

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable  
Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable  
Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 125 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,25 mL de solution contient 125 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL). Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant la délivrance de 125 microgrammes de romiplostim.

### Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 250 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL). Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant la délivrance de 250 microgrammes de romiplostim.

### Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 500 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL). Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant la délivrance de 500 microgrammes de romiplostim.

Le romiplostim est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules d'*Escherichia coli* (*E. coli*).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

La poudre est de couleur blanche.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Adultes :

Nplate est indiqué chez les patients adultes présentant une thrombopénie immunologique primaire (PTI), réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Population pédiatrique :

Nplate est indiqué chez les patients pédiatriques âgés de un an et plus présentant une thrombopénie immunologique primaire (PTI) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.

### Posologie

Nplate doit être administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

#### *Dose initiale*

La dose initiale de romiplostim est de 1 microgramme/kg de poids corporel.

#### *Calcul de la dose*

Le volume de romiplostim à administrer est calculé en fonction du poids corporel, de la dose requise et de la concentration du produit.

**Tableau 1. Directives pour le calcul de la dose et du volume individuels de romiplostim à administrer pour chaque patient**

Dose individuelle pour le patient (microgrammes)	Dose individuelle pour le patient (microgrammes) = poids (kg) x dose en microgrammes/kg  Le poids corporel réel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose initiale. <ul style="list-style-type: none"><li>• Chez l'adulte, les ajustements posologiques ultérieurs sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes.</li><li>• Chez l'enfant et l'adolescent, les ajustements posologiques ultérieurs sont basés sur l'évolution des taux de plaquettes et sur la <b>variation du poids corporel</b>. Il est recommandé de réévaluer le poids corporel toutes les 12 semaines.</li></ul>
Si la dose individuelle pour le patient est $\geq 23$ microgrammes :	Reconstituer le produit lyophilisé en suivant les instructions figurant à la rubrique 6.6. La concentration finale est de 500 microgrammes/mL.  Volume à administrer (mL) = dose individuelle pour le patient (microgrammes) / 500 microgrammes/mL (arrondir le volume au centième de mL le plus proche)
Si la dose individuelle pour le patient est $< 23$ microgrammes :	Le produit doit être dilué pour obtenir le dosage approprié. Reconstituer le produit lyophilisé puis le diluer en suivant les instructions figurant à la rubrique 6.6. La concentration finale est de 125 microgrammes/mL.  Volume à administrer (mL) = dose individuelle pour le patient (microgrammes)/125 microgrammes/mL (arrondir le volume au centième de mL le plus proche)

Exemple	<p>Un patient de 10 kg débute son traitement à la dose de 1 microgramme/kg de romiplostim.</p> <p>Dose individuelle pour le patient (microgrammes) = 10 kg x 1 microgramme/kg = 10 microgrammes</p> <p>Dans la mesure où la dose est &lt; 23 microgrammes, le produit doit être dilué pour obtenir le dosage approprié. Reconstituer le produit lyophilisé puis le diluer en suivant les instructions figurant à la rubrique 6.6. La concentration finale est de 125 microgrammes/mL.</p> <p>Volume à administrer (mL) = 10 microgrammes / 125 microgrammes/mL = 0,08 mL</p>
---------	--

### Ajustement de dose

Le poids corporel du patient mesuré à l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose. La dose hebdomadaire de romiplostim doit être augmentée par paliers de 1 microgramme/kg jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ( $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines à la même dose). Le taux de plaquettes devrait par la suite être évalué mensuellement et les ajustements posologiques nécessaires effectués conformément au tableau d'ajustement de la dose (tableau 2) afin de maintenir les taux de plaquettes dans la plage recommandée. Se reporter au tableau 2 ci-dessous pour consulter les informations relatives à l'ajustement de la dose et au suivi. La dose maximale hebdomadaire de 10 microgrammes/kg ne doit pas être dépassée.

**Tableau 2. Directives pour l'ajustement de la dose en fonction des taux de plaquettes**

Taux de plaquettes (x $10^9/L$ )	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire par palier de 1 microgramme/kg
> 150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire par palier de 1 microgramme/kg
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire  Quand le taux de plaquettes redevient < $150 \times 10^9/L$ , reprendre le traitement hebdomadaire à la dernière dose diminuée de 1 microgramme/kg

En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de  $50 \times 10^9/L$  après une réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ces cas, si cela est jugé cliniquement nécessaire et après évaluation médicale, des taux limites de plaquettes supérieurs peuvent être considérés pour réduire la dose ( $200 \times 10^9/L$ ) et pour interrompre le traitement ( $400 \times 10^9/L$ ).

Une perte de réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées doit inciter à rechercher rapidement les facteurs étiologiques (voir rubrique 4.4, perte de réponse au romiplostim).

### *Arrêt du traitement*

Le traitement par romiplostim doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10 microgrammes/kg, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter des hémorragies cliniquement importantes.

Les patients doivent être suivis cliniquement de manière régulière et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin pour chaque patient. De plus, une évaluation relative à une splénectomie devra être réalisée chez les patients non-splénectomisés. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de  $< 65$  ans et de  $\geq 65$  ans (voir rubrique 5.1). Ainsi, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient âgé. Il est toutefois recommandé une surveillance particulière chez ces patients en raison du faible nombre d'inclusions dans les essais cliniques effectués jusqu'à présent.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du romiplostim chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies.

### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Le romiplostim ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $\geq 7$ ), sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque identifié de thrombose de la veine porte chez les patients présentant une thrombopénie, associée à une insuffisance hépatique, traitée par agonistes de la thrombopoïétine (TPO) (voir rubrique 4.4).

Si l'utilisation du romiplostim est jugée nécessaire, le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de minimiser le risque de complications thromboemboliques.

### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé dans cette population. Nplate doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

### Mode d'administration

Administration sous-cutanée.

Après reconstitution de la poudre, Nplate solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Des précautions sont nécessaires lors de la préparation de Nplate pour calculer la dose et le volume exact d'eau stérile pour préparations injectables nécessaire à la reconstitution. Si la dose individuelle calculée pour le patient est inférieure à 23 microgrammes, le produit devra être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), stérile et sans conservateur afin d'obtenir le dosage approprié (voir rubrique 6.6). Une attention particulière doit être portée pour s'assurer que le volume approprié de Nplate est prélevé dans le flacon en vue de l'administration par voie sous-cutanée – une seringue avec des graduations de 0,01 mL doit être utilisée.

L'auto-administration de Nplate n'est pas autorisée chez les patients pédiatriques.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux protéines dérivées d'*E. coli*.

### 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.

#### Réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'interruption du traitement

La thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement par romiplostim. Le risque de saignement augmente si le traitement par romiplostim est interrompu alors qu'un traitement par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est en cours. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler toute diminution du taux de plaquettes et être pris en charge médicalement afin d'éviter tout saignement à l'arrêt du traitement par romiplostim. En cas d'interruption du traitement par romiplostim, il est recommandé de reprendre le traitement du PTI selon les recommandations usuelles de prise en charge. Une prise en charge médicale supplémentaire peut comprendre l'arrêt des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes.

#### Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse

L'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse semble être le résultat de la stimulation du récepteur à la TPO entraînant une augmentation du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse pouvant par la suite induire une libération de cytokines. L'augmentation de la réticuline peut être évoquée lors de modifications morphologiques des cellules sanguines périphériques et peut être détectée par une biopsie de la moelle osseuse. Il est donc recommandé de rechercher les anomalies cytologiques sur frottis sanguin et d'effectuer des numérations de la formule sanguine (NFS) avant et pendant le traitement par romiplostim. Voir rubrique 4.8 pour les informations sur l'augmentation de la réticuline observée dans les essais cliniques avec le romiplostim.

Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur le frottis sanguin du patient, l'administration de romiplostim doit être interrompue, un examen clinique doit être effectué et une biopsie de la moelle osseuse avec une coloration appropriée de la réticuline doit être envisagée. La comparaison avec une précédente biopsie de moelle osseuse, si disponible, doit être effectuée. Si l'efficacité est maintenue et si le frottis sanguin observé chez le patient est anormal, le médecin devra réévaluer toutes les options cliniques, notamment la réalisation d'une biopsie de moelle osseuse, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par romiplostim ou l'instauration d'un autre traitement du PTI.

#### Complications thrombotiques/thromboemboliques

Un taux de plaquettes supérieur aux valeurs normales expose à un risque de complications thrombotiques/thromboemboliques. L'incidence des événements thrombotiques/thromboemboliques observés dans les études cliniques était de 6,0 % avec le romiplostim et de 3,6 % avec le placebo. Des précautions sont nécessaires en cas d'administration de romiplostim chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thromboembolie incluant entre autres, des facteurs de risque héréditaires (par exemple Facteur V de Leiden) ou des facteurs de risque acquis (par exemple déficience d'ATIII, syndrome des antiphospholipides), un âge avancé, des patients ayant des périodes prolongées d'immobilisation, des pathologies malignes, des traitements contraceptifs ou hormono-substitutifs, une chirurgie ou un traumatisme, une obésité et un tabagisme.

Chez des patients atteints de maladie hépatique chronique traités par romiplostim des cas d'évènements thromboemboliques, incluant des thromboses de la veine porte, ont été rapportés. Le romiplostim doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Les recommandations d'ajustement de dose doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

### Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses, incluant des surdosages et des sous-dosages, ont été rapportées chez des patients recevant Nplate, les recommandations concernant le calcul de la dose et l'ajustement posologique doivent être suivies. Chez certains patients pédiatriques, une étape supplémentaire de dilution est nécessaire après la reconstitution pour obtenir le dosage approprié, ce qui peut augmenter le risque d'erreur médicamenteuse (voir rubrique 4.2).

Le surdosage peut entraîner une augmentation excessive des taux de plaquettes associée à des complications thrombotiques/thromboemboliques. Si le taux de plaquettes augmente de façon excessive, arrêter Nplate et surveiller le taux de plaquettes. Reprendre le traitement par Nplate en suivant les recommandations de posologie et d'administration. Le sous-dosage peut se traduire par un taux de plaquettes plus bas que prévu et un risque potentiel de saignement. Le taux de plaquettes doit être surveillé chez les patients recevant Nplate (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).

### Progression des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) existants

Un rapport bénéfice/risque favorable du romiplostim a été établi uniquement pour le traitement de la thrombopénie associée au PTI (voir rubrique 4.1) et le romiplostim ne doit pas être utilisé dans d'autres situations cliniques associées à une thrombopénie.

Chez les adultes et les patients âgés, le diagnostic de PTI doit avoir été confirmé par l'exclusion d'autres situations cliniques pouvant induire une thrombopénie, en particulier le diagnostic d'un SMD doit être éliminé. La réalisation d'une ponction et d'une biopsie de la moelle osseuse doit normalement avoir été réalisée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans, et ceux présentant des symptômes systémiques ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

Au cours d'études cliniques chez l'adulte évaluant le romiplostim chez des patients présentant un SMD, des cas d'augmentation transitoire des cellules blastiques ont été observés et des cas de progression de SMD en leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été signalés. Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des patients présentant un SMD, le traitement par romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'un excès du nombre de cas de progression en LAM et d'une augmentation du nombre de cellules blastiques circulantes de plus de 10 % chez les patients recevant du romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM par rapport aux SMD de plus faible risque.

Romiplostim ne doit pas être utilisé pour le traitement des thrombopénies dues aux SMD ou tout autre cause de thrombopénie autre que le PTI en dehors des essais cliniques.

### Perte de réponse au romiplostim

Une diminution de la réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec un traitement par romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées doit inciter à une recherche des facteurs étiologiques, incluant l'immunogénicité (voir rubrique 4.8) et l'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse (voir ci-dessus).

### Effets du romiplostim sur les globules rouges et les globules blancs

Des modifications des taux de globules rouges (diminution) et de globules blancs (augmentation) ont été observées dans les études pré-cliniques de toxicologie (chez le rat et le singe) ainsi que chez les

patients présentant un PTI. Une anémie et une leucocytose concomitantes peuvent survenir (dans une fenêtre de 4 semaines) chez des patients, indépendamment du fait qu'ils soient splénectomisés ou non, mais ont été observées plus fréquemment chez les patients ayant subi une splénectomie au préalable. La surveillance de ces taux doit être envisagée chez les patients traités par romiplostim.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions potentielles entre le romiplostim et d'autres médicaments co-administrés résultant de la liaison aux protéines plasmatiques restent inconnues.

Dans les essais cliniques, les médicaments utilisés pour le traitement du PTI en association avec le romiplostim comprenaient des corticoïdes, le danazol et/ou l'azathioprine, des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), et des immunoglobulines anti-D. Le taux de plaquettes doit être surveillé en cas d'association de romiplostim avec un autre médicament du traitement du PTI afin de s'assurer du maintien des taux de plaquettes dans l'intervalle recommandé (voir rubrique 4.2).

Les corticoïdes, le danazol et l'azathioprine peuvent être arrêtés ou voir leurs posologies diminuées quand ils sont utilisés en association avec le romiplostim (voir rubrique 5.1). Le taux de plaquettes doit être surveillé en cas de diminution ou d'interruption des autres traitements du PTI, afin d'éviter que le taux de plaquettes ne descende en dessous du taux recommandé (voir rubrique 4.2).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation du romiplostim chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le romiplostim passe la barrière placentaire et augmente le taux de plaquettes chez le fœtus. Des pertes post-implantatoires et une légère augmentation de la mortalité périnatale des nouveau-nés ont également été constatées dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Le romiplostim n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

##### Allaitement

On ne sait pas si le romiplostim ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par romiplostim doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité.

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

Nplate a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Dans les essais cliniques, des épisodes transitoires de sensations vertigineuses, de légères à modérées, ont été ressentis par certains patients.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités par romiplostim était de 91,5 % (248/271). La durée moyenne d'exposition au romiplostim de cette population de patients était de 50 semaines.

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par Nplate comprennent : une réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'arrêt du traitement, une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse, des complications thrombotiques/thromboemboliques, des erreurs médicamenteuses et une progression du SMD existant en LAM. Les effets indésirables les plus fréquemment observés comprennent des réactions d'hypersensibilité (y compris des cas d'éruption cutanée, d'urticaire et d'angio-œdème) et des céphalées.

