats de laboratoire tels que la cinétique de déplétion lymphocytaire.

Le traitement ne doit pas être interrompu si un H-ARS est suspecté ou diagnostiqué, même si la dose de rayonnement absorbée est estimée inférieure à 2 Gy. Le traitement par Imreplys ne doit pas être retardé si une NFS n'est pas facilement disponible ou si la dose de rayonnement absorbée ne peut pas être estimée.

Posologie

Imreplys doit être administré une fois par jour sous forme d'injection sous-cutanée et la posologie est basée sur le poids corporel comme suit :

- 7 microgrammes/kg chez les enfants et les adolescents pesant plus de 40 kg et chez les adultes
- 10 microgrammes/kg chez les enfants et les adolescents pesant entre 15 et 40 kg
- 12 microgrammes/kg chez les nouveau-nés, les nourrissons ou les enfants pesant moins de 15 kg

Voir *Réponse au traitement* pour obtenir des recommandations concernant la durée du traitement par Imreplys.

Modification de la dose

Pour les effets indésirables de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.8), la dose d'Imreplys doit être réduite à 50 % ou interrompue jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue, puis reprise à 50 % de la dose. D'autres mesures de prise en charge de l'effet indésirable doivent être instaurées et poursuivies si nécessaire. Si une réaction indésirable de grade 3 ou 4 persiste ou récidive après un ajustement/une reprise de la dose, Imreplys doit être définitivement arrêté.

Pour les effets indésirables de grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.8), le sargramostim doit être poursuivi avec une surveillance étroite du/de la patient(e) et une prise en charge de l'effet indésirable.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

Réponse au traitement

Une NFS avec différentiel de référence, puis une NFS en série tous les trois jours environ (si possible), doivent être réalisées jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles (NAN) reste supérieure à $1\,000/\text{mm}^3$ lors de 3 NFS consécutives. Après la première obtention d'une NAN supérieure à $1\,000/\text{mm}^3$, des NFS en série doivent être recueillies quotidiennement (si possible) pour éviter un traitement inutile et minimiser le risque de leucocytose (voir rubrique 4.4). Le début ou la poursuite de l'administration d'Imreplys ne doit pas être retardé(e) si une NFS n'est pas disponible.

L'administration d'Imreplys doit être poursuivie jusqu'à ce que la NAN reste supérieure à $1\,000/\text{mm}^3$ lors de 3 NFS consécutives ou dépasse $10\,000/\text{mm}^3$ après un nadir radio-induit. Si aucune NFS n'est disponible ou en l'absence de réponse au traitement, Imreplys peut être arrêté après 23 jours consécutifs d'administration.

Mode d'administration

Imreplys doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras.

Imreplys peut être auto-administré ou administré par un aidant.

Imreplys doit être reconstitué dans 1 ml d'eau pour préparations injectables. Des instructions complètes sur la préparation et l'administration de la poudre d'Imreplys après reconstitution sont fournies dans la notice, rubrique 3, « Comment utiliser Imreplys ».

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions d'hypersensibilité graves, y compris anaphylaxie, au GM-CSF humain ou à des produits dérivés de levures, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Imreplys peut être utilisé en association avec d'autres soins de soutien pour traiter le H-ARS.

Étant donné que le mécanisme de la toxicité du rayonnement commence au moment de l'exposition, le traitement par Imreplys doit commencer dès que possible après l'exposition au rayonnement. Cependant, les études d'efficacité du sargramostim lorsqu'il est administré moins de 24 heures après l'exposition à des doses myélosuppressives de rayonnements n'ont pas été menées dans un grand modèle animal de H-ARS induit par irradiation corporelle totale.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec le sargramostim. Le traitement par Imreplys doit être interrompu chez les patients ayant présenté une anaphylaxie après une dose antérieure de sargramostim.

Œdème hémodynamique, épanchements et surcharge liquidienne

Des cas d'œdème, de syndrome de fuite capillaire et d'épanchement pleural et/ou péricardique ont été rapportés chez des patients après l'administration de sargramostim dans des maladies hématologiques.

Chez les patients présentant des épanchements pleuraux et péricardiques préexistants, l'administration de sargramostim peut aggraver la rétention hydrique. La rétention hydrique associée ou aggravée par le sargramostim était réversible après une interruption ou une réduction de la dose de sargramostim, avec ou sans traitement diurétique.

Imreplys doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une rétention hydrique préexistante, des infiltrats pulmonaires ou une insuffisance cardiaque congestive. Le poids corporel et l'état d'hydratation doivent être étroitement surveillés pendant l'administration de sargramostim.

Arythmies supraventriculaires

Une arythmie supraventriculaire a été rapportée dans des études non contrôlées pendant l'administration de sargramostim dans des maladies hématologiques, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'arythmie cardiaque. Ces arythmies ont été réversibles après l'arrêt du traitement. Imreplys doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante. Un médecin ou un autre professionnel de la santé doit être consulté en cas d'apparition ou d'aggravation d'une arythmie.

Effet potentiel sur les cellules malignes

Le sargramostim est un facteur de croissance qui stimule les précurseurs myéloïdes normaux. Cependant, la possibilité que le sargramostim puisse agir comme facteur de croissance pour tout type de tumeur, en particulier les tumeurs malignes myéloïdes, ne peut être exclue. Les patients atteints d'un cancer préexistant ou ayant des antécédents de cancer doivent être traités par Imreplys dès que

possible après l'exposition aux rayonnements en raison du caractère potentiellement mortel de l'exposition et consulter un oncologue dès que possible.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité.

Le traitement par sargramostim chez les personnes qui n'ont pas été exposées à des doses myélosuppressives de rayonnement peut induire des anticorps anti-médicament neutralisants qui peuvent être liés à la durée d'exposition au sargramostim.

Risque de leucocytose

Des numérations leucocytaires $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ ont été observées chez les patients recevant du sargramostim pour des maladies hématologiques. Après l'arrêt du traitement par sargramostim, la leucocytose s'est résolue en 3 à 7 jours. Si la numération leucocytaire dépasse $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ chez un(e) patient(e), Imreplys doit être immédiatement arrêté.

Limites d'efficacité

L'efficacité du sargramostim peut être limitée chez les patients immunodéprimés et chez ceux présentant des affections sous-jacentes affectant la fonction de la moelle osseuse. Les patients présentant une myélosuppression préexistante, par exemple les patients présentant des tumeurs malignes hématologiques, des troubles auto-immuns ou ceux recevant une chimiothérapie/radiothérapie, peuvent présenter une réponse sous-optimale au sargramostim en raison d'une réduction des réserves de cellules progénitrices ou d'une altération de l'hématopoïèse. En outre, il existe une incertitude quant à l'efficacité du sargramostim chez les personnes fortement exposées à des doses élevées de rayonnement supérieures à 7,3 Gy (voir rubrique 5.1, Efficacité non clinique). Une exposition à des doses élevées de rayonnements peut provoquer une insuffisance médullaire irréversible, ce qui limite le bénéfice potentiel d'Imreplys dans la promotion de la récupération hématopoïétique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données disponibles sur les interactions médicamenteuses sont limitées. Les patients recevant à la fois du sargramostim et des médicaments induisant une leucocytose (par ex., corticoïdes, autres facteurs de stimulation des colonies, lithium) peuvent présenter un risque accru de leucocytose (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'exposition aiguë à des doses myélosuppressives de rayonnement comporte intrinsèquement un effet toxique sur la fertilité et le développement embryonnaire/fœtal. Cela doit être pris en compte pour le jugement clinique de l'utilisation d'Imreplys chez les femmes enceintes et/ou allaitantes.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du sargramostim chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Imreplys peut être utilisé chez les femmes enceintes atteintes de H-ARS si cela est cliniquement nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si le sargramostim/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour

l'enfant allaité ne peut être exclu.

L'allaitement peut être envisagé pendant le traitement par Imreplys, en gardant à l'esprit que les nouveau-nés peuvent également nécessiter un traitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur le sargramostim et la fertilité humaine. Les études effectuées chez le lapin ont montré des effets indésirables sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Imreplys n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi du sargramostim a été évaluée à l'aide de toutes les sources disponibles, y compris des études cliniques chez l'adulte et l'enfant dans diverses indications, des études sur des volontaires humains en bonne santé, des rapports sollicités ou non sollicités et les effets rapportés dans la littérature.

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus graves survenus pendant le traitement par sargramostim étaient les suivants :

- Réactions d'hypersensibilité graves, y compris anaphylaxie
- Œdème hémodynamique, épanchements et surcharge liquidienne
- Arythmies supraventriculaires

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients atteints de cancers hématologiques avec le sargramostim administré par voie intraveineuse sont les suivantes : fièvre (sans infection ; jusqu'à 95 %), diarrhée (jusqu'à 88 %), vomissements (jusqu'à 84 %), réactions cutanées (jusqu'à 77 %), éruption cutanée (jusqu'à 70 %), asthénie (jusqu'à 69 %), exploration fonctionnelle métabolique anormale (jusqu'à 58 %), malaise (jusqu'à 58 %), glycémie élevée (jusqu'à 49 %), douleurs abdominales (jusqu'à 38 %), perte de poids (jusqu'à 37 %), faible taux d'albumine (jusqu'à 36 %), prurit (jusqu'à 23 %), hémorragie gastro-intestinale (jusqu'à 27 %), frissons (jusqu'à 25 %), pharyngite (jusqu'à 23 %), douleurs osseuses (jusqu'à 21 %), douleur thoracique (jusqu'à 15 %), hypomagnésémie (jusqu'à 15 %), hématomène (jusqu'à 13 %), arthralgie (douleur articulaire ; jusqu'à 11 %), anxiété (jusqu'à 11 %), hémorragie oculaire (jusqu'à 11 %). Chez certains patients, les maladies sous-jacentes peuvent avoir contribué à la survenue de ces effets indésirables.

Tableau des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables est basé sur 5 études cliniques menées auprès de 182 patients atteints de cancers hématologiques où les leucocytes sont affectés de la même manière que pendant une exposition aiguë à des doses myélosuppressives de rayonnement. Dans ces études, le sargramostim a été administré par voie intraveineuse.

Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégories de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez des adultes et des enfants atteints de cancers hématologiques traités par sargramostim par voie intraveineuse dans des études cliniques contrôlées

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système nerveux	Anxiété				
Affections oculaires	Hémorragie oculaire				
Affections vasculaires		Vasodilatation			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite				
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale				
	Diarrhée				
	Hémorragie gastro-intestinale				
	Hématémèse				
	Vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit				
	Éruption cutanée				
	Réactions cutanées				
Affections musculosquelettiques et u tissu conjonctif	Douleur osseuse				
	Arthralgie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie				
	Douleur thoracique				
	Frissons				
	Fièvre (aucune infection)				
	Malaise				
	Perte de poids				
Investigations	Glycémie élevée				
	Albumine faible				
	Hypomagnésémie				
	Exploration fonctionnelle métabolique anormale SAI				

Population pédiatrique

Au total, 332 sujets pédiatriques ont été traités par sargramostim par voie intraveineuse dans 15 études cliniques menées dans des maladies hématologiques, chez des nouveau-nés prématurés et dans la maladie de Crohn dont 5 étaient contrôlées, 190 patients étaient âgés de 0 à 1 mois, 6 patients étaient âgés de > 1 mois à < 2 ans, 1 patient était âgé de < 1 an (non spécifié par ailleurs), 86 patients étaient âgés de 2 à < 12 ans et 49 patients étaient âgés de 12 à < 18 ans. Le profil de sécurité global était

similaire à celui observé chez les adultes.

Effets indésirables médicamenteux rapportés avec l'administration sous-cutanée de sargramostim

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés dans des études cliniques chez des volontaires adultes en bonne santé et des enfants atteints de la maladie de Crohn, où la majorité des patients ont reçu du sargramostim par voie sous-cutanée. À partir de ces études, en plus du Tableau 1, les effets indésirables comprennent des réactions au site d'injection (jusqu'à 91 %), des céphalées (jusqu'à 50 %), des douleurs dorsales (jusqu'à 47 %), des nausées (jusqu'à 23 %), des crampes abdominales (jusqu'à 17 %), une dyspnée (jusqu'à 12 %) et des douleurs corporelles générales (jusqu'à 13 %).

Rapports sollicités, non sollicités et issus de la littérature chez les patients traités par sargramostim (par différentes voies d'administration)

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adultes étaient la pyrexie, la réaction au site d'injection, la dyspnée, les nausées, les douleurs thoraciques, les vomissements, la diarrhée, les frissons, l'éruption cutanée, l'hypotension, les douleurs abdominales, la neutropénie fébrile, la septicémie, la pneumonie, les étourdissements et la syncope.

Des réactions graves d'hypersensibilité y compris l'anaphylaxie, l'œdème hémodynamique, les épanchements et la surcharge liquidienne ainsi que des arythmies supraventriculaires ont été rapportés avec l'utilisation du sargramostim dans différentes pathologies.

Aucune différence globale dans le profil de sécurité d'emploi n'a été observée entre les signalements dans les populations adultes et pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 100 µg/kg/jour (4 000 µg/m²/jour ou environ 16 fois la dose recommandée) ont été administrées à 4 patients atteints de tumeurs solides dans une étude de phase 1 non contrôlée par perfusion intraveineuse continue pendant 7 à 18 jours. Des augmentations des leucocytes jusqu'à 200 000 cellules/mm³ ont été observées.

Une dyspnée, un malaise, des nausées, une fièvre, une éruption cutanée, une tachycardie, un trouble respiratoire, une thrombocytopénie, des céphalées et des frissons ont été rapportés et étaient réversibles après l'arrêt du sargramostim.

En cas de surdosage, interrompre le traitement par Imreplys et surveiller le patient pour détecter une augmentation des leucocytes et des symptômes respiratoires.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteurs de stimulation des colonies, code ATC : L03AA09

Mécanisme d'action

Le sargramostim est un GM-CSF humain recombinant. La liaison aux récepteurs GM-CSF exprimés à

la surface des cellules cibles (progéniteurs hématopoïétiques et cellules immunitaires matures) déclenche une cascade de signalisation intracellulaire qui induit les réponses cellulaires (c.-à-d. division, maturation, activation). Le GM-CSF est un facteur multilinéaire et, en plus des effets dépendants de la dose sur la lignée myélomonocytaire, il peut favoriser la prolifération et la maturation des progéniteurs mégacaryocytaires et érythroïdes.

Efficacité non clinique

Les études d'efficacité du sargramostim pour l'indication H-ARS n'ont pas pu être menées chez l'homme, car la conduite de ces études est contraire aux principes d'éthique médicale généralement acceptés et les études sur le terrain après exposition accidentelle ou délibérée à des doses de rayonnements ionisants mettant en danger la vie des patients ne sont pas réalisables. Par conséquent, 3 études adéquates et bien contrôlées (c.-à-d. randomisées, en aveugle, contrôlées par placebo) ont été menées sur un modèle bien caractérisé de singe rhésus présentant un H-ARS induit par irradiation corporelle totale (ICT).

Ces études ont fourni des soins de soutien minimes, imitant l'environnement de ressources limité suite à un incident de destruction massive radiologique et/ou nucléaire. Aucun sang total, produit sanguin ou antibiotique individualisé n'a été fourni.