### Tableau des effets indésirables

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

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures Rhinite***	Gastroentérite Pharyngite*** Conjonctivite*** Infection de l'oreille*** Sinusite***/** Bronchite****	Grippe Infection localisée Rhino-pharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Myélome multiple Myélofibrose
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anomalies de la moelle osseuse* Thrombopénie* Anémie	Anémie aplasique Insuffisance médullaire Leucocytose Splénomégalie Thrombocytémie Taux de plaquettes augmenté Taux de plaquettes anormal
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité**	Angio-œdème	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance à l'alcool Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation Goutte
Affections psychiatriques		Insomnie	Dépression Rêves anormaux

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges Migraine Paresthésie	Clonies Dysgueusie Hypoesthésie Hypogueusie Neuropathie périphérique Thrombose du sinus transverse
Affections oculaires			Hémorragie conjonctivale Trouble de l'accommodation Cécité Trouble oculaire Prurit oculaire Augmentation de la sécrétion lacrymale Œdème papillaire Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige
Affections cardiaques		Palpitations	Infarctus du myocarde Fréquence cardiaque augmentée
Affections vasculaires		Bouffée congestive	Thrombose veineuse profonde Hypotension Embolie périphérique Ischémie périphérique Phlébite Thrombophlébite superficielle Thrombose Erythromélgie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée***	Embolie pulmonaire*	Toux Rhinorrhée Gorge sèche Dyspnée Congestion nasale Respiration douloureuse
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute***	Nausées Diarrhée Douleur abdominale Constipation Dyspepsie	Vomissement Hémorragie rectale Odeur de l'haleine Dysphagie Reflux gastro-œsophagien Hématochésie Hémorragie buccale Gêne de l'estomac Stomatite Dyschromie dentaire

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Affections hépatobiliaires			Thrombose de la veine porte Augmentation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Ecchymoses Rash	Alopécie Réaction de photosensibilité Acné Dermatite de contact Sécheresse cutanée Eczéma Erythème Rash avec exfoliation Pousse anormale des cheveux Prurigo Purpura Eruption papuleuse Rash prurigineux Nodule cutané Odeur anormale de la peau Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Myalgies Contractures musculaires Extrémités douloureuses Dorsalgie Douleur osseuse	Tension musculaire Faiblesse musculaire Douleur de l'épaule Contractions musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Œdème périphérique Syndrome pseudo-grippal Douleur Asthénie Fièvre Frissons Réaction au site d'injection Gonflement périphérique***	Hémorragie au site d'injection Douleur thoracique Irritabilité Malaise Œdème du visage Sensation de chaud Sensation de nervosité

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Investigations			Pression artérielle augmentée Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase Température corporelle augmentée Perte de poids Prise de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion	

\* Voir rubrique 4.4

\*\* Réactions d'hypersensibilité, incluant des cas de rash cutané, d'urticaire et d'angio-œdème

\*\*\* Effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques

\*\*\*\* Effets indésirables supplémentaires observés chez les patients adultes avec une durée d'évolution du PTI pouvant aller jusqu'à 12 mois

#### Population adulte avec une durée d'évolution du PTI pouvant aller jusqu'à 12 mois

Le profil de tolérance du romiplostim était similaire chez tous les patients adultes, quelle que soit la durée d'évolution du PTI. En particulier, dans l'analyse intégrée de PTI d'une durée  $\leq 12$  mois ( $n = 311$ ), 277 patients adultes présentant un PTI d'une durée  $\leq 12$  mois et ayant reçu au moins une dose de romiplostim parmi les patients de 9 études sur le PTI ont été inclus (voir aussi rubrique 5.1). Dans cette analyse intégrée, les effets indésirables suivants (incidence de 5 % minimum et au moins 5 % plus fréquents avec Nplate par rapport au placebo ou au traitement de référence) ont été constatés chez les patients sous romiplostim avec une durée d'évolution du PTI pouvant aller jusqu'à 12 mois, mais n'ont pas été observés chez les patients adultes avec une durée d'évolution du PTI  $> 12$  mois : bronchite, sinusite (rapportées fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )).

#### Population pédiatrique

Dans les études pédiatriques, 282 patients pédiatriques atteints de PTI ont été traités par romiplostim dans 2 essais cliniques contrôlés et 3 non contrôlés. La durée médiane d'exposition était de 65,4 semaines. Le profil global de tolérance était similaire à celui observé chez l'adulte.

Les effets indésirables en pédiatrie ont été observés chez les patients pédiatriques atteints de PTI des populations d'analyse de la tolérance randomisées (2 essais cliniques contrôlés) et non randomisées (2 essais contrôlés et 3 non contrôlés) dans lesquelles l'incidence de survenue était au moins égale à 5 % dans le bras romiplostim et au moins supérieure de 5 % dans le bras romiplostim par rapport au bras placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients pédiatriques atteints de PTI âgés d'un an et plus étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, toux, douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, diarrhée, rash, fièvre, contusion (rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ )), ainsi que pharyngite, conjonctivite, infection de l'oreille, gastroentérite, sinusite, purpura, urticaire et gonflement périphérique (rapporté fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )).

Les effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques par rapport aux études chez l'adulte étaient les suivants : douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, rhinite, pharyngite, conjonctivite, infection de l'oreille, sinusite et gonflement périphérique.

Certains des effets indésirables observés chez l'adulte ont été rapportés plus fréquemment en pédiatrie : toux, diarrhée, rash, fièvre et contusion (rapportés très fréquemment  $\geq 1/10$ ) en pédiatrie, ainsi que purpura et urticaire (rapportés fréquemment  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en pédiatrie.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets listés ci-dessous ont été considérés comme reliés au traitement par romiplostim.

#### *Évènements hémorragiques*

Durant l'intégralité du programme clinique chez des patients adultes atteints de PTI, il a été observé une relation inverse entre les évènements hémorragiques et le taux de plaquettes. Tous les évènements hémorragiques cliniquement significatifs ( $\geq$  grade 3) sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$ . Tous les évènements hémorragiques  $\geq$  grade 2 sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ . Aucune différence statistiquement significative sur l'incidence globale des évènements hémorragiques n'a été observée entre les patients recevant Nplate et les patients recevant le placebo.

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo menées chez l'adulte, 9 patients ont présenté un évènement hémorragique considéré comme grave (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo ; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59 ; IC à 95 % = (0,15 ; 2,31)). Des évènements hémorragiques de grade 2 ou plus ont été rapportés chez 15 % des patients traités par romiplostim et 34 % des patients recevant le placebo (Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,35 ; IC à 95 % = (0,14 ; 0,85)).

Lors de l'étude pédiatrique de phase 3, le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites (voir rubrique 5.1) était de 1,9 (4,2) pour le bras romiplostim et 4,0 (6,9) pour le bras placebo.

#### *Thrombocytose*

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 3 cas de thrombocytose ont été rapportés,  $n = 271$ . Aucune séquelle clinique associée à cette élévation du taux de plaquettes n'a été rapportée chez ces 3 patients.

Les cas de thrombocytose ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) chez les patients pédiatriques, l'incidence de survenue étant de 1 (0,4 %). L'incidence de survenue était de 1 (0,4 %) pour les thrombocytoses de grade  $\geq 3$  ou graves.

#### *Thrombopénie après arrêt du traitement*

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 4 cas de thrombopénie après arrêt du traitement ont été rapportés,  $n = 271$  (voir rubrique 4.4).

#### *Progression des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) existants*

Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des sujets adultes présentant un SMD, le traitement par romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'une augmentation du nombre de cas de progression de SMD en LAM et d'augmentations transitoires du nombre de cellules blastiques chez les patients traités par romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM (voir rubrique 4.4). La survie globale était similaire à celle observée pour le placebo.

#### *Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse*

Dans les essais cliniques chez l'adulte, le traitement par romiplostim a été interrompu chez 4 patients sur 271 en raison de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse. La réticuline a été observée sur biopsie de moelle osseuse chez 6 autres patients (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre d'un essai clinique en pédiatrie (voir rubrique 5.1), parmi les patients pour lesquels une biopsie de moelle osseuse réalisée au cours de l'étude était évaluable, 5 patients sur 27 (18,5 %) ont présenté une augmentation de la réticuline 1 an après l'exposition au romiplostim (cohorte 1) et 17 patients sur 36 (47,2 %) ont présenté une augmentation de la réticuline durant la deuxième année après l'exposition au romiplostim (cohorte 2). Cependant, aucun patient n'a présenté d'anomalies médullaires incohérentes avec un diagnostic sous-jacent de PTI à l'inclusion ou au cours du traitement.

### *Immunogénicité*

La production d'anticorps anti-romiplostim et anti-TPO a été étudiée au cours des essais cliniques menés chez les patients adultes atteints de PTI. Bien que 5,7 % (60/1 046) et 3,2 % (33/1 046) des patients ont présenté des tests positifs au développement d'anticorps se liant respectivement au romiplostim et à la TPO, seuls 4 patients étaient positifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim ; ces anticorps n'ont pas provoqué de réaction croisée avec la TPO endogène. Sur les 4 patients, 2 se sont révélés négatifs à la dernière recherche d'anticorps neutralisant le romiplostim (positif transitoire) et 2 sont restés positifs à la dernière recherche (anticorps persistants). L'incidence des anticorps préexistants dirigés contre le romiplostim et la TPO était respectivement de 3,3 % (35/1 046) et 3,0 % (31/1 046).

Lors des études pédiatriques, l'incidence du développement d'anticorps se liant au romiplostim était de 9,6 % (27/282) à tout moment. Sur les 27 patients, 2 avaient, à l'inclusion, des anticorps préexistants non neutralisants se liant au romiplostim. En outre, 2,8 % (8/282) ont développé des anticorps neutralisant le romiplostim. Au total, 3,9 % (11/282) des patients ont été porteurs d'anticorps se liant à la TPO à un moment quelconque au cours du traitement par romiplostim. Sur ces 11 patients, 2 avaient des anticorps préexistants non neutralisants se liant à la TPO. Un patient (0,35 %) présentant un résultat négatif à l'inclusion, présentait après l'inclusion un résultat faiblement positif aux anticorps neutralisant l'activité de la TPO pendant l'étude (invariablement négatif pour les anticorps anti-romiplostim). Le patient a montré une réponse transitoire des anticorps pour les anticorps neutralisant l'activité de la TPO, avec un résultat négatif à la dernière recherche au cours de la période de l'étude.

L'étude de registre post-commercialisation a inclus 19 patients pédiatriques confirmés. L'incidence post-traitement des anticorps se liant au romiplostim était de 16 % (3/19), dont 5,3 % (1/19) de patients positifs aux anticorps neutralisant le romiplostim. Aucun anticorps anti-TPO n'a été détecté. L'étude incluait un total de 184 patients adultes confirmés. Chez ces patients, l'incidence post-traitement des anticorps se liant au romiplostim était de 3,8 % (7/184), dont 0,5 % (1/184) de patients positifs aux anticorps neutralisant le romiplostim. Au total, 2,2 % (4/184) des patients adultes ont développé des anticorps non neutralisants se liant à la TPO.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Si la formation d'anticorps neutralisants est suspectée, contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin que des tests immunologiques puissent être réalisés (voir rubrique 6 de la notice).

### 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**

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat après une dose unique de 1 000 microgrammes/kg ou chez le singe après des doses répétées de romiplostim de 500 microgrammes/kg (respectivement 100 ou 50 fois la dose clinique maximale de 10 microgrammes/kg).

En cas de surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thromboemboliques. Si le taux de plaquettes augmente de façon excessive, arrêter Nplate et surveiller le taux de plaquettes. Reprendre le traitement par Nplate en suivant les recommandations de posologie et d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques, Code ATC : B02BX04

#### Mécanisme d'action

Le romiplostim est une protéine fusionnée avec un Fc-peptide (peptibody) qui active la cascade de transcription intracellulaire via le récepteur à la TPO (connu aussi sous le nom cMpl) pour augmenter la production de plaquettes. Le peptibody comprend le domaine Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1 dont chaque sous-unité est liée au niveau C-terminal de façon covalente à une chaîne peptidique contenant 2 domaines de liaison au récepteur à la TPO.

Le romiplostim n'a pas d'homologie de séquence d'acides aminés avec la TPO endogène. Dans les essais précliniques et cliniques, aucun anticorps anti-romiplostim n'a interagi avec la TPO endogène.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la tolérance du romiplostim ont été évaluées jusqu'à 3 ans en traitement continu. Dans les essais cliniques, l'administration de romiplostim a permis d'obtenir une augmentation dose-dépendante du taux de plaquettes. Le délai pour atteindre l'effet maximal sur le taux de plaquettes est approximativement de 10 à 14 jours indépendamment de la dose. Après une administration unique sous-cutanée de 1 à 10 microgrammes/kg de romiplostim chez des patients présentant un PTI, le pic du taux de plaquettes était 1,3 à 14,9 fois le taux avant instauration du traitement pendant une période de 2 à 3 semaines, et la réponse était variable d'un patient à l'autre. Le taux de plaquettes des patients présentant un PTI et ayant reçu 6 injections hebdomadaires de 1 ou 3 microgrammes/kg de romiplostim était compris entre 50 et  $450 \times 10^9/L$  pour la majorité des patients. Parmi les 271 patients traités par romiplostim pour PTI au cours des essais cliniques, 55 (20 %) avaient 65 ans ou plus, et 27 (10 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients plus âgés et plus jeunes dans les études contrôlées *versus* placebo.

#### *Résultats des études pivots contrôlées versus placebo*

La tolérance et l'efficacité de romiplostim ont été évaluées dans deux études cliniques en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients adultes présentant un PTI, représentatifs de l'intégralité de cette population et ayant reçu au moins un traitement avant l'entrée dans l'étude.

L'étude S1 (20030212) a évalué des patients non-splénectomisés ayant une réponse non satisfaisante ou ayant présenté une intolérance aux précédents traitements. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait de 2,1 ans en médiane (intervalle de 0,1 à 31,6). Les patients avaient reçu en médiane 3 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 1 à 7) avant l'entrée dans l'étude. Les traitements antérieurs comprenaient des corticoïdes (90 % des patients), des immunoglobulines (76 %), le rituximab (29 %), les agents cytotoxiques (21 %), le danazol (11 %), et l'azathioprine (5 %). Les patients avaient un taux de plaquettes médian de  $19 \times 10^9/L$  à l'entrée dans l'étude.

L'étude S2 (20030105) a évalué des patients splénectomisés et présentant encore une thrombopénie. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait de 8 ans en médiane (intervalle de 0,6 à 44,8). En plus de la

splénectomie, les patients avaient reçu en médiane 6 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 3 à 10) avant l'entrée dans l'étude. Les traitements antérieurs étaient les corticoïdes (98 % des patients), les immunoglobulines (97 %), le rituximab (71 %), le danazol (37 %), les agents cytotoxiques (68 %) et l'azathioprine (24 %). Les patients avaient un taux de plaquettes médian de  $14 \times 10^9/L$  à l'entrée dans l'étude.

Les deux études présentaient la même méthodologie. Les patients ( $\geq 18$  ans) étaient randomisés selon un ratio de 2:1 de façon à recevoir une dose initiale de romiplostim de 1 microgramme/kg ou le placebo. Les patients recevaient une injection sous-cutanée unique hebdomadaire pendant 24 semaines. Les doses étaient ajustées pour maintenir le taux de plaquettes ( $50$  à  $200 \times 10^9/L$ ). Dans les deux études, l'efficacité était évaluée par l'augmentation de la proportion de patients atteignant une réponse plaquettaire durable. La médiane de la posologie hebdomadaire moyenne était de 3 microgrammes/kg chez les patients splénectomisés et de 2 microgrammes/kg chez les patients non-splénectomisés.