Dans toutes les études, les singes rhésus ont reçu 7 µg/kg en injection sous-cutanée quotidienne unique, qui est la dose clinique recommandée pour les adultes exposés à des doses myélosuppressives de rayonnement (voir rubrique 4.2).

Les principales preuves d'efficacité du sargramostim sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 2 : Étude randomisée, en aveugle, contrôlée par placebo chez des singes Rhésus (Étude 1)

Conception	Étude d'efficacité randomisée, en aveugle, contrôlée par placebo, menée chez le singe rhésus
Nombre d'animaux	108 primates non humains (PNH, 54 mâles, 54 femelles). Animaux exposés à 6,55 Gy (36 mâles:36 femelles) ou 7,13 Gy (18 mâles:18 femelles)
Randomisation	PNH randomisés pour recevoir du sargramostim (7 µg/kg/jour) ou un placebo (eau pour préparations injectables). Le traitement a débuté 48 ± 1 heure après l'ICT et a été poursuivi quotidiennement jusqu'à ce que la NAN soit ≥ 1 000 cellules/µl pendant 3 jours consécutifs ou que la NAN soit ≥ 10 000 cellules/µl
Dose de rayonnement	6,55 et 7,13 Gy
Résultats	
Critère d'évaluation principal	Survie à 60 jours après la radiothérapie
Résultats du critère d'évaluation principal (ICT de 6,55 Gy)	Le sargramostim a significativement augmenté la survie à 60 jours : 28/36 (77,8 %) ont survécu par rapport à 15/36 (41,7 %) dans le groupe témoin (p = 0,0018, méthode unilatérale exacte de Fisher)
Résultats du critère d'évaluation principal (ICT de 7,13 Gy)	Le sargramostim a amélioré la survie à 60 jours : 11/18 (61,1 %) ont survécu par rapport à 3/18 (16,7 %) dans le groupe témoin (p = 0,0076, méthode exacte unilatérale de Fisher)
Résultats du critère d'évaluation secondaire	Le sargramostim a amélioré les taux de récupération des leucocytes, neutrophiles, et des aux deux doses de rayonnement (6,55 et 7,13 Gy). Une réduction de l'incidences des infections bactériennes a également été observée.
Durée moyenne d'exposition à Imreplys	17,6 jours (intervalle : 12 à 23) [groupe 6,55 Gy] 16,8 jours (intervalle : 12 à 23*) [groupe 7,13 Gy]

Abréviations : NAN : numération absolue des neutrophiles ; PNH : primates non humains ; ICT : irradiation

corporelle totale

* Le Tableau 32 du rapport de l'étude présente une plage de durée de 12 à 24 jours, mais 1 jour a été manqué le jour 16 pour l'animal ayant reçu le traitement les jours 2 à 25.

Tableau 3 : Délai jusqu'au rétablissement pour les neutrophiles (NAN) et les plaquettes, et incidence d'infection chez les singes Rhésus (Étude 1)

Étude 1	Dose d'ICT	Sargramostim (N = 36)	Contrôle (N = 36)	Importance statistique (test du log-rank)
Délai jusqu'au rétablissement (jours), médiane de jours (IC à 95 %)				
NAN ≥ 500/μl	6,55 Gy	17 (16, 18)	19 (18, 20)	p < 0,0001
NAN ≥ 1 000/μl		18 (17, 18)	20 (19, 20)	p < 0,0001
Numération plaquettaire ≥ 20 000/μl		16 (NE, NE)	18 (18, NE)	p = 0,0008
NAN ≥ 500/μl	7,13 Gy	17 (16, 18)	19 (19, 20)	p = 0,2076
NAN ≥ 1 000/μl		17 (17, 18)	19 (18, 20)	p = 0,0206
Numération plaquettaire ≥ 20 000/μl		16 (15, 17)	20 (17, NE)	p = 0,0002
Incidence d'infection				
Incidence en %des infections bactériennes (IC à 95 %)	6,55 Gy	32 (27, 38)	63 (58, 69)	p < 0,0001
Incidence des hémocultures positives	6,55 Gy	18 %	45 %	S.O.

Abréviations : NAN : numération absolue des neutrophiles ; IC : intervalle de confiance ; NE : non estimé

Tableau 4 : Étude d'efficacité randomisée, contrôlée par placebo, dans le modèle de H-ARS induit par ICT chez des singes Rhésus (Étude 2)

Conception	Étude d'efficacité, en particulier le bénéfice relatif à la survie et à la réponse retardée (réponse de récupération hématopoïétique attendue) avec le sargramostim 60 jours après une ICT létale à la dose de DL _{50/60} avec des soins de soutien minimes (antibiotiques et liquides) chez le singe rhésus
Nombre d'animaux	105 PNH mâles randomisés dans 3 groupes (n = 35 par groupe)
Traitement	Quotidien jusqu'à NAN $\geq$ 1 000 cellules/ μ l
Dose de rayonnement	ICT 6,80 Gy
Critère d'évaluation principal	Survie à 60 jours
Résultats	
Survie à 60 jours	Nombre de PNH traités par sargramostim ayant survécu
24 heures	17 sur 35 (49 %) (p = 0,11, test du log-rank)
48 heures	21 sur 35 (60 %) (p = 0,03, test du log-rank)
Survie à 60 jours Contrôle	Nombre de PNH du groupe contrôle ayant survécu
	10 sur 34 (29 %)
Durée moyenne d'exposition à Imreplys	18 jours ou jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000 cellules/ μ l

Abréviations : NAN : numération absolue des neutrophiles ; DL : dose létale ; PNH : primates non humains ; ICT : irradiation corporelle totale

L'efficacité adéquate et bien contrôlée (AWC) et les études confirmatoires de l'efficacité de l'AWC chez des primates non humains (PNH) sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Étude d'efficacité randomisée, contrôlée par placebo, dans le modèle de H-ARS induit par ICT chez des singes Rhésus (Étude 3)

Conception	Étude d'efficacité randomisée, contrôlée par placebo, dans le modèle de H-ARS induit par ICT chez des PNH
Nombre d'animaux	308 PNH (154 mâles : 154 femelles)
Traitement	Quotidiennement à partir de 48, 72, 96 ou 120 heures après l'irradiation jusqu'à ce que la NAN revienne à $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ pendant 3 jours consécutifs. Le traitement était arrêté si la NAN était $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$
Dose de rayonnement	ICT 7,13 Gy
Objectif principal	Évaluer l'efficacité du sargramostim (7 $\mu\text{g/kg/jour}$) par rapport au placebo lorsqu'il est instauré 48, 72, 96 ou 120 heures après une ICT chez des PNH exposés à une ICT de 7,13 Gy
Critère d'évaluation principal	Survie à 60 jours
Objectifs secondaires	Évaluer l'efficacité sur les paramètres hématologiques et l'incidence de l'infection
Résultats	
Survie à 60 jours	Nombre de PNH traités par sargramostim ayant survécu
48 heures	30 sur 44 (68 %)
72 heures	33 sur 44 (75 %)
96 heures	30 sur 44 (68 %)
120 heures	37 sur 44 (84 %)
Survie à 60 jours	Nombre de PNH du groupe contrôle
Contrôle	38 sur 44 (86 %)
Durée moyenne d'exposition à Imreplies	Environ 16 jours jusqu'à $\text{NAN} \geq 1\ 000$ cellules/ μl pendant 3 jours consécutifs ou $\text{NAN} \geq 10\ 000$ cellules/ μl

* Les résultats de survie à 60 jours n'ont pas été statistiquement contrôlés pour la multiplicité. Par conséquent, la force des preuves est limitée, et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Abréviations : NAN : numération absolue des neutrophiles ; PNH : primates non humains ; ICT : irradiation corporelle totale

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité avec le sargramostim.

Chez les singes Rhésus exposés à des rayonnements inférieurs à 2 Gy et traités par 7 $\mu\text{g/kg/jour}$ de sargramostim par injection sous-cutanée pendant 14 jours, aucun anticorps anti-médicament n'a été observé. On s'attend à ce que l'effet des rayonnements nuise à la capacité du corps humain à développer des anticorps anti-médicament.

À ce jour, aucun signal de sécurité clinique n'a été associé aux anticorps anti-médicament ou aux anticorps anti-médicament neutralisants chez les patients non myélosupprimés.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Imreplies dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique traitement du syndrome d'irradiation aiguë (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Sous circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, que pour des raisons scientifiques et que pour des raisons éthiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes

concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du sargramostim n'est pas disponible chez les patients exposés de manière aiguë à des doses myélosuppressives de rayonnement.

La modélisation et la simulation des données pharmacocinétiques chez l'homme en bonne santé indiquent que les expositions à la $C_{\max}$ et à l'aire sous la courbe (ASC) du sargramostim à la dose de 7 µg/kg chez les adultes en bonne santé devraient dépasser les expositions à la $C_{\max}$ (97,6 % des patients) et à l'ASC (100 % des patients) du sargramostim à la même dose de 7 µg/kg chez les singes Rhésus.

La pharmacocinétique du sargramostim chez les patients pédiatriques en bonne santé a été estimée en mettant à l'échelle le modèle pharmacocinétique de la population adulte pour la population pédiatrique. Les valeurs moyennes de l'ASC₀₋₂₄ prédites par le modèle à des doses de sargramostim de 7, 10 et 12 µg/kg chez les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg (~adolescents), 15 à 40 kg (~jeunes enfants) et 0 à moins de 15 kg (~nouveau-nés à jeunes enfants), respectivement, étaient similaires aux valeurs de l'ASC chez les adultes après une dose de 7 µg/kg.

D'après une analyse pharmacocinétique de population des données de sargramostim lyophilisé, la $C_{\max}$ moyenne après une dose sous-cutanée de 7 µg/kg (équivalent à une dose de 250 µg/m² chez un humain de 70 kg avec une surface corporelle de 1,96) était de 3,03 ng/ml et l'ASC₀₋₂₄ moyenne était de 21,3 ng•h/ml. Il n'y a pas d'accumulation de sargramostim après une administration sous-cutanée répétée et les conditions à l'état d'équilibre sont remplies après une dose sous-cutanée unique.

Absorption

Après administration sous-cutanée, le sargramostim a été détecté dans le sérum précocement (15 min) et a atteint des concentrations sériques maximales entre 2,5 et 4 h.

Une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'ASC a été observée après une seule administration sous-cutanée de sargramostim dans la plage de doses de 2 à 8 µg/kg chez des sujets en bonne santé de sexe masculin.

Distribution

Dans une étude, des sujets en bonne santé ont reçu 250 µg de sargramostim par perfusion intraveineuse sur 2 heures. Le volume de distribution (V_z) observé après administration intraveineuse était de 14 L.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée, car le sargramostim est une protéine qui devrait se dégrader en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

Lorsque le sargramostim a été administré par voie sous-cutanée à des volontaires adultes en bonne santé, sa demi-vie d'élimination terminale était de 1,4 h. La clairance corporelle totale/biodisponibilité sous-cutanée (CL/F) observée était de 23,9 l/h.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

Dans une étude de toxicité à doses répétées, le sargramostim a été administré quotidiennement par voie sous-cutanée à des singes cynomolgus à des doses de 20 et 200 µg/kg/jour pendant 30 jours. Le système lympho-hématopoïétique a été identifié comme la cible principale de toxicité : une augmentation des globules blancs et des plaquettes ainsi qu'une infiltration des cellules spléniques inflammatoires et lymphoïdes ont été observées à ≥ 20 µg/kg/jour.

Une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse modérée à modérément sévère et des infiltrats de cellules mononucléées dans le cœur et d'autres organes ont été observés à 200 µg/kg/jour au sacrifice terminal, et une atrophie thymique modérée à modérément sévère a été observée à 200 µg/kg/jour chez les animaux en phase terminale et en phase de récupération. Tous les résultats ont été considérés comme étant liés à la pharmacologie du sargramostim et sont donc potentiellement pertinents sur le plan clinique ; cependant, la majorité des résultats ont été observés à une dose environ 17 à 29 fois supérieure à l'exposition clinique aux doses recommandées chez l'humain (7 à 12 µg/kg/jour) en fonction de l'échelle de poids corporel.

Un profil de toxicité similaire, mais à une dose plus faible (20 µg/kg/jour) a été observé dans une étude de toxicité à doses répétées de 42 jours dans laquelle des singes cynomolgus ont reçu 20, 63 et 200 µg/kg/jour par voie sous-cutanée avec une formulation de sargramostim contenant de l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), différente de celle d'Imreplys. Dans cette étude, l'exposition systémique (ASC) à 20 µg/kg/jour était environ 2 fois supérieure à l'exposition clinique aux doses recommandées chez l'humain (7 à 12 µg/kg/jour).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Toutes les études de reprotoxicité ont été réalisées avec une formulation de sargramostim contenant de l'EDTA différente de celle d'Imreplys.

Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, le sargramostim a été administré par voie sous-cutanée à des lapins à des doses de 25, 70 et 200 µg/kg/jour à partir de 6 jours avant l'insémination artificielle et jusqu'au jour de gestation (JG) 7. La toxicité maternelle était évidente à ≥ 70 µg/kg/jour. Une diminution des sites d'implantation et une augmentation de la perte et de la réduction pré-implantation des embryons viables ont été observées à 200 µg/kg/jour. L'ASC à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité sur la reproduction des femelles et le développement embryonnaire précoce de 70 µg/kg/jour était initialement (au début de la période d'administration) environ 7,2 fois supérieure à l'exposition clinique à la dose clinique recommandée chez l'adulte (7 µg/kg/jour).

Dans l'étude sur le développement embryo-fœtal, des lapines en gestation ont reçu des doses sous-cutanées de sargramostim pendant la période du JG6 au JG19 ou du JG19 au JG28 à 25, 70 et 200 µg/kg/jour.

La toxicité maternelle était évidente à ≥ 25 µg/kg/jour. Une augmentation des résorptions tardives et une réduction du poids fœtal ont été observées à ≥ 70 µg/kg/jour. Une augmentation des avortements spontanés et des pertes post-implantation, une réduction des fœtus viables et une réduction du poids utérin et placentaire gravide étaient évidentes à 200 µg/kg/jour. L'ASC à la DSENO pour la toxicité embryo-fœtale de 25 µg/kg/jour était initialement (au début de la période d'administration) environ 2,9 fois supérieure à l'exposition clinique à la dose clinique recommandée chez l'adulte (7 µg/kg/jour).

Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal, des doses SC de sargramostim ont été administrées aux lapines pendant les JG6 à JG19, JG19 à la parturition ou au jour d'allaitement (JA)1 au JA14 à 25, 70 et 200 µg/kg/jour. Une toxicité maternelle a été observée à ≥ 25 µg/kg/jour. À des doses ≥ 25 µg/kg/jour, une réduction de la survie postnatale de la progéniture a été observée lorsque les lapines étaient traitées pendant l'allaitement. La dose élevée de 200 µg/kg a entraîné une diminution du poids corporel des petits lorsque les lapines étaient traitées pendant l'allaitement et du JG19 à l'accouchement. Le traitement de JG6 à JG19 et de JG19 à la parturition à 200 µg/kg/jour a

entraîné des avortements, tandis qu'après le traitement de JG6 à JG19 à raison de 200 µg/kg/jour, on a également observé des pertes totales de portées, des résorptions précoces, une réduction du nombre de petits nés et une réduction de la taille des portées vivantes le Jour 0 après la naissance. Il n'y a pas de DSENO pour la toxicité néonatale. L'ASC de la dose de 25 µg/kg/jour était initialement (au début de la période d'administration) environ 2,6 fois supérieure à l'exposition clinique à la dose clinique recommandée chez l'adulte (7 µg/kg/jour).