Dans les deux études, une proportion significativement plus importante de patients recevant le romiplostim ont atteint une réponse plaquettaire durable, comparé aux patients recevant le placebo. Dans les études contrôlées *versus* placebo, après les 4 premières semaines de traitement, le romiplostim a permis le maintien des taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  chez 50 à 70 % des patients pendant une période de traitement de 6 mois. Dans le groupe placebo, de 0 à 7 % des patients ont eu une réponse plaquettaire pendant les 6 mois de traitement. Un résumé des principaux critères d'efficacité est présenté ci-après.

#### Résumé des principaux résultats des études contrôlées versus placebo

	Etude 1 patients non-splénectomisés		Etude 2 patients splénectomisés		Etudes 1 & 2 combinées	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable<sup>a</sup></b>	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(IC à 95 %)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
Valeur p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
<b>Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire globale<sup>b</sup></b>	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(IC à 95 %)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>Nombre moyen de semaines avec réponse plaquettaire<sup>c</sup></b>	15	1	12	0	14	1
(ET)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Etude 1		Etude 2		Etudes 1 & 2 combinées	
	patients non-splénectomisés		patients splénectomisés			
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>Nombre (%) de patients ayant eu recours à un traitement d'urgence<sup>d</sup></b>	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(IC à 95 %)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
Valeur p	0,001		0,0175		< 0,0001	
<b>Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable à dose stable<sup>e</sup></b>	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(IC à 95 %)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
Valeur p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

<sup>a</sup> La réponse plaquettaire durable était définie par un taux de plaquettes hebdomadaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 6 semaines lors des semaines 18 à 25 de l'étude en l'absence de traitement d'urgence à un quelconque moment de la période de traitement.

<sup>b</sup> La réponse plaquettaire globale était définie par une réponse plaquettaire durable ou transitoire. La réponse plaquettaire transitoire était définie par un taux de plaquettes hebdomadaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines lors des semaines 2 à 25 de l'étude mais sans réponse plaquettaire durable. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse hebdomadaire dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.

<sup>c</sup> Le nombre de semaines avec une réponse plaquettaire était défini par le nombre de semaines avec un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant les semaines 2 à 25 de l'essai. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse hebdomadaire dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.

<sup>d</sup> Les traitements d'urgence étaient définis comme tout traitement administré en vue d'augmenter le taux de plaquettes. Les patients ayant eu besoin de traitement d'urgence n'étaient pas pris en compte en ce qui concerne la réponse plaquettaire durable. Les traitements de secours autorisés dans les essais comprenaient des IgIV, des transfusions de plaquettes, des immunoglobulines anti-D, et des corticoïdes.

<sup>e</sup> Une dose stable était définie par une dose variant de  $\pm 1$  microgramme/kg maintenue pendant les 8 dernières semaines de traitement.

#### *Résultats des études chez des patients adultes ayant un PTI nouvellement diagnostiqué ou persistant*

L'étude S3 (20080435) était une étude en ouvert à un seul bras chez des patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante (taux de plaquettes  $\leq 30 \times 10^9/L$ ) au traitement de première intention. L'étude a inclus 75 patients dont l'âge médian était de 39 ans (intervalle de 19 à 85 ans) et 59 % étaient des femmes.

La durée médiane entre le diagnostic du PTI et l'inclusion dans l'étude était de 2,2 mois (intervalle de 0,1 à 6,6). Soixante pour cent des patients (n = 45) présentaient une durée d'évolution du PTI < 3 mois et 40 % (n = 30) une durée d'évolution du PTI  $\geq 3$  mois. Le taux de plaquettes médian lors de la sélection était de  $20 \times 10^9/L$ . Les traitements préalables du PTI comprenaient des corticoïdes, des immunoglobulines ou des immunoglobulines anti-D. Les patients recevant déjà des traitements du PTI selon un schéma posologique constant étaient autorisés à poursuivre ces traitements pendant les études. Les traitements de secours (c.-à-d. corticoïdes, IgIV, transfusions de plaquettes, immunoglobulines anti-D, dapsons, danazol et azathioprine) étaient autorisés.

Les patients ont reçu une injection sous-cutanée unique hebdomadaire de romiplostim sur une période de traitement de 12 mois, avec des ajustements individuels de dose afin de maintenir les taux de

plaquettes (entre  $50 \times 10^9/L$  et  $200 \times 10^9/L$ ). Pendant l'étude, la dose hebdomadaire médiane de romiplostim était de 3 microgrammes/kg (25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile : 2-4 microgrammes/kg).

Sur les 75 patients inclus dans l'étude 20080435, 70 (93 %) ont présenté une réponse plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant une période de traitement de 12 mois. Le nombre moyen de mois avec réponse plaquettaire pendant une période de traitement de 12 mois était de 9,2 (IC à 95 % : 8,3 ; 10,1) mois ; la médiane était de 11 (IC à 95 % : 10 ; 11) mois. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de la durée médiane avant la première réponse plaquettaire était de 2,1 semaines (IC à 95 % : 1,1 ; 3,0). Vingt-quatre (32 %) patients ont maintenu une rémission sans traitement, définie par tous les taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 6 mois en l'absence de romiplostim et de tout médicament pour le PTI (concomitant ou de secours) ; la durée médiane avant le début du maintien de tous les taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 6 mois était de 27 semaines (intervalle de 6 à 57).

Dans une analyse intégrée de l'efficacité, 277 patients adultes avec une durée d'évolution du PTI  $\leq 12$  mois et ayant reçu au moins une dose de romiplostim parmi les patients de 9 études sur le PTI (y compris l'étude S3) ont été inclus. Sur les 277 patients traités par romiplostim, 140 patients avaient reçu un diagnostic récent de PTI (durée d'évolution du PTI  $< 3$  mois) et 137 patients étaient atteints de PTI persistant (durée d'évolution du PTI  $\geq 3$  mois et  $\leq 12$  mois). Le pourcentage de patients atteignant une réponse plaquettaire durable, définie par au moins 6 taux de plaquettes hebdomadaires  $\geq 50 \times 10^9/L$  entre les semaines 18 et 25 du traitement, était de 50 % (IC à 95 % : 41,4 % à 58,6 %) pour les 140 patients ayant reçu un diagnostic récent de PTI et 55 % (IC à 95 % : 46,7 % à 64,0 %) pour les 137 patients atteints de PTI persistant. Le pourcentage de temps médian (Q1, Q3) avec une réponse plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  était de 100,0 % (70,3 % ; 100,0 %) pour les patients ayant reçu un diagnostic récent de PTI et 93,5 % (72,2 % ; 100,0 %) pour les patients atteints de PTI persistant. En outre, le pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours était de 47,4 % pour les patients ayant reçu un diagnostic récent de PTI et 44,9 % pour les patients atteints de PTI persistant.

#### *Résultats des études comparées au traitement de référence chez les patients non-splénectomisés*

L'étude S4 (20060131) était un essai randomisé en ouvert de 52 semaines chez des patients adultes ayant reçu un traitement par romiplostim ou un traitement médical de référence. À l'inclusion, le diagnostic de PTI datait de 2 ans en médiane (intervalle de 0,01 à 44,2). Cette étude évaluait des patients non-splénectomisés avec un PTI et un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ . Le romiplostim a été administré à 157 patients par injection sous-cutanée (SC) hebdomadaire à une dose initiale de 3 microgrammes/kg, ajustée tout au long de l'étude dans une limite de 1-10 microgrammes/kg afin de maintenir les taux de plaquettes entre 50 et  $200 \times 10^9/L$ . 77 patients ont reçu le traitement de référence selon les pratiques institutionnelles ou les recommandations thérapeutiques.

Le taux d'incidence global de splénectomie chez les patients du groupe romiplostim a été de 8,9 % (14 patients sur 157) comparé à 36,4 % (28 patients sur 77) dans le groupe traitement de référence, avec un odds ratio (romiplostim *versus* traitement de référence) de 0,17 (IC à 95 % : 0,08 ; 0,35).

L'incidence globale d'échec de traitement chez les patients a été de 11,5 % (18 patients sur 157) dans le groupe romiplostim comparée à 29,9 % (23 patients sur 77) dans le groupe traitement de référence, avec un odds ratio (romiplostim *versus* traitement de référence) de 0,31 (IC à 95 % : 0,15 ; 0,61).

Parmi les 157 patients randomisés dans le groupe romiplostim, trois patients n'ont pas reçu le romiplostim. Parmi les 154 patients ayant reçu le romiplostim, l'exposition médiane totale au romiplostim a été de 52,0 semaines, et elle était comprise entre 2 à 53 semaines. La dose hebdomadaire la plus fréquemment utilisée était comprise entre 3-5 microgrammes/kg (25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile respectivement ; médiane 3 microgrammes/kg).

Parmi les 77 patients randomisés dans le groupe traitement de référence, deux patients n'ont pas reçu de traitement de référence. Parmi les 75 patients qui ont reçu au moins une dose de traitement de référence, l'exposition médiane totale au traitement de référence a été de 51 semaines, et est allée de 0,4 à 52 semaines.

### *Réduction des traitements concomitants du PTI*

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo en double aveugle menées chez l'adulte, les patients recevant déjà des traitements du PTI selon un schéma posologique constant étaient autorisés à poursuivre ces traitements pendant l'étude (corticoïdes, danazol et/ou azathioprine). Au début de l'étude, 21 patients non-splénectomisés et 18 splénectomisés recevaient certains de ces traitements concomitants (principalement des corticoïdes). A la fin de la période de traitement, tous les patients splénectomisés ayant reçu du romiplostim (100 %) ont pu arrêter ou réduire la dose de plus de 25 % de leurs traitements concomitants du PTI, comparativement à 17 % des patients ayant reçu le placebo. Soixante-treize pourcents des patients non-splénectomisés ayant reçu du romiplostim ont pu arrêter ou réduire la dose de plus de 25 % de leurs traitements concomitants du PTI, par rapport à 50 % des patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.5).

### *Evènements hémorragiques*

Durant l'intégralité du programme clinique chez des patients adultes atteints de PTI, il a été observé une relation inverse entre les évènements hémorragiques et le taux de plaquettes. Tous les évènements hémorragiques cliniquement significatifs ( $\geq$  grade 3) sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$ . Tous les évènements hémorragiques  $\geq$  grade 2 sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ . Aucune différence statistiquement significative sur l'incidence globale des évènements hémorragiques n'a été observée entre les patients recevant du romiplostim et les patients recevant le placebo.

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo menées chez l'adulte, 9 patients ont présenté un évènement hémorragique considéré comme grave (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo ; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59 ; IC à 95 % = (0,15 ; 2,31)). Des évènements hémorragiques de grade 2 ou plus ont été rapportés chez 15 % des patients traités par romiplostim et 34 % des patients recevant le placebo (Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,35 ; IC à 95 % = (0,14 ; 0,85)).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des données concernant les enfants âgés de moins d'1 an.

La sécurité et l'efficacité du romiplostim ont été évaluées dans deux études en double aveugle contrôlées *versus* placebo : l'étude de phase 3 S5 (20080279) avec 24 semaines de traitement par romiplostim et l'étude de phase 1/2 S6 (20060195) avec 12 semaines de traitement par romiplostim (jusqu'à 16 semaines pour les répondeurs éligibles participant à la période d'évaluation de la pharmacocinétique de 4 semaines).

Les deux études ont inclus des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 1$  an à  $< 18$  ans) atteints de PTI et présentant une thrombopénie (définie par un taux de plaquettes moyen  $\leq 30 \times 10^9/L$  sur deux évaluations sans aucun résultat  $> 35 \times 10^9/L$  dans les deux études), splénectomisés ou non.

Dans l'étude S5, 62 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir du romiplostim ( $n = 42$ ) ou le placebo ( $n = 20$ ) et stratifiés dans 1 des 3 cohortes en fonction de leur âge. La dose initiale de romiplostim était de 1 microgramme/kg et les doses étaient ajustées pour maintenir les taux de plaquettes ( $50$  à  $200 \times 10^9/L$ ). La dose hebdomadaire la plus fréquente était de 3 à 10 microgrammes/kg et la dose maximale autorisée pendant l'étude était de 10 microgrammes/kg. Les patients recevaient une injection sous-cutanée unique hebdomadaire pendant 24 semaines. Sur ces 62 patients, 48 présentaient un PTI d'une durée  $> 12$  mois (32 patients ont reçu du romiplostim et 16 le placebo).

Le critère principal d'évaluation était l'incidence d'une réponse durable, définie comme l'obtention de taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  lors d'au moins 6 évaluations hebdomadaires entre les semaines 18 et 25 du traitement. Dans l'ensemble, une proportion significativement plus importante de patients du bras romiplostim ont atteint le critère principal d'évaluation par rapport au bras placebo ( $p = 0,0018$ ).

Au total, 22 patients (52 %) ont présenté une réponse plaquettaire durable dans le bras romiplostim, contre 2 patients (10 %) dans le bras placebo : 38 % *versus* 25 % pour les patients âgés de  $\geq 1$  à  $< 6$  ans ; 56 % *versus* 11 % pour ceux âgés de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans ; et 56 % *versus* 0 % pour ceux âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans.

Dans le sous-groupe de patients atteints de PTI d'une durée  $> 12$  mois, l'incidence d'une réponse durable était également significativement supérieure dans le bras romiplostim par rapport au bras placebo ( $p = 0,0022$ ). Au total, 17 patients (53,1 %) ont eu une réponse plaquettaire durable dans le bras romiplostim, contre 1 patient (6,3 %) dans le bras placebo : 28,6 % *versus* 25 % pour les patients âgés de  $\geq 1$  à  $< 6$  ans ; 63,6 % *versus* 0 % pour ceux âgés de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans ; et 57,1 % *versus* 0 % pour ceux âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans.

Un épisode hémorragique composite était défini par la survenue d'évènements hémorragiques cliniquement significatifs ou l'utilisation d'un traitement de secours pour prévenir un évènement hémorragique cliniquement significatif entre les semaines 2 et 25 de la période de traitement. Un évènement hémorragique cliniquement significatif était défini comme un évènement hémorragique de grade  $\geq 2$  selon les critères communs de terminologie pour les évènements indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]*), version 3.0. Le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites était de 1,9 (4,2) pour le bras romiplostim et de 4,0 (6,9) pour le bras placebo avec un nombre médian (Q1, Q3) d'évènements hémorragiques de 0,0 (0 ; 2) pour le bras romiplostim et de 0,5 (0 ; 4,5) pour le bras placebo. Dans le sous-groupe de patients atteints de PTI d'une durée de  $> 12$  mois, le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites était de 2,1 (4,7) pour le bras romiplostim et de 4,2 (7,5) pour le bras placebo avec un nombre médian (Q1, Q3) d'évènements hémorragiques de 0,0 (0 ; 2) pour le bras romiplostim et de 0,0 (0, 4) pour le bras placebo. Dans la mesure où le test statistique pour l'incidence du recours à un traitement de secours n'était pas significatif, aucun test statistique n'a été effectué pour le critère du nombre d'épisodes hémorragiques composites.