À la fin des périodes d'administration, les expositions systémiques ont diminué en raison de la production d'anticorps anti-sargramostim, atteignant respectivement 1 fois, 0,2 fois et 0,2 fois l'exposition clinique dans les études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, le développement embryo-foetal et le développement pré- et post-natal.

Génotoxicité et carcinogénicité

Aucune étude visant à évaluer le potentiel mutagène et carcinogène du sargramostim n'a été menée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Saccharose

Trométamol

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans

Informations supplémentaires :

- Si les flacons non ouverts atteignent des températures allant jusqu'à 25 °C, ils sont stables jusqu'à 1 an à l'abri de la lumière.
- Si les flacons non ouverts atteignent des températures allant jusqu'à 40 °C, ils sont stables jusqu'à 1 mois à l'abri de la lumière.
- Ne pas exposer à plus de 1 Gy de rayonnement ionisant. Si des flacons non ouverts sont exposés à un maximum de 1 Gy de rayonnements ionisants, ils sont stables jusqu'à 2 semaines à des températures allant jusqu'à 40 °C à l'abri de la lumière.

Après reconstitution

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables (non conditionnée avec Imreplys), la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de cinq flacons de 8 ml (verre transparent de type I).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas secouer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1924/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Partner Therapeutics, Inc.
2625 162nd St SW
Lynnwood, WA 98087
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité d'emploi du sargramostim dans le traitement de l'exposition aiguë à des doses myélosuppressives de rayonnement chez des patients atteints d'un syndrome hématopoïétique du syndrome d'irradiation aiguë (H-ARS), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser l'étude PTX-01-001, une étude observationnelle rétrospective visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du sargramostim chez des personnes exposées à des doses myélosuppressives de rayonnements après un événement de rayonnement ionisant, selon un protocole approuvé et fournir les résultats.	Soumission du protocole : 30 juin 2025 Date d'échéance : résultats finaux de l'étude dans les 6 mois après l'utilisation du produit au cours d'un incident.
Afin de garantir un suivi adéquat de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du sargramostim dans le traitement de l'exposition aiguë à des doses myélosuppressives de rayonnement de patients atteints d'un syndrome hématopoïétique du syndrome d'irradiation aiguë (H-ARS), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité du sargramostim.	Soumission d'un protocole : S.O. Date d'échéance : à soumettre dans le cadre de la réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Imreplys 250 microgrammes, poudre pour solution injectable
sargramostim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 250 µg de sargramostim
Après reconstitution, chaque ml contient 250 µg de sargramostim.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du mannitol (E421), du saccharose, trométamol et acide chlorhydrique. Pour plus
d'informations, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas secouer.
Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Utilisation sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1924/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Imreplis 250 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Imreplis 250 microgrammes, poudre pour injection
sargramostim
Utilisation SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Imreplys 250 microgrammes, poudre pour solution injectable sargramostim

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien, votre infirmier/ère ou votre professionnel de santé.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, votre infirmier/ère ou votre professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Imreplys et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Imreplys
3. Comment utiliser Imreplys
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Imreplys
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Imreplys et dans quel cas est-il utilisé

Imreplys contient la substance active sargramostim qui est similaire à une protéine naturelle dans l'organisme appelée facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF). Le GM-CSF aide la moelle osseuse à produire des globules blancs et des plaquettes, qui sont essentiels pour combattre les infections et guérir les lésions. Ce médicament est utilisé pour traiter les adultes et les enfants à partir de la naissance, exposés soudainement à des quantités élevées de rayonnement. Cette affection est appelée : Sous-syndrome hématopoïétique du syndrome d'irradiation aiguë (H-ARS). Les rayonnements peuvent réduire considérablement le nombre de globules blancs (augmentant le risque d'infection), le nombre de plaquettes (entraînant des saignements) et le nombre de globules rouges, ce qui provoque une anémie et des lésions organiques potentielles.

Il a également été démontré que le sargramostim améliore la numération globulaire chez les patients atteints de certains cancers du sang et recevant une chimiothérapie ou après une greffe de moelle osseuse. Comme les patients cancéreux, les personnes qui ont été exposées à des rayonnements et qui développent un H-ARS auront un système immunitaire affaibli et une numération globulaire réduite.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Imreplys

N'utilisez jamais Imreplys

- si vous êtes allergique au sargramostim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez présenté une réaction allergique grave, y compris une anaphylaxie, au GM-CSF (sargramostim) humain ou à d'autres produits fabriqués à partir de levures.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou professionnel de santé avant d'utiliser Imreplys.

Une allergie généralisée est une réaction peu fréquente mais grave à Imreplys. Cela peut inclure une éruption cutanée sur tout le corps, de l'urticaire, des difficultés à respirer, un pouls rapide, des sueurs et une sensation d'évanouissement. Dans les cas sévères, une allergie généralisée peut mettre la vie en danger. Si vous pensez présenter une allergie généralisée à Imreplys, arrêtez de prendre Imreplys et contactez immédiatement un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé.

L'exposition à des rayonnements aigus ou soudains à haute dose peut être une affection mettant en jeu le pronostic vital. Le bénéfice possible d'Imreplys dans la réduction de la menace pour la vie due à l'exposition à des rayonnements à haute dose doit être pris en compte par rapport aux risques possibles liés à la prise du médicament.

Certains effets indésirables d'Imreplys peuvent également être des symptômes d'exposition aux rayonnements ou d'autres traitements que vous avez reçus. Contactez immédiatement un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé si, après avoir pris Imreplys :

- Vous présentez une fièvre supérieure à 38 °C
- Vous remarquez des signes d'infection, notamment des frissons, un mal de gorge ou une congestion (comme avoir le nez bouché)
- Vous avez des difficultés à respirer, vous présentez une respiration sifflante, un évanouissement, une éruption cutanée étendue, de l'urticaire ou vous avez l'impression de faire une réaction allergique
- Vous présentez une prise de poids soudaine ou d'autres signes d'accumulation de liquide, comme un gonflement des jambes ou des pieds
- Vous présentez une douleur thoracique, une gêne thoracique ou un pouls rapide ou irrégulier

Si vous êtes préoccupé(e) par tout autre effet indésirable ou symptôme que vous pourriez présenter, contactez un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé.

Pendant le traitement par sargramostim, si possible, un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé doit surveiller votre numération globulaire. Suite à l'analyse, votre dose d'Imreplys pourra être ajustée ou votre traitement par Imreplys pourra être arrêté.

Si vous avez un cancer, et en particulier si vous êtes actuellement traité(e) pour un cancer, contactez votre médecin oncologue dès que possible après l'exposition aux rayonnements, que vous ayez ou non commencé à prendre Imreplys.

Autres médicaments et Imreplys

Informez votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Votre médecin évaluera les bénéfices et les risques liés à l'utilisation d'Imreplys pour vous et votre bébé.

On ne sait pas si le sargramostim nuira à votre enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines pendant la prise d'Imreplys n'a été signalé.

3. Comment utiliser Imreplys

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou autre professionnel de santé. Vérifiez auprès d'eux en cas de doute.

L'administration d'Imreplys doit avoir lieu *dès que possible* après l'exposition à des doses élevées aiguës de rayonnement.

La dose recommandée d'Imreplys à injecter sous la peau (injection sous-cutanée) est indiquée ci-dessous.

- 7 microgrammes/kg chez les enfants et les adolescents pesant plus de 40 kg et chez les adultes
- 10 microgrammes/kg chez les enfants et les adolescents pesant entre 15 et 40 kg
- 12 microgrammes/kg chez les nouveau-nés, les nourrissons ou les enfants pesant moins de 15 kg

Votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou professionnel de santé vous indiquera le volume approprié à injecter à vous ou à votre enfant.

Votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou professionnel de santé vous indiquera combien de temps vous ou votre enfant devez être traités par Imreplys jusqu'à ce que la numération globulaire se soit suffisamment améliorée, comme déterminé par les analyses sanguines. S'il n'est pas possible de réaliser des analyses sanguines pour déterminer la numération globulaire, Imreplys pourra être arrêté après 23 jours consécutifs d'administration.

Dose individuelle du/de la patient(e) (µg)	Dose individuelle du/de la patient(e) (µg) = poids (kg) × dose en µg/kg - Le poids corporel réel au début du traitement doit toujours être utilisé lors du calcul de la dose initiale. - Diviser le nombre de µg total par 250 µg/ml pour déterminer le nombre de ml nécessaire.
Exemple pour un adulte, un enfant ou un adolescent pesant > 40 kg (80 kg de poids corporel)	Dose individuelle du/de la patient(e) (µg) = 80 kg × 7 µg/kg = 560 µg 560 µg d'Imreplys seront nécessaires, soit 2 flacons pleins d'Imreplys et un troisième flacon partiel (le médicament restant dans le troisième flacon doit être jeté). $560 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 2,2 \text{ ml}$. Une seringue de 3 ml est donc nécessaire.
Exemple pour un enfant ou un adolescent pesant entre 15 et 40 kg (20 kg de poids corporel)	Dose individuelle du/de la patient(e) (µg) = 20 kg × 10 µg/kg = 200 µg 200 µg d'Imreplys seront nécessaires, soit 1 flacon partiel d'Imreplys (le médicament restant dans le flacon doit être jeté). $200 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,80 \text{ ml}$. Par conséquent, une seringue de 1 ml est nécessaire.
Exemple pour un nouveau-né, un nourrisson ou un enfant pesant < 15 kg (5 kg de poids corporel)	Dose individuelle du/de la patient(e) (µg) = 5 kg × 12 µg/kg = 60 µg 60 µg d'Imreplys seront nécessaires, soit 1 flacon partiel d'Imreplys (le médicament restant dans le flacon doit être jeté). $60 \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = 0,24 \text{ ml}$. Par conséquent, une seringue de 1 ml est nécessaire.
Votre dose	Dose individuelle du/de la patient(e) (µg) = ____ kg × ____ µg/kg = ____ µg ____ µg d'Imreplys seront nécessaires (____ flacons pleins, et [1 ou aucun] flacon partiel [éliminer tout médicament restant si un flacon partiel est nécessaire]). $\text{____ } \mu\text{g} \div 250 \mu\text{g/ml} = \text{____ ml}$. Par conséquent, une seringue de ____ ml est nécessaire.

Si vous avez injecté plus d'Imreplys que vous n'auriez dû

Contactez un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé dès que possible. Un professionnel de santé pourra souhaiter vous surveiller.

Si vous oubliez une dose d'Imreplys

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains patients prenant du sargramostim peuvent présenter des effets indésirables, dont la plupart sont légers à modérés et non graves.

L'effet indésirable le plus grave est une réaction allergique grave (y compris une anaphylaxie) ; si cela vous arrive, arrêtez de prendre Imreplys et contactez immédiatement un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé.

D'autres effets indésirables importants sont une fièvre élevée (supérieure à 38 °C), des signes d'infection (tels que frissons, mal de gorge, congestion, écoulement nasal), des difficultés à respirer ou une respiration sifflante, une sensation d'évanouissement, une éruption cutanée étendue ou de l'urticaire, ou d'autres signes de réaction allergique, une prise de poids soudaine, un gonflement des jambes ou des pieds, ou d'autres signes d'accumulation de liquide, de douleurs thoraciques, de gêne thoracique ou un pouls rapide ou irrégulier. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, contactez immédiatement un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un professionnel de santé.

Des effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) comprennent : diarrhée, vomissements, sensation de grippe, sensation de fatigue ou de faiblesse, douleurs musculaires, résultats anormaux aux analyses de sang, maux de tête, douleurs dorsales, perte de poids, maux d'estomac, saignements gastro-intestinaux, douleurs osseuses, maux d'estomac, vomissements de sang, douleurs articulaires, douleurs généralisées dans le corps, maux de gorge, sensation de tension ou d'inquiétude, et saignement dans l'œil.

Vous pourriez également présenter une légère fièvre (moins de 38 °C) environ une à 4 heures après une injection, ou vous pourriez présenter un gonflement, une rougeur et/ou une gêne à l'endroit où Imreplys est injecté. La peau peut devenir rouge, douloureuse ou enflée. Cela peut être le signe d'une réaction au site d'injection. En général, vous n'aurez pas besoin d'arrêter de prendre le sargramostim. En cas de survenue d'une réaction au site d'injection, contactez un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé. Les mesures suivantes peuvent être prises pour prévenir d'autres réactions au site d'injection :

- Au moins 30 minutes avant l'injection prévue, retirez les flacons d'Imreplys et d'eau pour préparations injectables du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante avant l'injection
- Utilisez un site d'injection différent à chaque injection
- Évitez de frotter la peau avant ou après l'injection

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

Dilatation des vaisseaux sanguins.

Si ces effets indésirables ou tout autre effet indésirable vous inquiètent, contactez un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, y compris ceux qui ne sont pas mentionnés dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, votre infirmier/ère ou à un autre

professionnel de santé. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Imreplys

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Précautions particulières :

- Si les flacons non ouverts atteignent des températures allant jusqu'à 25 °C, ils sont stables jusqu'à 1 an à l'abri de la lumière.
- Si les flacons non ouverts atteignent des températures allant jusqu'à 40 °C, ils sont stables jusqu'à 1 mois à l'abri de la lumière.
- Ne pas exposer à plus de 1 Gy de rayonnement ionisant. Si des flacons non ouverts sont exposés à un maximum de 1 Gy de rayonnements ionisants, ils sont stables jusqu'à 2 semaines à des températures allant jusqu'à 40 °C à l'abri de la lumière.

Si vous ne disposez pas d'une réfrigération, vous pouvez conserver le produit scellé à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant un an maximum. Les flacons scellés d'Imreplys qui ont été exposés à des températures supérieures à 25 °C et ne dépassant pas 40 °C peuvent être conservés pendant un mois.

Après dilution avec de l'eau pour préparations injectables, la solution Imreplys peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 24 heures au maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imreplys

- La substance active est le sargramostim. Chaque flacon en verre contient 250 µg de sargramostim. Après reconstitution, chaque 1 ml contient 250 µg de sargramostim.
- Les autres excipients sont le mannitol (E421), le saccharose, le trométamol et l'acide chlorhydrique.

Comment se présente Imreplys et contenu de l'emballage extérieur

Imreplys, poudre pour solution injectable (poudre pour injection) est une poudre lyophilisée blanche fournie dans une boîte contenant cinq flacons en verre unidose de 250 µg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Partner Therapeutics Ltd.,
28 - 32 Pembroke Street Upper,

Dublin 2, Irlande.
D02NT28
Irlande
+353.1264.1754
info@partnertx.com

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Comment préparer et injecter Imreplys

Imreplys sera injecté sous votre peau (injection sous-cutanée). Votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou autre professionnel de santé vous indiquera le volume (ml) à injecter.