Dans l'étude S6, 22 patients ont été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir du romiplostim ( $n = 17$ ) ou le placebo ( $n = 5$ ). Les doses étaient augmentées par paliers de 2 microgrammes/kg toutes les 2 semaines et le taux cible de plaquettes était  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Le traitement par romiplostim a permis une incidence de réponse plaquettaire supérieure de façon statistiquement significative par rapport au placebo ( $p = 0,0008$ ). Sur les 22 patients, 17 présentaient un PTI de  $> 12$  mois (14 patients ont reçu du romiplostim et 3 patients ont reçu le placebo). Le traitement par romiplostim a permis une incidence de réponse plaquettaire supérieure de façon statistiquement significative par rapport au placebo ( $p = 0,0147$ ).

Les patients pédiatriques ayant terminé une précédente étude avec le romiplostim (y compris l'étude S5) pouvaient être recrutés dans l'étude S7 (20090340), une extension en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité de l'administration à long terme de romiplostim chez des patients pédiatriques thrombopéniques atteints de PTI.

Au total, 66 patients ont été inclus dans cette étude, dont 54 patients (82 %) ayant terminé l'étude S5. Parmi ces patients, 65 (98,5 %) reçu au moins 1 dose de romiplostim. La durée médiane (Q1, Q3) du traitement était de 135,0 semaines (95,0 semaines, 184,0 semaines). La médiane (Q1, Q3) des doses hebdomadaires moyennes était de 4,82 microgrammes/kg (1,88 microgramme/kg, 8,79 microgrammes/kg). La médiane (Q1, Q3) des doses les plus fréquentes reçues par les patients au cours de la période de traitement était de 5,0 microgrammes/kg (1,0 microgramme/kg, 10,0 microgrammes/kg). Sur les 66 patients recrutés dans cette étude, 63 présentaient un PTI datant de plus de 12 mois. La totalité de ces 63 patients a reçu au moins 1 dose de romiplostim. La durée médiane (Q1, Q3) du traitement était de 138,0 semaines (91,1 semaines, 186,0 semaines). La médiane (Q1, Q3) des doses hebdomadaires moyennes était de 4,82 microgrammes/kg (1,88 microgramme/kg, 8,79 microgrammes/kg). La médiane (Q1, Q3) des doses les plus fréquentes reçues par les patients au cours de la période de traitement était de 5,0 microgrammes/kg (1,0 microgramme/kg, 10,0 microgrammes/kg).

Sur l'ensemble de l'étude, l'incidence globale de survenue d'une réponse plaquettaire (au moins 1 taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  en l'absence de traitement de secours) était de 93,8 % (n = 61) et était similaire pour toutes les tranches d'âge. Sur l'ensemble des patients, le nombre médian (Q1, Q3) de mois de réponse plaquettaire était de 30,0 mois (13,0 mois, 43,0 mois) et la durée médiane (Q1, Q3) de participation à l'étude était de 34,0 mois (24,0 mois, 46,0 mois). Sur l'ensemble des patients, le pourcentage médian (Q1, Q3) de mois avec réponse plaquettaire était de 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) et était similaire pour toutes les tranches d'âge.

Dans le sous-groupe de patients présentant un PTI d'une durée de > 12 mois, l'incidence globale de survenue d'une réponse plaquettaire était de 93,7 % (n = 59) et était similaire pour toutes les tranches d'âge. Sur l'ensemble des patients, le nombre médian (Q1, Q3) de mois avec réponse plaquettaire était 30,0 mois (13,0 mois, 43,0 mois) et la durée médiane (Q1, Q3) de participation à l'étude était de 35,0 mois (23,0 mois, 47,0 mois). Sur l'ensemble des patients, le pourcentage médian (Q1, Q3) de mois avec réponse plaquettaire était de 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) et était similaire pour toutes les tranches d'âge.

Au total, 31 patients (47,7 %) ont utilisé un traitement concomitant pour leur PTI au cours de l'étude, dont 23 patients (35,4 %) ayant utilisé un traitement de secours et 5 (7,7 %) qui utilisaient un traitement concurrent du PTI à l'inclusion. La prévalence du recours à un traitement concomitant du PTI tendait à se réduire au fil de l'étude, passant de 30,8 % (semaines 1 à 12) à < 20,0 % (semaines 13 à 240), puis 0 % de la semaine 240 à la fin de l'étude.

Dans le sous-groupe des patients présentant un PTI d'une durée de > 12 mois, 29 patients (46,0 %) ont utilisé un traitement concomitant pour leur PTI au cours de l'étude, dont 21 patients (33,3 %) ayant recouru à un traitement de secours et 5 (7,9 %) qui utilisaient un traitement concomitant du PTI à l'inclusion. La prévalence du recours à un traitement concurrent du PTI tendait à se réduire au fil de l'étude, passant de 31,7 % (semaines 1 à 12) à < 20,0 % (semaines 13 à 240), puis 0 % de la semaine 240 à la fin de l'étude.

La prévalence du recours à un traitement de secours tendait à se réduire au fil de l'étude, passant de 24,6 % (semaines 1 à 12) à < 13,0 % (semaines 13 à 216), puis 0 % après la semaine 216 jusqu'à la fin de l'étude. Une réduction similaire de la prévalence du recours à un traitement de secours au fil de l'étude a été observée dans le sous-groupe des patients présentant un PTI d'une durée de > 12 mois, qui est passée de 25,4 % (semaines 1 à 12) à  $\leq 13,1$  % (semaines 13 à 216), puis 0 % après la semaine 216 jusqu'à la fin de l'étude.

L'étude S8 (20101221) était une étude de phase 3, multicentrique, à long terme, en ouvert, à un seul bras menée chez 203 patients pédiatriques atteints de PTI depuis au moins 6 mois et ayant reçu au moins un traitement antérieur pour leur PTI (excepté romiplostim) ou étant inéligibles pour un autre traitement du PTI. Le romiplostim était administré par injection sous-cutanée hebdomadaire à une dose initiale de 1 microgramme/kg avec une augmentation hebdomadaire par paliers jusqu'à une dose maximale de 10 microgrammes/kg pour atteindre un taux cible de plaquettes compris entre  $50 \times 10^9/L$  et  $200 \times 10^9/L$ . L'âge médian des patients était de 10 ans (intervalle de 1 à 17 ans) et la durée médiane du traitement était de 155,9 (intervalle de 8,0 à 163,0) semaines.

Le pourcentage de temps moyen (ET) et médian avec une réponse plaquettaire (taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) dans les 6 premiers mois qui suivent l'instauration du romiplostim sans recours à un traitement de secours au cours des 4 dernières semaines étaient de 50,57 % (37,01) et 50,0 %, respectivement. Au total, soixante (29,6 %) sujets ont reçu des traitements de secours. Les traitements de secours (c.-à-d. corticoïdes, transfusions de plaquettes, IgIV, azathioprine, immunoglobulines anti-D et danazol) sont autorisés.

L'étude S8 a également évalué la formation de réticuline et de collagène dans la moelle osseuse, ainsi que les anomalies chez les patients pédiatriques atteints de PTI et traités par romiplostim. L'échelle de Bauermeister modifiée a été utilisée pour évaluer la formation de réticuline et de collagène, tandis que la cytogénétique et la méthode d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ont été utilisées pour mettre en évidence des anomalies médullaires. Selon la cohorte à laquelle les patients ont été affectés

au moment de l'inclusion, la formation de réticuline et de collagène dans la moelle osseuse était évaluée après 1 an (cohorte 1) ou 2 ans (cohorte 2) et comparée avec la moelle osseuse à l'inclusion en début d'étude. Sur le total de 79 patients inclus dans les 2 cohortes, une biopsie de moelle osseuse évaluable a été réalisée au cours de l'étude chez 27 des 30 patients (90 %) de la cohorte 1 et 36 des 49 patients (73,5 %) de la cohorte 2. Une augmentation de la formation de fibres de réticuline a été observée chez 18,5 % (5 sur 27) des patients de la cohorte 1 et chez 47,2 % (17 sur 36) des patients de la cohorte 2. Aucun patient des deux cohortes n'a développé de fibrose collagénique ou d'anomalies médullaires incohérentes avec un diagnostic sous-jacent de PTI.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de romiplostim implique vraisemblablement une voie de signalisation médiée par les récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) présents au niveau des plaquettes et d'autres cellules de la lignée plaquettaire telles que les mégacaryocytes.

### Absorption

Après administration sous-cutanée de 3 à 15 microgrammes/kg de romiplostim, les taux sériques maximaux de romiplostim sont obtenus après 7 à 50 heures (avec une médiane de 14 heures) chez les patients traités pour PTI. Les concentrations sériques varient d'un patient à l'autre et ne sont pas corrélées à la dose administrée. Les taux sériques de romiplostim apparaissent inversement corrélés aux taux de plaquettes.

### Distribution

Le volume de distribution du romiplostim après administration intraveineuse de 0,3 microgramme/kg, 1,0 microgramme/kg et 10 microgrammes/kg décroît de façon non linéaire, respectivement de 122 mL/kg, 78,8 mL/kg à 48,2 mL/kg chez le volontaire sain. Cette diminution non linéaire du volume de distribution est cohérente avec la fixation du romiplostim sur les récepteurs cibles (au niveau des mégacaryocytes et des plaquettes), qui peuvent être saturés après administration de plus fortes doses.

### Élimination

La demi-vie d'élimination du romiplostim chez les patients traités pour un PTI est comprise entre 1 et 34 jours (avec une médiane de 3,5 jours).

L'élimination sérique du romiplostim est en partie dépendante des récepteurs plaquettaires à la TPO. Il en résulte que, pour une dose donnée, les patients ayant des taux plaquettaires élevés ont des concentrations sériques basses et inversement. Au cours d'un autre essai clinique dans le PTI, aucune accumulation sérique n'a été observée après 6 doses hebdomadaires de romiplostim (3 microgrammes/kg).

### Populations particulières

La pharmacocinétique du romiplostim n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux ni chez les patients insuffisants hépatiques. Les paramètres pharmacocinétiques du romiplostim ne semblent pas être influencés par l'âge, le poids ou le sexe, de manière cliniquement significative.

### Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques sur le romiplostim ont été recueillies dans deux études menées chez 21 patients pédiatriques atteints de PTI. Dans l'étude S6 (20060195), les concentrations de romiplostim ont été mesurées pour 17 patients recevant des doses allant de 1 à 10 microgrammes/kg. Dans l'étude S7 (20090340), les concentrations de romiplostim dans le cadre d'un schéma intensif ont été mesurées pour 4 patients (2 à 7 microgrammes/kg et 2 à 9 microgrammes/kg). Les concentrations sériques de romiplostim chez des patients pédiatriques atteints de PTI étaient comprises dans la plage observée pour les patients adultes atteints de PTI recevant des doses de romiplostim comprises dans le

même intervalle posologique. Comme chez les adultes atteints de PTI, la pharmacocinétique du romiplostim est très variable chez les patients pédiatriques atteints de PTI et n'est ni fiable ni prédictive. Cependant, les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions pertinentes concernant l'impact de la dose et de l'âge sur la pharmacocinétique du romiplostim.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La toxicité à doses répétées du romiplostim a été étudiée sur 4 semaines chez le rat et jusqu'à 6 mois chez le singe. Les effets observés au cours de ces études étaient liés à l'activité thrombopoïétique du romiplostim et étaient comparables, quelle que soit la durée de l'étude. Des réactions au site d'injection ont été observées, liées à l'administration du romiplostim. Des myélofibroses ont été observées dans la moelle osseuse de rats à toutes les doses testées. Au cours de ces études, les myélofibroses ont régressé chez les animaux en 4 semaines, indiquant une réversibilité de cet effet.

Dans une étude toxicologique d'un mois chez le rat et le singe, une diminution modérée du taux de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine a été observée. Une stimulation de la production de leucocytes, a également été constatée comme les taux sériques de neutrophiles, lymphocytes, monocytes et éosinophiles ont modérément augmenté. Dans l'étude la plus longue menée chez le singe, à doses répétées, il n'y a pas eu d'effet sur les lignées érythrocytaire et leucocytaire lors de l'administration du romiplostim pendant 6 mois au cours desquels le schéma d'administration est passé de trois fois par semaine à une fois par semaine. De plus, dans les études pivots de phase III, le romiplostim n'a pas eu d'effet sur les lignées érythrocytaire et leucocytaire par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Du fait de la formation d'anticorps neutralisants chez le rat, une diminution des effets pharmacodynamiques du romiplostim était souvent observée après administration prolongée. Les études de toxicocinétique n'ont pas montré de relation entre les anticorps et les concentrations mesurées. Bien que de fortes doses aient été testées chez l'animal, les marges de sécurité ne peuvent être estimées de façon fiable chez l'homme du fait de différences de sensibilité vis-à-vis de la pharmacodynamie du romiplostim et des effets des anticorps neutralisants.

#### Cancérogénicité

Aucune étude spécifique n'a été menée pour étudier le potentiel cancérogène du romiplostim. Le risque cancérogène du romiplostim chez l'homme demeure donc inconnu.

#### Toxicité sur la reproduction

Au cours de toutes les études portant sur le développement, la formation d'anticorps neutralisants a été observée ; ceux-ci ont pu inhiber les effets du romiplostim. Les études de développement embryon-fœtal chez la souris et le rat montrent une réduction du poids maternel chez la souris uniquement. Chez la souris, une augmentation des avortements précoces a été mise en évidence. Une augmentation de la durée de la gestation et une légère augmentation de l'incidence de la mortalité péri-natale ont été observées au cours d'une étude de développement pré et post-natal chez le rat. Le romiplostim passe la barrière placentaire chez le rat, et pourrait être transmis de la mère au fœtus et stimuler la production de plaquettes chez le fœtus. Le romiplostim n'a montré aucun effet sur la fertilité chez le rat.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Saccharose  
L-histidine  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Polysorbate 20

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière et conservé dans le flacon d'origine.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière.

Après dilution : la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 heures à 25 °C pour le produit dilué conservé dans une seringue jetable, ou 4 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pour le produit dilué conservé dans son flacon d'origine.

D'un point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 4 heures à 25 °C en seringue jetable ou 4 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Peut être retiré du réfrigérateur pour une période de 30 jours à température ambiante (jusqu'à 25 °C) lorsque conservé dans l'emballage d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon à usage unique (verre transparent de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), d'un sertissage (aluminium) et d'un capuchon amovible (polypropylène). Le capuchon du flacon à 125 microgrammes est beige, celui du flacon à 250 microgrammes est rouge et celui du flacon à 500 microgrammes est bleu.

Boîte contenant 1 flacon ou 4 flacons de romiplostim.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Reconstitution

Nplate est un médicament stérile sans conservateur destiné seulement à un usage unique. Nplate doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie rigoureuses.

#### Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable

Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 0,44 mL d'eau stérile pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 0,25 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer l'administration de la dose de 125 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

#### Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable

Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 0,72 mL d'eau stérile pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 0,5 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer l'administration de la dose de 250 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

#### Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable

Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 1 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer l'administration de la dose de 500 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

Contenu du flacon :

<b>Nplate flacon à usage unique</b>	<b>Teneur totale en romiplostim par flacon</b>		<b>Volume d'eau stérile pour préparations injectables</b>		<b>Produit délivré et volume</b>	<b>Concentration finale</b>
125 microgrammes	230 microgrammes	+	0,44 mL	=	125 microgrammes dans 0,25 mL	500 microgrammes/mL
250 microgrammes	375 microgrammes	+	0,72 mL	=	250 microgrammes dans 0,50 mL	500 microgrammes/mL
500 microgrammes	625 microgrammes	+	1,20 mL	=	500 microgrammes dans 1,00 mL	500 microgrammes/mL

La reconstitution du produit doit être effectuée en utilisant exclusivement de l'eau stérile pour préparations injectables. Les solutions de chlorure de sodium ou d'eau contenant un bactériostatique ne doivent pas être utilisées pour la reconstitution de la solution.

L'eau pour préparations injectables doit être injectée dans le flacon. Le flacon peut être remué délicatement et retourné de bas en haut pour la dissolution. Le flacon ne doit pas être secoué ou agité vigoureusement. En général, la dissolution de Nplate se fait en moins de 2 minutes. Avant administration, inspecter visuellement la solution pour mettre en évidence la présence de particules et/ou d'un changement de coloration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore et ne doit pas être administrée si l'on observe des particules et/ou un changement de coloration.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.3.

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

Dilution (requis si la dose individuelle calculée pour le patient est inférieure à 23 microgrammes)

La reconstitution initiale du romiplostim à l'aide des volumes spécifiés d'eau stérile pour préparations injectables permet d'obtenir une concentration de 500 microgrammes/mL dans le flacon, quel que soit le dosage. Si la dose individuelle calculée pour le patient est inférieure à 23 microgrammes (voir rubrique 4.2), une étape supplémentaire de dilution à l'aide d'une **solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur** visant à obtenir une concentration de 125 microgrammes/mL est requise pour obtenir le volume adéquat (voir tableau ci-dessous).

Directives pour la dilution :

Flacon de Nplate à usage unique	Ajouter ce volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur dans le flacon <b>après la reconstitution</b>	Concentration après la dilution
125 microgrammes	1,38 mL	125 microgrammes/mL
250 microgrammes	2,25 mL	125 microgrammes/mL
500 microgrammes	3,75 mL	125 microgrammes/mL

La dilution du produit doit être effectuée en utilisant exclusivement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur. La dilution ne doit pas être effectuée en utilisant une solution glucosée (5 %) ou de l'eau stérile pour préparations injectables. Aucun autre diluant n'a été testé.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament reconstitué, voir la rubrique 6.3.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

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

EU/1/08/497/009  
EU/1/08/497/010  
EU/1/08/497/001  
EU/1/08/497/003  
EU/1/08/497/002  
EU/1/08/497/004

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

Date de première autorisation : 4 février 2009  
Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2013

## **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 <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable  
Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 250 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL). Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant la délivrance de 250 microgrammes de romiplostim.

### Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 500 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL). Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant la délivrance de 500 microgrammes de romiplostim.

Le romiplostim est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules d'*Escherichia coli* (*E. coli*).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour injection).

La poudre est de couleur blanche.  
Le solvant est un liquide clair et incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Nplate est indiqué chez les patients adultes présentant une thrombopénie immunologique primaire (PTI), réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.

#### Posologie

Nplate doit être administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

#### *Dose initiale*

La dose initiale de romiplostim est de 1 microgramme/kg de poids corporel.

### Calcul de la dose

Posologie initiale ou dose hebdomadaire suivante :	Poids* (kg) x Dose (microgrammes/kg) = Dose individuelle en microgrammes
Volume à administrer :	Dose en microgrammes x $\frac{1 \text{ mL}}{500 \text{ microgrammes}}$ = Volume à injecter en mL
Exemple :	Un patient de 75 kg à la dose initiale de 1 microgramme/kg de romiplostim. La dose individuelle = 75 kg x 1 microgramme/kg = 75 microgrammes Le volume correspondant de solution de Nplate à injecter = 75 microgrammes x $\frac{1 \text{ mL}}{500 \text{ microgrammes}}$ = 0,15 mL

\*Le poids corporel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose de romiplostim. Les ajustements de posologie sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes et sont effectués par paliers de 1 microgramme/kg (voir tableau ci-après).

### Ajustement de dose

Le poids corporel du patient mesuré à l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose. La dose hebdomadaire de romiplostim doit être augmentée par paliers de 1 microgramme/kg jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ( $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines à la même dose). Le taux de plaquettes devrait par la suite être évalué mensuellement. La dose maximale hebdomadaire de 10 microgrammes/kg ne doit pas être dépassée.

L'ajustement de dose se fait de la façon suivante :

Taux de plaquettes (x 10 <sup>9</sup> /L)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire par palier de 1 microgramme/kg
> 150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire par palier de 1 microgramme/kg
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire  Quand le taux de plaquettes redevient < 150 x 10 <sup>9</sup> /L, reprendre le traitement hebdomadaire à la dernière dose diminuée de 1 microgramme/kg

En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de  $50 \times 10^9/L$  après une réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ce cas, si cela est jugé cliniquement nécessaire et après évaluation médicale, des taux limites de plaquettes supérieurs peuvent être considérés pour réduire la dose ( $200 \times 10^9/L$ ) et pour interrompre le traitement ( $400 \times 10^9/L$ ).

Une perte de réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées doit inciter à rechercher rapidement les facteurs étiologiques (voir rubrique 4.4, perte de réponse au romiplostim).

### Arrêt du traitement

Le traitement par romiplostim doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10 microgrammes/kg, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter des hémorragies cliniquement importantes.

Les patients doivent être suivis cliniquement de manière régulière et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin pour chaque patient. De plus, une évaluation relative à une splénectomie devra être réalisée chez les patients non-splénectomisés. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de  $< 65$  ans et de  $\geq 65$  ans (voir rubrique 5.1). Ainsi, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient âgé. Il est toutefois recommandé une surveillance particulière chez ces patients en raison du faible nombre d'inclusions dans les essais cliniques effectués jusqu'à présent.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de romiplostim 250 et 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable, aussi utilisés pour l'auto-administration chez les patients adultes éligibles n'ont pas encore été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'auto-administration de romiplostim n'est pas autorisée pour les patients pédiatriques. Aucune donnée n'est disponible.

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriés à l'administration chez cette population.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Le romiplostim ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $\geq 7$ ), sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque identifié de thrombose de la veine porte chez les patients présentant une thrombopénie, associée à une insuffisance hépatique, traitée par agonistes de la thrombopoïétine (TPO) (voir rubrique 4.4).

Si l'utilisation du romiplostim est jugée nécessaire, le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de minimiser le risque de complications thromboemboliques.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé dans cette population. Nplate doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

#### Mode d'administration

Administration sous-cutanée.

Après reconstitution de la poudre, Nplate solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Des précautions sont nécessaires lors de la préparation de Nplate pour calculer la dose et le volume d'eau stérile pour préparations injectables nécessaire à la reconstitution. Une attention particulière doit être portée pour s'assurer que le volume approprié de Nplate est prélevé dans le flacon en vue de l'administration par voie sous-cutanée – une seringue avec des graduations de 0,01 mL doit être utilisée.

Les patients qui ont un taux de plaquettes stable  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines à la même dose peuvent, à la libre appréciation du médecin traitant, s'auto-injecter la solution injectable de Nplate. Les patients éligibles pour l'auto-injection de Nplate doivent être formés à la technique d'auto-injection.

Après les quatre premières semaines d'auto-injection, le patient devra réaliser la reconstitution et l'administration de Nplate en présence d'un professionnel de santé. Seuls les patients qui montrent une aptitude à reconstituer et à s'auto-administrer Nplate seront autorisés à continuer à le faire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux protéines dérivées d'*E. coli*.

#### **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.

##### Réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'interruption du traitement

La thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement par romiplostim. Le risque de saignement augmente si le traitement par romiplostim est interrompu alors qu'un traitement par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est en cours. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler toute diminution du taux de plaquettes et être pris en charge médicalement afin d'éviter tout saignement à l'arrêt du traitement par romiplostim. En cas d'interruption du traitement par romiplostim, il est recommandé de reprendre le traitement du PTI selon les recommandations usuelles de prise en charge. Une prise en charge médicale supplémentaire peut comprendre l'arrêt des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes.

##### Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse

L'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse semble être le résultat de la stimulation du récepteur à la TPO entraînant une augmentation du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse pouvant par la suite induire une libération de cytokines. L'augmentation de la réticuline peut être évoquée lors de modifications morphologiques des cellules sanguines périphériques et peut être détectée par une biopsie de la moelle osseuse. Il est donc recommandé de rechercher les anomalies cytologiques sur frottis sanguin et d'effectuer des numérations de la formule sanguine (NFS) avant et pendant le traitement par romiplostim. Voir rubrique 4.8 pour les informations sur l'augmentation de la réticuline observée dans les essais cliniques avec le romiplostim.

Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur le frottis sanguin du patient, l'administration de romiplostim doit être interrompue, un examen clinique doit être effectué et une biopsie de la moelle osseuse avec une coloration appropriée de la réticuline doit être envisagée. La comparaison avec une précédente biopsie de moelle osseuse, si disponible, doit être effectuée. Si l'efficacité est maintenue et si le frottis sanguin observé chez le patient est anormal, le médecin devra réévaluer toutes les options cliniques, notamment la réalisation d'une biopsie de moelle osseuse, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par romiplostim ou l'instauration d'un autre traitement du PTI.

##### Complications thrombotiques/thromboemboliques

Un taux de plaquettes supérieur aux valeurs normales expose à un risque de complications thrombotiques/thromboemboliques. L'incidence des événements thrombotiques/thromboemboliques observés dans les études cliniques était de 6,0 % avec le romiplostim et de 3,6 % avec le placebo. Des précautions sont nécessaires en cas d'administration de romiplostim chez les patients ayant des

facteurs de risque connus de thromboembolie incluant entre autres des facteurs de risque héréditaires (par exemple Facteur V de Leiden) ou des facteurs de risque acquis (par exemple déficience d'ATIII, syndrome des antiphospholipides), un âge avancé, des patients ayant des périodes prolongées d'immobilisation, des pathologies malignes, des traitements contraceptifs ou hormono-substitutifs, une chirurgie ou un traumatisme, une obésité et un tabagisme.

Chez des patients atteints de maladie hépatique chronique traités par romiplostim des cas d'évènements thromboemboliques, incluant des thromboses de la veine porte, ont été rapportés. Le romiplostim doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Les recommandations d'ajustement de dose doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

#### Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses, incluant des surdosages et des sous-dosages, ont été rapportées chez des patients recevant Nplate, les recommandations concernant le calcul de la dose et l'ajustement posologique doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Le surdosage peut entraîner une augmentation excessive des taux de plaquettes associée à des complications thrombotiques/thromboemboliques. Si le taux de plaquettes augmente de façon excessive, arrêter Nplate et surveiller le taux de plaquettes. Reprendre le traitement par Nplate en suivant les recommandations de posologie et d'administration. Le sous-dosage peut se traduire par un taux de plaquettes plus bas que prévu et un risque potentiel de saignement. Le taux de plaquettes doit être surveillé chez les patients recevant Nplate (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).

#### Progression des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) existants

Un rapport bénéfice/risque favorable du romiplostim a été établi uniquement pour le traitement de la thrombopénie associée au PTI (voir rubrique 4.1) et le romiplostim ne doit pas être utilisé dans d'autres situations cliniques associées à une thrombopénie.

Chez les adultes et les patients âgés, le diagnostic de PTI doit avoir été confirmé par l'exclusion d'autres situations cliniques pouvant induire une thrombopénie, en particulier le diagnostic d'un SMD doit être éliminé. La réalisation d'une ponction et d'une biopsie de la moelle osseuse doit normalement avoir été réalisée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans, et ceux présentant des symptômes systémiques ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

Au cours d'études cliniques évaluant le romiplostim chez des patients présentant un SMD, des cas d'augmentation transitoire des cellules blastiques ont été observés et des cas de progression de SMD en leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été signalés. Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des patients présentant un SMD, le traitement par romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'un excès du nombre de cas de progression de SMD en LAM et d'une augmentation du nombre de cellules blastiques circulantes de plus de 10 % chez les patients recevant du romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM par rapport aux SMD de plus faible risque.

Romiplostim ne doit pas être utilisé pour le traitement des thrombopénies dues aux SMD ou tout autre cause de thrombopénie autre que le PTI en dehors des essais cliniques.

#### Perte de réponse au romiplostim

Une diminution de la réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec un traitement par romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées doit inciter à une recherche des facteurs étiologiques, incluant l'immunogénicité (voir rubrique 4.8) et l'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse (voir ci-dessus).

## Effets du romiplostim sur les globules rouges et les globules blancs

Des modifications des taux de globules rouges (diminution) et de globules blancs (augmentation) ont été observées dans les études pré-cliniques de toxicologie (chez le rat et le singe) ainsi que chez les patients présentant un PTI. Une anémie et une leucocytose concomitantes peuvent survenir (dans une fenêtre de 4 semaines) chez des patients, indépendamment du fait qu'ils soient splénectomisés ou non, mais ont été observées plus fréquemment chez les patients ayant subi une splénectomie au préalable. La surveillance de ces taux doit être envisagée chez les patients traités par romiplostim.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions potentielles entre le romiplostim et d'autres médicaments co-administrés résultant de la liaison aux protéines plasmatiques restent inconnues.

Dans les essais cliniques, les médicaments utilisés pour le traitement du PTI en association avec le romiplostim comprenaient des corticoïdes, le danazol et/ou l'azathioprine, des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), et des immunoglobulines anti-D. Le taux de plaquettes doit être surveillé en cas d'association de romiplostim avec un autre médicament du traitement du PTI afin de s'assurer du maintien des taux de plaquettes dans l'intervalle recommandé (voir rubrique 4.2).