Suivez toutes les instructions fournies par votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou autre professionnel de santé. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas Imreplys à moins qu'un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé ne vous le demande.

Les flacons d'Imreplys sont à usage unique.

Plusieurs flacons d'Imreplys peuvent être nécessaires pour chaque dose en fonction du poids du/de la patient(e). Par exemple, si le poids du/de la patient(e) adulte est de 80 kg, trois flacons d'Imreplys seront nécessaires et chaque flacon aura besoin d'eau pour préparations injectables pour dissoudre le médicament.

Vous trouverez ci-dessous une liste des articles à utiliser qui ne sont **pas inclus** dans l'emballage d'Imreplys, mais qui sont essentiels pour une administration correcte :

- Eau pour préparations injectables dans un flacon ou une ampoule (il s'agit d'un type d'eau spécial fabriqué spécifiquement pour préparer les médicaments destinés à être injectés).
- Seringues et aiguilles doseuses jetables pour *ajouter* de l'eau pour préparations injectables afin de dissoudre Imreplys dans le flacon. Une aiguille avec filtre doit être utilisée en cas d'utilisation d'une ampoule d'eau pour préparations injectables en verre.
- Seringue et aiguille jetables pour *injecter* la dose de solution d'Imreplys après dissolution avec de l'eau pour préparations injectables. Veuillez noter que lors du choix de la seringue correcte, il est important de s'assurer que la taille de la seringue est adéquate pour injecter le volume requis du médicament. Les tailles de seringue habituelles (volume total) sont de 2 ml, 3 ml et 5 ml.
- Tampons imbibés d'alcool pour nettoyer votre peau au site d'injection et pour nettoyer le dessus du ou des flacon(s) et/ou ampoule(s).
- Boule de coton ou compresse de gaze.
- Bande adhésive.
- Récipient d'élimination des aiguilles et des seringues.

Soignant/auto-administration

Imreplys peut être auto-administré ou administré par un aidant.

Des instructions complètes sur la préparation et l'administration du flacon d'Imreplis reconstitué sont fournies dans la notice, rubrique 3, « Comment utiliser Imreplis ».

Le ou les flacons d'Imreplis et les éléments nécessaires à une administration correcte doivent être conservés hors de la portée des enfants.

Étape 1 : Préparation

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. Séchez-les avec une serviette propre.

Veuillez examiner la date de péremption sur le flacon Imreplis et les autres fournitures pour vous assurer que le ou les produit(s) ne sont pas périmés.

Pour chaque dose, placez la quantité d'Imreplis et l'eau pour préparations injectables nécessaires sur une surface propre et bien éclairée, et laissez-les revenir à température ambiante avant de préparer l'injection.

- **N'essayez pas** de réchauffer les produits en utilisant une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **Ne laissez pas** le ou les flacons d'Imreplis à la lumière directe. Conservez le ou les flacons dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.
- **Ne secouez pas** Imreplis.

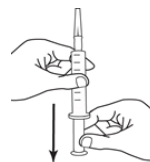
Retirez le ou les capuchons en plastique bleu foncé du ou des flacons d'Imreplis et le ou les capuchons/bouchons du ou des flacons d'eau pour préparations injectables. Ne retirez pas les bouchons des flacons. Ne retirez pas l'anneau métallique argenté entourant le bouchon du/des flacons. <i>La figure illustre l'étape pour un flacon d'Imreplis.</i> En cas d'utilisation d'une ou de plusieurs ampoules d'eau pour préparations injectables, nettoyez avec un tampon imbibé d'alcool avant l'ouverture. Pour ouvrir une ampoule en verre, elle doit être maintenue en position verticale. Vérifiez qu'il ne reste pas de liquide au niveau du col de l'ampoule. Si c'est pas le cas, tapotez doucement le haut de l'ampoule jusqu'à ce que le liquide redescende dans l'ampoule. S'il y a un point marqué sur l'ampoule, assurez-vous que le point est orienté à l'opposé de vous. Utilisez une compresse ou une serviette en papier pour tenir le haut de l'ampoule afin de protéger vos doigts. Tenez l'ampoule d'une main, en utilisant l'autre main pour casser le col de l'ampoule. En cas d'utilisation d'une ampoule en plastique, tordez le haut de l'ampoule jusqu'à ce qu'il s'enlève.	
Nettoyez chaque bouchon de flacon avec un nouveau tampon d'alcool. Laissez sécher le flacon à l'air libre (ne pas souffler dessus).	

Étape 2. Prélevez l'eau pour préparations injectables dans une seringue

Répétez les étapes 2 et 3 pour chaque flacon d'Imreplis nécessaire pour votre dose, comme prescrit par votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou autre professionnel de santé.

Localisez l'aiguille et la seringue pour prélever l'eau pour préparations injectables. Une aiguille filtrante doit être utilisée si une ampoule en verre est utilisée. Si l'aiguille n'est pas fixée à la seringue, fixez-la à la seringue avec le capuchon de l'aiguille toujours en place.

Si un flacon d'eau pour préparations injectables est utilisé : retirez le capuchon de l'aiguille bien droit et loin de votre corps. Ne laissez pas l'aiguille toucher quoi que ce soit. Tirez sur le piston de la seringue pour ajouter 1 ml d'air dans la seringue.



Insérez l'aiguille bien droit au centre du bouchon en caoutchouc du flacon d'eau pour préparations injectables.

Poussez le piston de la seringue vers le bas pour expulser tout l'air de la seringue dans le flacon. Maintenez votre doigt sur le piston afin que l'air ne revienne pas dans la seringue.

Gardez l'aiguille dans le flacon et retournez le flacon. Assurez-vous que le liquide recouvre l'extrémité de l'aiguille.



Gardez le flacon à l'envers et tirez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que 1 ml d'eau pour préparations injectables se trouve dans le cylindre de la seringue avant de retirer la seringue et l'aiguille du flacon. S'il y a des bulles d'air dans la seringue, tapotez doucement le corps de la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles d'air remontent à l'extrémité de l'aiguille de la seringue. Poussez doucement le piston vers le haut pour pousser les bulles d'air hors de la seringue. Répétez ces étapes si nécessaire jusqu'à ce que vous ayez 1 ml d'eau pour préparations injectables dans la seringue sans bulles d'air.

Retirez la seringue du flacon avec l'aiguille attachée, jetez le flacon et passez à l'étape 3.

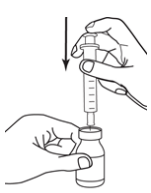
Si une ampoule d'eau pour préparations injectables est utilisée : Retirez le capuchon de l'aiguille filtrante bien droit et loin de votre corps. Ne laissez pas l'aiguille toucher quoi que ce soit.



Insérez l'aiguille filtrante bien droit dans l'ampoule d'eau pour préparations injectables. Assurez-vous que le liquide recouvre l'extrémité de l'aiguille filtrante. Tirez lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que 1 ml d'eau pour préparations injectables se trouve dans le corps de la seringue. S'il y a des bulles d'air dans la seringue, retirez la seringue de l'ampoule avec l'aiguille filtrante fixée et pointez-la vers le haut. Tapotez doucement le corps de la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles d'air remontent jusqu'à l'extrémité de l'aiguille de la seringue. Poussez doucement le piston vers le haut pour pousser les bulles d'air hors de la seringue. Répétez ces étapes si nécessaire jusqu'à ce que vous ayez 1 ml d'eau pour préparations injectables dans la seringue sans bulles d'air. Retirez l'aiguille filtrante de la seringue. Fixez une nouvelle aiguille (filtre non nécessaire) pour l'étape suivante. Jetez l'ampoule et passez à l'étape 3.