Les corticoïdes, le danazol et l'azathioprine peuvent être arrêtés ou voir leurs posologies diminuées quand ils sont utilisés en association avec le romiplostim (voir rubrique 5.1). Le taux de plaquettes doit être surveillé en cas de diminution ou d'interruption des autres traitements du PTI, afin d'éviter que le taux de plaquettes ne descende en dessous du taux recommandé (voir rubrique 4.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation du romiplostim chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le romiplostim passe la barrière placentaire et augmente le taux de plaquettes chez le fœtus. Des pertes post-implantatoires et une légère augmentation de la mortalité périnatale des nouveau-nés ont également été constatées dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Le romiplostim n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

#### Allaitement

On ne sait pas si le romiplostim ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par romiplostim doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité.

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

Nplate a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Dans les essais cliniques, des épisodes transitoires de sensations vertigineuses, de légères à modérées, ont été ressentis par certains patients.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de tolérance

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités par romiplostim était de 91,5 % (248/271). La durée moyenne d'exposition au romiplostim de cette population de patients était de 50 semaines.

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par Nplate comprennent : une réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'arrêt du traitement, une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse, des complications thrombotiques/thromboemboliques, des erreurs médicamenteuses et une progression du SMD existant en LAM. Les effets indésirables les plus fréquemment observés comprennent des réactions d'hypersensibilité (y compris des cas d'éruption cutanée, d'urticaire et d'angio-œdème) et des céphalées.

### Tableau des effets indésirables

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

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures Rhinite***	Gastroentérite Pharyngite*** Conjonctivite*** Infection de l'oreille*** Sinusite***/**** Bronchite****	Grippe Infection localisée Rhino-pharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Myélome multiple Myélofibrose
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anomalies de la moelle osseuse* Thrombopénie* Anémie	Anémie aplasique Insuffisance médullaire Leucocytose Splénomégalie Thrombocytémie Taux de plaquettes augmenté Taux de plaquettes anormal
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité**	Angio-œdème	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Intolérance à l'alcool Anorexie Diminution de l'appétit Déshydratation Goutte
Affections psychiatriques		Insomnie	Dépression Rêves anormaux

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges Migraine Paresthésie	Clonies Dysgueusie Hypoesthésie Hypogueusie Neuropathie périphérique Thrombose du sinus transverse
Affections oculaires			Hémorragie conjonctivale Trouble de l'accommodation Cécité Trouble oculaire Prurit oculaire Augmentation de la sécrétion lacrymale Œdème papillaire Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige
Affections cardiaques		Palpitations	Infarctus du myocarde Fréquence cardiaque augmentée
Affections vasculaires		Bouffée congestive	Thrombose veineuse profonde Hypotension Embolie périphérique Ischémie périphérique Phlébite Thrombophlébite superficielle Thrombose Erythromélgie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée***	Embolie pulmonaire*	Toux Rhinorrhée Gorge sèche Dyspnée Congestion nasale Respiration douloureuse
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute***	Nausées Diarrhée Douleur abdominale Constipation Dyspepsie	Vomissement Hémorragie rectale Odeur de l'haleine Dysphagie Reflux gastro-œsophagien Hématochésie Hémorragie buccale Gêne de l'estomac Stomatite Dyschromie dentaire
Affections hépatobiliaires			Thrombose de la veine porte Augmentation des transaminases

<b>Classification MedDRA par classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Ecchymoses Rash	Alopécie Réaction de photosensibilité Acné Dermatite de contact Sécheresse cutanée Eczéma Erythème Rash avec exfoliation Pousse anormale des cheveux Prurigo Purpura Eruption papuleuse Rash prurigineux Nodule cutané Odeur anormale de la peau Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Myalgies Contractures musculaires Extrémités douloureuses Dorsalgie Douleur osseuse	Tension musculaire Faiblesse musculaire Douleur de l'épaule Contractions musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Œdème périphérique Syndrome pseudo-grippal Douleur Asthénie Fièvre Frissons Réaction au site d'injection Gonflement périphérique***	Hémorragie au site d'injection Douleur thoracique Irritabilité Malaise Œdème du visage Sensation de chaud Sensation de nervosité
Investigations			Pression artérielle augmentée Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase Température corporelle augmentée Perte de poids Prise de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion	

\* Voir rubrique 4.4

\*\* Réactions d'hypersensibilité, incluant des cas de rash cutané, d'urticaire et d'angio-œdème

\*\*\* Effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques

\*\*\*\* Effets indésirables supplémentaires observés chez les patients adultes avec une durée d'évolution du PTI pouvant aller jusqu'à 12 mois

### Population adulte avec une durée d'évolution du PTI pouvant aller jusqu'à 12 mois

Le profil de tolérance du romiplostim était similaire chez tous les patients adultes, quelle que soit la durée d'évolution du PTI. En particulier, dans l'analyse intégrée de PTI d'une durée  $\leq 12$  mois ( $n = 311$ ), 277 patients adultes présentant un PTI d'une durée  $\leq 12$  mois et ayant reçu au moins une dose de romiplostim parmi les patients de 9 études sur le PTI ont été inclus (voir aussi rubrique 5.1). Dans cette analyse intégrée, les effets indésirables suivants (incidence de 5 % minimum et au moins 5 % plus fréquents avec Nplate par rapport au placebo ou au traitement de référence) ont été constatés chez les patients sous romiplostim avec une durée d'évolution du PTI pouvant aller jusqu'à 12 mois, mais n'ont pas été observés chez les patients adultes avec une durée d'évolution du PTI  $> 12$  mois : bronchite, sinusite (rapportées fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )).

### Population pédiatrique

Dans les études pédiatriques, 282 patients pédiatriques atteints de PTI ont été traités par romiplostim dans 2 essais cliniques contrôlés et 3 non contrôlés. La durée médiane d'exposition était de 65,4 semaines. Le profil global de tolérance était similaire à celui observé chez l'adulte.

Les effets indésirables en pédiatrie ont été observés chez les patients pédiatriques atteints de PTI des populations d'analyse de la tolérance randomisées (2 essais cliniques contrôlés) et non randomisées (2 essais contrôlés et 3 non contrôlés) dans lesquelles l'incidence de survenue était au moins égale à 5 % dans le bras romiplostim et au moins supérieure de 5 % dans le bras romiplostim par rapport au bras placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients pédiatriques atteints de PTI âgés d'un an et plus étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, toux, douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, diarrhée, rash, fièvre, contusion (rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ )), ainsi que pharyngite, conjonctivite, infection de l'oreille, gastroentérite, sinusite, purpura, urticaire et gonflement périphérique (rapporté fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )).

Les effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques par rapport aux études chez l'adulte étaient les suivants : douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, rhinite, pharyngite, conjonctivite, infection de l'oreille, sinusite et gonflement périphérique.

Certains des effets indésirables observés chez l'adulte ont été rapportés plus fréquemment en pédiatrie : toux, diarrhée, rash, fièvre et contusion (rapportés très fréquemment  $\geq 1/10$ ) en pédiatrie, ainsi que purpura et urticaire (rapportés fréquemment  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en pédiatrie.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets listés ci-dessous ont été considérés comme reliés au traitement par romiplostim.

#### *Évènements hémorragiques*

Durant l'intégralité du programme clinique chez des patients adultes atteints de PTI, il a été observé une relation inverse entre les évènements hémorragiques et le taux de plaquettes. Tous les évènements hémorragiques cliniquement significatifs ( $\geq$  grade 3) sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$ . Tous les évènements hémorragiques  $\geq$  grade 2 sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ . Aucune différence statistiquement significative sur l'incidence globale des évènements hémorragiques n'a été observée entre les patients recevant Nplate et les patients recevant le placebo.

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo menées chez l'adulte, 9 patients ont présenté un évènement hémorragique considéré comme grave (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo ; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59 ; IC à 95 % = (0,15 ; 2,31)). Des évènements hémorragiques de

grade 2 ou plus ont été rapportés chez 15 % des patients traités par romiplostim et 34 % des patients recevant le placebo (Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,35 ; IC à 95 % = (0,14 ; 0,85)).

Lors de l'étude pédiatrique de phase 3, le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites (voir rubrique 5.1) était de 1,9 (4,2) pour le bras romiplostim et 4,0 (6,9) pour le bras placebo.

#### *Thrombocytose*

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 3 cas de thrombocytose ont été rapportés, n = 271. Aucune séquelle clinique associée à cette élévation du taux de plaquettes n'a été rapportée chez ces 3 patients.

Les cas de thrombocytose ont été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) chez les patients pédiatriques, l'incidence de survenue étant de 1 (0,4 %). L'incidence de survenue était de 1 (0,4 %) pour les thrombocytoses de grade  $\geq 3$  ou graves.

#### *Thrombopénie après arrêt du traitement*

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 4 cas de thrombopénie après arrêt du traitement ont été rapportés, n = 271 (voir rubrique 4.4).

#### *Progression des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) existants*

Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des sujets atteints de SMD, le traitement par romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'une augmentation du nombre de cas de progression de SMD en LAM et d'augmentations transitoires du nombre de cellules blastiques chez les patients traités par romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM (voir rubrique 4.4). La survie globale était similaire à celle observée pour le placebo.

#### *Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse*

Dans les essais cliniques, le traitement par romiplostim a été interrompu chez 4 patients sur 271 en raison de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse. La réticuline a été observée sur biopsie de moelle osseuse chez 6 autres patients (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre d'un essai clinique en pédiatrie (voir rubrique 5.1), parmi les patients pour lesquels une biopsie de moelle osseuse réalisée au cours de l'étude était évaluable, 5 patients sur 27 (18,5 %) ont présenté une augmentation de la réticuline 1 an après l'exposition au romiplostim (cohorte 1) et 17 patients sur 36 (47,2 %) ont présenté une augmentation de la réticuline durant la deuxième année après l'exposition au romiplostim (cohorte 2). Cependant, aucun patient n'a présenté d'anomalies médullaires incohérentes avec un diagnostic sous-jacent de PTI à l'inclusion ou au cours du traitement.

#### *Immunogénicité*

La production d'anticorps anti-romiplostim et anti-TPO a été étudiée au cours des essais cliniques menés chez les patients adultes atteints de PTI. Bien que 5,7 % (60/1 046) et 3,2 % (33/1 046) des patients ont présenté des tests positifs au développement d'anticorps se liant respectivement au romiplostim et à la TPO, seuls 4 patients étaient positifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim ; ces anticorps n'ont pas provoqué de réaction croisée avec la TPO endogène. Sur les 4 patients, 2 se sont révélés négatifs à la dernière recherche d'anticorps neutralisant le romiplostim (positif transitoire) et 2 sont restés positifs à la dernière recherche (anticorps persistants). L'incidence des anticorps préexistants dirigés contre le romiplostim et la TPO était respectivement de 3,3 % (35/1 046) et 3,0 % (31/1 046).

Lors des études pédiatriques, l'incidence du développement d'anticorps se liant au romiplostim était de 9,6 % (27/282) à tout moment. Sur les 27 patients, 2 avaient, à l'inclusion, des anticorps préexistants non neutralisants se liant au romiplostim. En outre, 2,8 % (8/282) ont développé des anticorps neutralisant le romiplostim. Au total, 3,9 % (11/282) des patients ont été porteurs d'anticorps se liant à la TPO à un moment quelconque au cours du traitement par romiplostim. Sur ces 11 patients, 2 avaient des anticorps préexistants non neutralisants se liant à la TPO. Un patient (0,35 %) présentant un résultat négatif à l'inclusion, présentait après l'inclusion un résultat faiblement positif aux anticorps neutralisant l'activité de la TPO pendant l'étude (invariablement négatif pour les anticorps anti-romiplostim). Le patient a montré une réponse transitoire des anticorps pour les anticorps neutralisant l'activité de la TPO, avec un résultat négatif à la dernière recherche au cours de la période de l'étude.

L'étude de registre post-commercialisation a inclus 19 patients pédiatriques confirmés. L'incidence post-traitement des anticorps se liant au romiplostim était de 16 % (3/19), dont 5,3 % (1/19) de patients positifs aux anticorps neutralisant le romiplostim. Aucun anticorps anti-TPO n'a été détecté. L'étude incluait un total de 184 patients adultes confirmés. Chez ces patients, l'incidence post-traitement des anticorps se liant au romiplostim était de 3,8 % (7/184), dont 0,5 % (1/184) de patients positifs aux anticorps neutralisant le romiplostim. Au total, 2,2 % (4/184) des patients adultes ont développé des anticorps non neutralisants se liant à la TPO.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Si la formation d'anticorps neutralisants est suspectée, contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin que des tests immunologiques puissent être réalisés (voir rubrique 6 de la notice).

#### 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**

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat après une dose unique de 1 000 microgrammes/kg ou chez le singe après des doses répétées de romiplostim de 500 microgrammes/kg (respectivement 100 ou 50 fois la dose clinique maximale de 10 microgrammes/kg).

En cas de surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thromboemboliques. Si le taux de plaquettes augmente de façon excessive, arrêter Nplate et surveiller le taux de plaquettes. Reprendre le traitement par Nplate en suivant les recommandations de posologie et d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques, Code ATC : B02BX04

#### Mécanisme d'action

Le romiplostim est une protéine fusionnée avec un Fc-peptide (peptibody) qui active la cascade de transcription intracellulaire via le récepteur à la TPO (connu aussi sous le nom cMpl) pour augmenter la production de plaquettes. Le peptibody comprend le domaine Fc de l'immunoglobuline humaine

IgG1 dont chaque sous-unité est liée au niveau C-terminal de façon covalente à une chaîne peptidique contenant 2 domaines de liaison au récepteur à la TPO.

Le romiplostim n'a pas d'homologie de séquence d'acides aminés avec la TPO endogène. Dans les essais précliniques et cliniques, aucun anticorps anti-romiplostim n'a interagi avec la TPO endogène.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la tolérance du romiplostim ont été évaluées jusqu'à 3 ans en traitement continu. Dans les essais cliniques, l'administration de romiplostim a permis d'obtenir une augmentation dose-dépendante du taux de plaquettes. Le délai pour atteindre l'effet maximal sur le taux de plaquettes est approximativement de 10 à 14 jours indépendamment de la dose. Après une administration unique sous-cutanée de 1 à 10 microgrammes/kg de romiplostim chez des patients présentant un PTI, le pic du taux de plaquettes était 1,3 à 14,9 fois le taux avant instauration du traitement pendant une période de 2 à 3 semaines, et la réponse était variable d'un patient à l'autre. Le taux de plaquettes des patients présentant un PTI et ayant reçu 6 injections hebdomadaires de 1 ou 3 microgrammes/kg de romiplostim était compris entre 50 et 450 x 10<sup>9</sup>/L pour la majorité des patients. Parmi les 271 patients traités par romiplostim pour PTI au cours des essais cliniques, 55 (20 %) avaient 65 ans ou plus, et 27 (10 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients plus âgés et plus jeunes dans les études contrôlées *versus* placebo.