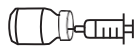


Étape 3. Dissolvez la poudre d'Imreplys avec l'eau pour préparations injectables que vous avez prélevée à l'étape 2.

Insérez l'aiguille de la seringue contenant l'eau pour préparations injectables dans le centre du bouchon en caoutchouc du bouchon du flacon d'Imreplys. Poussez lentement le piston de la seringue vers le bas jusqu'à ce que la totalité de l'eau pour préparations injectables de la seringue soit transférée dans le flacon d'Imreplys. Retirez complètement la seringue et l'aiguille du flacon d'Imreplys et jetez-les dans le récipient d'élimination pour aiguilles et seringues.	
Tout en maintenant le flacon d'Imreplys en position verticale sur une surface plane, tournez délicatement le flacon d'Imreplys de façon circulaire jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit limpide et incolore. Ne secouez pas le flacon. Une fois reconstitué, il doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et utilisé dans les 24 heures. À conserver à une température ne dépassant pas 8 °C. Ne pas congeler. Répétez les étapes 2 et 3 pour chaque flacon d'Imreplys nécessaire pour votre dose, comme prescrit par votre médecin, pharmacien, infirmier/ère ou autre professionnel de santé.	

Étape 4. Prélevez la solution d'Imreplys dans une seringue

Vérifiez votre ordonnance pour confirmer quel volume (ml) de solution d'Imreplys vous devez injecter sous la peau.	
Placer le ou les flacons de solution d'Imreplys sur une surface plane. Si le ou les flacons sont froids, laissez-les se réchauffer à température ambiante pendant au moins 30 minutes. Nettoyez le ou les bouchons du flacon d'Imreplys avec un nouveau tampon imbibé d'alcool. Laissez-les sécher à l'air libre.	
Localisez l'aiguille et la seringue pour prélever la solution d'Imreplys. Si l'aiguille n'est pas fixée à la seringue, fixez-la à la seringue avec le capuchon de l'aiguille toujours en place. Retirez le capuchon de l'aiguille bien droit et loin de votre corps en le pointant vers le haut. Ne laissez pas l'aiguille toucher quoi que ce soit.	
Maintenez le ou les flacons de solution d'Imreplys en position verticale sur une surface plane et insérez l'aiguille bien droit à travers le centre du bouchon.	
Gardez l'aiguille dans le flacon et retournez le flacon (si nécessaire). Assurez-vous que la solution d'Imreplys recouvre la pointe de l'aiguille. Tirez lentement sur le piston de la seringue pour remplir le corps de la seringue jusqu'à la quantité correcte (ml) qui correspond à la dose indiquée sur votre ordonnance. Plusieurs flacons de solution Imreplys peuvent être nécessaires.	

Conservez l'aiguille dans le flacon et vérifiez la présence de bulles d'air dans la seringue. S'il y a des bulles d'air dans la seringue, tapotez doucement le corps de la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue. Poussez doucement le piston pour pousser les bulles d'air hors de la seringue. Gardez l'extrémité de l'aiguille dans le liquide et tirez le piston jusqu'au chiffre sur le corps de la seringue qui correspond à votre dose (ml). Répétez ces étapes si nécessaire.	
Vérifiez à nouveau que vous avez la dose correcte dans la seringue. Il est important que vous utilisiez la dose exacte prescrite par un médecin, un pharmacien, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé. NE retirez PAS l'aiguille du flacon. Couchez le flacon sur le côté avec l'aiguille toujours dans le flacon.	

Étape 5 : Sélectionnez et préparez un site d'injection

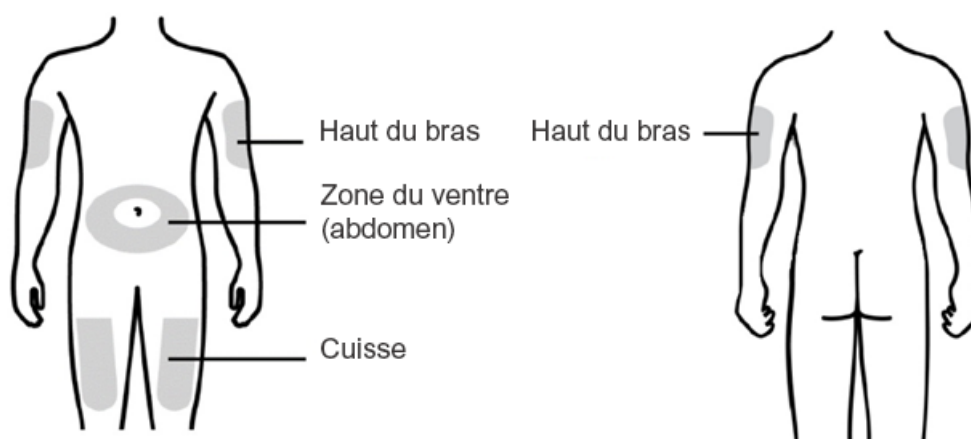
Nettoyez la zone immédiatement autour du site d'injection que vous prévoyez d'utiliser avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher votre peau. **Ne touchez plus** cette zone avant l'injection.

N'utilisez pas le même site d'injection que celui que vous avez utilisé pour l'injection précédente. **Évitez** d'injecter dans des zones où la peau est brûlée ou lésée (ulcérée), douloureuse, contusionnée, rouge ou dure. Évitez d'injecter dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.

Vous pouvez utiliser l'un des sites suivants pour une injection :

- Cuisse
- Zone du ventre, à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril
- Partie externe de la partie supérieure du bras (uniquement si quelqu'un d'autre vous administre l'injection)

Le site d'administration privilégié pour les nourrissons et les patients pédiatriques est la cuisse.



Étape 6 : Injectez la solution d'Imreplys sous la peau (par voie sous-cutanée)

Retirez la seringue et l'aiguille contenant la dose d'Imreplys prescrite du flacon. Pincez le site d'injection entre le pouce et l'index. Veillez à ne pas toucher le site d'injection lui-même. Gardez la peau pincée pendant l'injection. Tenez la seringue avec l'autre main. Insérez rapidement l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés. Plus vous insérerez rapidement l'aiguille dans la peau pincée, moins vous ressentirez d'inconfort ou de douleur. En exerçant une pression lente et constante, poussez le piston de la seringue jusqu'à ce que la totalité de la solution d'Imreplys soit injectée. Lorsque vous avez terminé, retirez doucement l'aiguille de votre peau. Couvrez le site avec du coton ou de la gaze s'il y a du sang. Appliquez une bande adhésive sur le tampon de coton ou la gaze, si nécessaire. Ne frottez pas le site d'injection.	
--	--

Étape 7 : Élimination appropriée

Procédez comme suit : Jetez de manière appropriée tout le matériel, comme décrit ci-dessous. Après une utilisation • Jetez immédiatement la seringue avec l'aiguille dans un récipient pour élimination des aiguilles et seringues. • Jetez immédiatement le flacon d'Imreplys usagé dans un récipient à déchets approprié. • Assurez-vous que tous les autres matériaux sont jetés dans les récipients appropriés. La seringue, l'aiguille, le flacon d'Imreplys et l'eau pour préparations injectables ne doivent JAMAIS être réutilisés. Si vous ne disposez pas d'un récipient pour élimination des aiguilles et seringues, vous pouvez utiliser un conteneur ménager résistant aux perforations et aux fuites. Important : Conservez toujours le récipient pour élimination des aiguilles et seringues hors de la portée des enfants.	
---	--

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.