### *Résultats des études pivots contrôlées versus placebo*

La tolérance et l'efficacité de romiplostim ont été évaluées dans deux études cliniques en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients adultes présentant un PTI, représentatifs de l'intégralité de cette population et ayant reçu au moins un traitement avant l'entrée dans l'étude.

L'étude S1 (20030212) a évalué des patients non-splénectomisés ayant une réponse non satisfaisante ou ayant présenté une intolérance aux précédents traitements. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait de 2,1 ans en médiane (intervalle de 0,1 à 31,6). Les patients avaient reçu en médiane 3 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 1 à 7) avant l'entrée dans l'étude. Les traitements antérieurs comprenaient des corticoïdes (90 % des patients), des immunoglobulines (76 %), le rituximab (29 %), les agents cytotoxiques (21 %), le danazol (11 %), et l'azathioprine (5 %). Les patients avaient un taux de plaquettes médian de 19 x 10<sup>9</sup>/L à l'entrée dans l'étude.

L'étude S2 (20030105) a évalué des patients splénectomisés et présentant encore une thrombopénie. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait de 8 ans en médiane (intervalle de 0,6 à 44,8). En plus de la splénectomie, les patients avaient reçu en médiane 6 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 3 à 10) avant l'entrée dans l'étude. Les traitements antérieurs étaient les corticoïdes (98 % des patients), les immunoglobulines (97 %), le rituximab (71 %), le danazol (37 %), les agents cytotoxiques (68 %) et l'azathioprine (24 %). Les patients avaient un taux de plaquettes médian de 14 x 10<sup>9</sup>/L à l'entrée dans l'étude.

Les deux études présentaient la même méthodologie. Les patients (≥ 18 ans) étaient randomisés selon un ratio de 2:1 de façon à recevoir une dose initiale de romiplostim de 1 microgramme/kg ou le placebo. Les patients recevaient une injection sous-cutanée unique hebdomadaire pendant 24 semaines. Les doses étaient ajustées pour maintenir le taux de plaquettes (50 à 200 x 10<sup>9</sup>/L). Dans les deux études, l'efficacité était évaluée par l'augmentation de la proportion de patients atteignant une réponse plaquettaire durable. La médiane de la posologie hebdomadaire moyenne était de 3 microgrammes/kg chez les patients splénectomisés et de 2 microgrammes/kg chez les patients non-splénectomisés.

Dans les deux études, une proportion significativement plus importante de patients recevant le romiplostim ont atteint une réponse plaquettaire durable, comparé aux patients recevant le placebo. Dans les études contrôlées *versus* placebo, après les 4 premières semaines de traitement, le romiplostim a permis le maintien des taux de plaquettes ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L chez 50 à 70 % des patients

pendant une période de traitement de 6 mois. Dans le groupe placebo, de 0 à 7 % des patients ont eu une réponse plaquettaire pendant les 6 mois de traitement. Un résumé des principaux critères d'efficacité est présenté ci-après.

*Résumé des principaux résultats des études contrôlées versus placebo*

	<b>Etude 1 patients non-splénectomisés</b>		<b>Etude 2 patients splénectomisés</b>		<b>Etudes 1 &amp; 2 combinées</b>	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable<sup>a</sup></b>	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(IC à 95 %)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
Valeur p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
<b>Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire globale<sup>b</sup></b>	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(IC à 95 %)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>Nombre moyen de semaines avec réponse plaquettaire<sup>c</sup></b>	15	1	12	0	14	1
(ET)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>Nombre (%) de patients ayant eu recours à un traitement d'urgence<sup>d</sup></b>	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(IC à 95 %)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
Valeur p	0,001		0,0175		< 0,0001	
<b>Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable à dose stable<sup>e</sup></b>	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(IC à 95 %)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
Valeur p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

<sup>a</sup> La réponse plaquettaire durable était définie par un taux de plaquettes hebdomadaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 6 semaines lors des semaines 18 à 25 de l'étude en l'absence de traitement d'urgence à un quelconque moment de la période de traitement.

<sup>b</sup> La réponse plaquettaire globale était définie par une réponse plaquettaire durable ou transitoire. La réponse plaquettaire transitoire était définie par un taux de plaquettes hebdomadaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines lors des semaines 2 à 25 de l'étude mais sans réponse plaquettaire durable. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse hebdomadaire dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.

<sup>c</sup> Le nombre de semaines avec une réponse plaquettaire était défini par le nombre de semaines avec un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant les semaines 2 à 25 de l'essai. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse hebdomadaire dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.

<sup>d</sup> Les traitements d'urgence étaient définis comme tout traitement administré en vue d'augmenter le taux de plaquettes. Les patients ayant eu besoin de traitement d'urgence n'étaient pas pris en compte en ce qui concerne la réponse plaquettaire durable. Les traitements de secours autorisés dans les essais comprenaient des IgIV, des transfusions de plaquettes, des immunoglobulines anti-D, et des corticoïdes.

<sup>e</sup> Une dose stable était définie par une dose variant de  $\pm 1$  microgramme/kg maintenue pendant les 8 dernières semaines de traitement.

### *Résultats des études chez des patients adultes ayant un PTI nouvellement diagnostiqué ou persistant*

L'étude S3 (20080435) était une étude en ouvert à un seul bras chez des patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante (taux de plaquettes  $\leq 30 \times 10^9/L$ ) au traitement de première intention. L'étude a inclus 75 patients dont l'âge médian était de 39 ans (intervalle de 19 à 85 ans) et 59 % étaient des femmes.

La durée médiane entre le diagnostic du PTI et l'inclusion dans l'étude était de 2,2 mois (intervalle de 0,1 à 6,6). Soixante pour cent des patients ( $n = 45$ ) présentaient une durée d'évolution du PTI  $< 3$  mois et 40 % ( $n = 30$ ) une durée d'évolution du PTI  $\geq 3$  mois. Le taux de plaquettes médian lors de la sélection était de  $20 \times 10^9/L$ . Les traitements préalables du PTI comprenaient des corticoïdes, des immunoglobulines ou des immunoglobulines anti-D. Les patients recevant déjà des traitements du PTI selon un schéma posologique constant étaient autorisés à poursuivre ces traitements pendant les études. Les traitements de secours (c.-à-d. corticoïdes, IgIV, transfusions de plaquettes, immunoglobulines anti-D, dapsone, danazol et azathioprine) étaient autorisés.

Les patients ont reçu une injection sous-cutanée unique hebdomadaire de romiplostim sur une période de traitement de 12 mois, avec des ajustements individuels de dose afin de maintenir les taux de plaquettes (entre  $50 \times 10^9/L$  et  $200 \times 10^9/L$ ). Pendant l'étude, la dose hebdomadaire médiane de romiplostim était de 3 microgrammes/kg (25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile : 2-4 microgrammes/kg).

Sur les 75 patients inclus dans l'étude 20080435, 70 (93 %) ont présenté une réponse plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant une période de traitement de 12 mois. Le nombre moyen de mois avec réponse plaquettaire pendant une période de traitement de 12 mois était de 9,2 (IC à 95 % : 8,3 ; 10,1) mois ; la médiane était de 11 (IC à 95 % : 10 ; 11) mois. L'estimation par la méthode de Kaplan-Meier de la durée médiane avant la première réponse plaquettaire était de 2,1 semaines (IC à 95 % : 1,1 ; 3,0). Vingt-quatre (32 %) patients ont maintenu une rémission sans traitement, définie par tous les taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 6 mois en l'absence de romiplostim et de tout médicament pour le PTI (concomitant ou de secours) ; la durée médiane avant le début du maintien de tous les taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 6 mois était de 27 semaines (intervalle de 6 à 57).

Dans une analyse intégrée de l'efficacité, 277 patients adultes avec une durée d'évolution du PTI  $\leq 12$  mois et ayant reçu au moins une dose de romiplostim parmi les patients de 9 études sur le PTI (y compris l'étude S3) ont été inclus. Sur les 277 patients traités par romiplostim, 140 patients avaient reçu un diagnostic récent de PTI (durée d'évolution du PTI  $< 3$  mois) et 137 patients étaient atteints de PTI persistant (durée d'évolution du PTI  $\geq 3$  mois et  $\leq 12$  mois). Le pourcentage de patients atteignant une réponse plaquettaire durable, définie par au moins 6 taux de plaquettes hebdomadaires  $\geq 50 \times 10^9/L$  entre les semaines 18 et 25 du traitement, était de 50 % (IC à 95 % : 41,4 % à 58,6 %) pour les 140 patients ayant reçu un diagnostic récent de PTI et 55 % (IC à 95 % : 46,7 % à 64,0 %) pour les 137 patients atteints de PTI persistant. Le pourcentage de temps médian (Q1, Q3) avec une réponse plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  était de 100,0 % (70,3 % ; 100,0 %) pour les patients ayant reçu un diagnostic récent de PTI et 93,5 % (72,2 % ; 100,0 %) pour les patients atteints de PTI persistant. En

outre, le pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours était de 47,4 % pour les patients ayant reçu un diagnostic récent de PTI et 44,9 % pour les patients atteints de PTI persistant.

#### *Résultats des études comparées au traitement de référence chez les patients non-splénectomisés*

L'étude S4 (20060131) était un essai randomisé en ouvert de 52 semaines chez des patients ayant reçu un traitement par romiplostim ou un traitement médical de référence. À l'inclusion, le diagnostic de PTI datait de 2 ans en médiane (intervalle de 0,01 à 44,2). Cette étude évaluait des patients non-splénectomisés avec un PTI et un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ . Le romiplostim a été administré à 157 patients par injection sous-cutanée (SC) hebdomadaire à une dose initiale de 3 microgrammes/kg, ajustée tout au long de l'étude dans une limite de 1-10 microgrammes/kg afin de maintenir les taux de plaquettes entre 50 et  $200 \times 10^9/L$ . 77 patients ont reçu le traitement de référence selon les pratiques institutionnelles ou les recommandations thérapeutiques.

Le taux d'incidence globale de splénectomie chez les patients du groupe romiplostim a été de 8,9 % (14 patients sur 157) comparé à 36,4 % (28 patients sur 77) dans le groupe traitement de référence, avec un odds ratio (romiplostim *versus* traitement de référence) de 0,17 (IC à 95 % : 0,08 ; 0,35).

L'incidence globale d'échec de traitement chez les patients a été de 11,5 % (18 patients sur 157) dans le groupe romiplostim comparée à 29,9 % (23 patients sur 77) dans le groupe traitement de référence, avec un odds ratio (romiplostim *versus* traitement de référence) de 0,31 (IC à 95 % : 0,15 ; 0,61).

Parmi les 157 patients randomisés dans le groupe romiplostim, trois patients n'ont pas reçu le romiplostim. Parmi les 154 patients ayant reçu le romiplostim, l'exposition médiane totale au romiplostim a été de 52,0 semaines, et elle était comprise entre 2 à 53 semaines. La dose hebdomadaire la plus fréquemment utilisée était comprise entre 3-5 microgrammes/kg (25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile respectivement ; médiane 3 microgrammes/kg).

Parmi les 77 patients randomisés dans le groupe traitement de référence, deux patients n'ont pas reçu de traitement de référence. Parmi les 75 patients qui ont reçu au moins une dose de traitement de référence, l'exposition médiane totale au traitement de référence a été de 51 semaines, et est allée de 0,4 à 52 semaines.

#### *Réduction des traitements concomitants du PTI*

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo en double aveugle, les patients recevant déjà des traitements du PTI selon un schéma posologique constant étaient autorisés à poursuivre ces traitements pendant l'étude (corticoïdes, danazol et/ou azathioprine). Au début de l'étude, 21 patients non-splénectomisés et 18 splénectomisés recevaient certains de ces traitements concomitants (principalement des corticoïdes). A la fin de la période de traitement, tous les patients splénectomisés ayant reçu du romiplostim (100 %) ont pu arrêter ou réduire la dose de plus de 25 % de leurs traitements concomitants du PTI, comparativement à 17 % des patients ayant reçu le placebo. Soixante-treize pourcents des patients non-splénectomisés ayant reçu du romiplostim ont pu arrêter ou réduire la dose de plus de 25 % de leurs traitements concomitants du PTI, par rapport à 50 % des patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.5).

#### *Evènements hémorragiques*

Durant l'intégralité du programme clinique chez les patients atteints de PTI, il a été observé une relation inverse entre les évènements hémorragiques et le taux de plaquettes. Tous les évènements hémorragiques cliniquement significatifs ( $\geq$  grade 3) sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$ . Tous les évènements hémorragiques  $\geq$  grade 2 sont survenus pour un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ . Aucune différence statistiquement significative sur l'incidence globale des évènements hémorragiques n'a été observée entre les patients recevant du romiplostim et les patients recevant le placebo.

Dans les deux études contrôlées *versus* placebo, 9 patients ont présenté un évènement hémorragique considéré comme grave (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo ; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59 ; IC à 95 % = (0,15 ; 2,31)). Des évènements hémorragiques de grade 2 ou plus ont été rapportés chez 15 % des patients traités par romiplostim et 34 % des patients recevant le placebo (Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,35 ; IC à 95 % = (0,14 ; 0,85)).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des données concernant les enfants âgés de moins d'1 an.

La sécurité et l'efficacité du romiplostim ont été évaluées dans deux études en double aveugle contrôlées *versus* placebo : l'étude de phase 3 S5 (20080279) avec 24 semaines de traitement par romiplostim et l'étude de phase 1/2 S6 (20060195) avec 12 semaines de traitement par romiplostim (jusqu'à 16 semaines pour les répondeurs éligibles participant à la période d'évaluation de la pharmacocinétique de 4 semaines).

Les deux études ont inclus des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 1$  an à  $< 18$  ans) atteints de PTI et présentant une thrombopénie (définie par un taux de plaquettes moyen  $\leq 30 \times 10^9/L$  sur deux évaluations sans aucun résultat  $> 35 \times 10^9/L$  dans les deux études), splénectomisés ou non.

Dans l'étude S5, 62 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir du romiplostim (n = 42) ou le placebo (n = 20) et stratifiés dans 1 des 3 cohortes en fonction de leur âge. La dose initiale de romiplostim était de 1 microgramme/kg et les doses étaient ajustées pour maintenir les taux de plaquettes ( $50$  à  $200 \times 10^9/L$ ). La dose hebdomadaire la plus fréquente était de 3 à 10 microgrammes/kg et la dose maximale autorisée pendant l'étude était de 10 microgrammes/kg. Les patients recevaient une injection sous-cutanée unique hebdomadaire pendant 24 semaines. Sur ces 62 patients, 48 présentaient un PTI d'une durée  $> 12$  mois (32 patients ont reçu du romiplostim et 16 le placebo).

Le critère principal d'évaluation était l'incidence d'une réponse durable, définie comme l'obtention de taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  lors d'au moins 6 évaluations hebdomadaires entre les semaines 18 et 25 du traitement. Dans l'ensemble, une proportion significativement plus importante de patients du bras romiplostim ont atteint le critère principal d'évaluation par rapport au bras placebo (p = 0,0018). Au total, 22 patients (52 %) ont présenté une réponse plaquettaire durable dans le bras romiplostim, contre 2 patients (10 %) dans le bras placebo : 38 % *versus* 25 % pour les patients âgés de  $\geq 1$  à  $< 6$  ans ; 56 % *versus* 11 % pour ceux âgés de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans ; et 56 % *versus* 0 % pour ceux âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans.

Dans le sous-groupe de patients atteints de PTI d'une durée  $> 12$  mois, l'incidence d'une réponse durable était également significativement supérieure dans le bras romiplostim par rapport au bras placebo (p = 0,0022). Au total, 17 patients (53,1 %) ont eu une réponse plaquettaire durable dans le bras romiplostim, contre 1 patient (6,3 %) dans le bras placebo : 28,6 % *versus* 25 % pour les patients âgés de  $\geq 1$  à  $< 6$  ans ; 63,6 % *versus* 0 % pour ceux âgés de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans ; et 57,1 % *versus* 0 % pour ceux âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans.

Un épisode hémorragique composite était défini par la survenue d'évènements hémorragiques cliniquement significatifs ou l'utilisation d'un traitement de secours pour prévenir un évènement hémorragique cliniquement significatif entre les semaines 2 et 25 de la période de traitement. Un évènement hémorragique cliniquement significatif était défini comme un évènement hémorragique de grade  $\geq 2$  selon les critères communs de terminologie pour les évènements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]), version 3.0. Le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites était de 1,9 (4,2) pour le bras romiplostim et de 4,0 (6,9) pour le bras placebo avec un nombre médian (Q1, Q3) d'évènements hémorragiques de 0,0 (0 ; 2) pour le bras romiplostim et de 0,5 (0 ; 4,5) pour le bras placebo. Dans le sous-groupe de patients atteints de PTI d'une durée de  $> 12$  mois, le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites était de 2,1 (4,7) pour le bras romiplostim et de 4,2 (7,5) pour le bras placebo avec un nombre médian (Q1,

Q3) d'évènements hémorragiques de 0,0 (0 ; 2) pour le bras romiplostim et de 0,0 (0, 4) pour le bras placebo. Dans la mesure où le test statistique pour l'incidence du recours à un traitement de secours n'était pas significatif, aucun test statistique n'a été effectué pour le critère du nombre d'épisodes hémorragiques composites.

Dans l'étude S6, 22 patients ont été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir du romiplostim (n = 17) ou le placebo (n = 5). Les doses étaient augmentées par paliers de 2 microgrammes/kg toutes les 2 semaines et le taux cible de plaquettes était  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Le traitement par romiplostim a permis une incidence de réponse plaquettaire supérieure de façon statistiquement significative par rapport au placebo (p = 0,0008). Sur les 22 patients, 17 présentaient un PTI de > 12 mois (14 patients ont reçu du romiplostim et 3 patients ont reçu le placebo). Le traitement par romiplostim a permis une incidence de réponse plaquettaire supérieure de façon statistiquement significative par rapport au placebo (p = 0,0147).

Les patients pédiatriques ayant terminé une précédente étude avec le romiplostim (y compris l'étude S5) pouvaient être recrutés dans l'étude S7 (20090340), une extension en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité de l'administration à long terme de romiplostim chez des patients pédiatriques thrombopéniques atteints de PTI.

Au total, 66 patients ont été inclus dans cette étude, dont 54 patients (82 %) ayant terminé l'étude S5. Parmi ces patients, 65 (98,5 %) ont reçu au moins 1 dose de romiplostim. La durée médiane (Q1, Q3) du traitement était de 135,0 semaines (95,0 semaines, 184,0 semaines). La médiane (Q1, Q3) des doses hebdomadaires moyennes était de 4,82 microgrammes/kg (1,88 microgramme/kg, 8,79 microgrammes/kg). La médiane (Q1, Q3) des doses les plus fréquentes reçues par les patients au cours de la période de traitement était de 5,0 microgrammes/kg (1,0 microgramme/kg, 10,0 microgrammes/kg). Sur les 66 patients recrutés dans cette étude, 63 présentaient un PTI datant de plus de 12 mois. La totalité de ces 63 patients a reçu au moins 1 dose de romiplostim. La durée médiane (Q1, Q3) du traitement était de 138,0 semaines (91,1 semaines, 186,0 semaines). La médiane (Q1, Q3) des doses hebdomadaires moyennes était de 4,82 microgrammes/kg (1,88 microgramme/kg, 8,79 microgrammes/kg). La médiane (Q1, Q3) des doses les plus fréquentes reçues par les patients au cours de la période de traitement était de 5,0 microgrammes/kg (1,0 microgramme/kg, 10,0 microgrammes/kg).

Sur l'ensemble de l'étude, l'incidence globale de survenue d'une réponse plaquettaire (au moins 1 taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  en l'absence de traitement de secours) était de 93,8 % (n = 61) et était similaire pour toutes les tranches d'âge. Sur l'ensemble des patients, le nombre médian (Q1, Q3) de mois de réponse plaquettaire était de 30,0 mois (13,0 mois, 43,0 mois) et la durée médiane (Q1, Q3) de participation à l'étude était de 34,0 mois (24,0 mois, 46,0 mois). Sur l'ensemble des patients, le pourcentage médian (Q1, Q3) de mois avec réponse plaquettaire était de 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) et était similaire pour toutes les tranches d'âge.

Dans le sous-groupe de patients présentant un PTI d'une durée de > 12 mois, l'incidence globale de survenue d'une réponse plaquettaire était de 93,7 % (n = 59) et était similaire pour toutes les tranches d'âge. Sur l'ensemble des patients, le nombre médian (Q1, Q3) de mois avec réponse plaquettaire était 30,0 mois (13,0 mois, 43,0 mois) et la durée médiane (Q1, Q3) de participation à l'étude était de 35,0 mois (23,0 mois, 47,0 mois). Sur l'ensemble des patients, le pourcentage médian (Q1, Q3) de mois avec réponse plaquettaire était de 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) et était similaire pour toutes les tranches d'âge.

Au total, 31 patients (47,7 %) ont utilisé un traitement concomitant pour leur PTI au cours de l'étude, dont 23 patients (35,4 %) ayant utilisé un traitement de secours et 5 (7,7 %) qui utilisaient un traitement concomitant du PTI à l'inclusion. La prévalence du recours à un traitement concomitant du PTI tendait à se réduire au fil de l'étude, passant de 30,8 % (semaines 1 à 12) à < 20,0 % (semaines 13 à 240), puis 0 % de la semaine 240 à la fin de l'étude.

Dans le sous-groupe des patients présentant un PTI d'une durée de > 12 mois, 29 patients (46,0 %) ont utilisé un traitement concomitant pour leur PTI au cours de l'étude, dont 21 patients (33,3 %) ayant

recouru à un traitement de secours et 5 (7,9 %) qui utilisaient un traitement concomitant du PTI à l'inclusion. La prévalence du recours à un traitement concomitant du PTI tendait à se réduire au fil de l'étude, passant de 31,7 % (semaines 1 à 12) à < 20,0 % (semaines 13 à 240), puis 0 % de la semaine 240 à la fin de l'étude.

La prévalence du recours à un traitement de secours tendait à se réduire au fil de l'étude, passant de 24,6 % (semaines 1 à 12) à < 13,0 % (semaines 13 à 216), puis 0 % après la semaine 216 jusqu'à la fin de l'étude. Une réduction similaire de la prévalence du recours à un traitement de secours au fil de l'étude a été observée dans le sous-groupe des patients présentant un PTI d'une durée de > 12 mois, qui est passée de 25,4 % (semaines 1 à 12) à ≤ 13,1 % (semaines 13 à 216), puis 0 % après la semaine 216 jusqu'à la fin de l'étude.

L'étude S8 (20101221) était une étude de phase 3, muticentrique, à long terme, en ouvert, à un seul bras menée chez 203 patients pédiatriques atteints de PTI depuis au moins 6 mois et ayant reçu au moins un traitement antérieur pour leur PTI (excepté romiplostim) ou étant inéligibles pour un autre traitement du PTI. Le romiplostim était administré par injection sous-cutanée hebdomadaire à une dose initiale de 1 microgramme/kg avec une augmentation hebdomadaire par paliers jusqu'à une dose maximale de 10 microgrammes/kg pour atteindre un taux cible de plaquettes compris entre  $50 \times 10^9/L$  et  $200 \times 10^9/L$ . L'âge médian des patients était de 10 ans (intervalle de 1 à 17 ans) et la durée médiane du traitement était de 155,9 (intervalle de 8,0 à 163,0) semaines.

Le pourcentage de temps moyen (ET) et médian avec une réponse plaquettaire (taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) dans les 6 premiers mois qui suivent l'instauration du romiplostim sans recours à un traitement de secours au cours des 4 dernières semaines étaient de 50,57 % (37,01) et 50,0 %, respectivement. Au total, soixante (29,6 %) sujets ont reçu des traitements de secours. Les traitements de secours (c.-à-d. corticoïdes, transfusions de plaquettes, IgIV, azathioprine, immunoglobulines anti-D et danazol) sont autorisés.

L'étude S8 a également évalué la formation de réticuline et de collagène dans la moelle osseuse, ainsi que les anomalies chez les patients pédiatriques atteints de PTI et traités par romiplostim. L'échelle de Bauermeister modifiée a été utilisée pour évaluer la formation de réticuline et de collagène, tandis que la cytogénétique et la méthode d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ont été utilisées pour mettre en évidence des anomalies médullaires. Selon la cohorte à laquelle les patients ont été affectés au moment de l'inclusion, la formation de réticuline et de collagène dans la moelle osseuse était évaluée après 1 an (cohorte 1) ou 2 ans (cohorte 2) et comparée avec la moelle osseuse à l'inclusion en début d'étude. Sur le total de 79 patients inclus dans les 2 cohortes, une biopsie de moelle osseuse évaluable a été réalisée au cours de l'étude chez 27 des 30 patients (90 %) de la cohorte 1 et 36 des 49 patients (73,5 %) de la cohorte 2. Une augmentation de la formation de fibres de réticuline a été observée chez 18,5 % (5 sur 27) des patients de la cohorte 1 et chez 47,2 % (17 sur 36) des patients de la cohorte 2. Aucun patient des deux cohortes n'a développé de fibrose collagénique ou d'anomalies médullaires incohérentes avec un diagnostic sous-jacent de PTI.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de romiplostim implique vraisemblablement une voie de signalisation médiée par les récepteurs à la thrombopoïétine (TPO) présents au niveau des plaquettes et d'autres cellules de la lignée plaquettaire telles que les mégacaryocytes.

### Absorption

Après administration sous-cutanée de 3 à 15 microgrammes/kg de romiplostim, les taux sériques maximaux de romiplostim sont obtenus après 7 à 50 heures (avec une médiane de 14 heures) chez les patients traités pour PTI. Les concentrations sériques varient d'un patient à l'autre et ne sont pas corrélées à la dose administrée. Les taux sériques de romiplostim apparaissent inversement corrélés aux taux de plaquettes.

## Distribution

Le volume de distribution du romiplostim après administration intraveineuse de 0,3 microgramme/kg, 1,0 microgramme/kg et 10 microgrammes/kg décroît de façon non linéaire, respectivement de 122 mL/kg, 78,8 mL/kg à 48,2 mL/kg chez le volontaire sain. Cette diminution non linéaire du volume de distribution est cohérente avec la fixation du romiplostim sur les récepteurs cibles (au niveau des mégacaryocytes et des plaquettes), qui peuvent être saturés après administration de plus fortes doses.

## Élimination

La demi-vie d'élimination du romiplostim chez les patients traités pour un PTI est comprise entre 1 et 34 jours (avec une médiane de 3,5 jours).

L'élimination sérique du romiplostim est en partie dépendante des récepteurs plaquettaires à la TPO. Il en résulte que, pour une dose donnée, les patients ayant des taux plaquettaires élevés ont des concentrations sériques basses et inversement. Au cours d'un autre essai clinique dans le PTI, aucune accumulation sérique n'a été observée après 6 doses hebdomadaires de romiplostim (3 microgrammes/kg).

## Populations particulières

La pharmacocinétique du romiplostim n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux ni chez les patients insuffisants hépatiques. Les paramètres pharmacocinétiques du romiplostim ne semblent pas être influencés par l'âge, le poids ou le sexe, de manière cliniquement significative.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La toxicité à doses répétées du romiplostim a été étudiée sur 4 semaines chez le rat et jusqu'à 6 mois chez le singe. Les effets observés au cours de ces études étaient liés à l'activité thrombopoïétique du romiplostim et étaient comparables, quelle que soit la durée de l'étude. Des réactions au site d'injection ont été observées, liées à l'administration du romiplostim. Des myélofibroses ont été observées dans la moelle osseuse de rats à toutes les doses testées. Au cours de ces études, les myélofibroses ont régressé chez les animaux en 4 semaines, indiquant une réversibilité de cet effet.

Dans une étude toxicologique d'un mois chez le rat et le singe, une diminution modérée du taux de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine a été observée. Une stimulation de la production de leucocytes, a également été constatée comme les taux sériques de neutrophiles, lymphocytes, monocytes et éosinophiles ont modérément augmenté. Dans l'étude la plus longue menée chez le singe, à doses répétées, il n'y a pas eu d'effet sur les lignées érythrocytaire et leucocytaire lors de l'administration du romiplostim pendant 6 mois au cours desquels le schéma d'administration est passé de trois fois par semaine à une fois par semaine. De plus, dans les études pivots de phase III, le romiplostim n'a pas eu d'effet sur les lignées érythrocytaire et leucocytaire par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Du fait de la formation d'anticorps neutralisants chez le rat, une diminution des effets pharmacodynamiques du romiplostim était souvent observée après administration prolongée. Les études de toxicocinétique n'ont pas montré de relation entre les anticorps et les concentrations mesurées. Bien que de fortes doses aient été testées chez l'animal, les marges de sécurité ne peuvent être estimées de façon fiable chez l'homme du fait de différences de sensibilité vis-à-vis de la pharmacodynamie du romiplostim et des effets des anticorps neutralisants.

## Cancérogénicité

Aucune étude spécifique n'a été menée pour étudier le potentiel cancérogène du romiplostim. Le risque cancérogène du romiplostim chez l'homme demeure donc inconnu.

## Toxicité sur la reproduction

Au cours de toutes les études portant sur le développement, la formation d'anticorps neutralisants a été observée ; ceux-ci ont pu inhiber les effets du romiplostim. Les études de développement embryo-fœtal chez la souris et le rat montrent une réduction du poids maternel chez la souris uniquement. Chez la souris, une augmentation des avortements précoces a été mise en évidence. Une augmentation de la durée de la gestation et une légère augmentation de l'incidence de la mortalité péri-natale ont été observées au cours d'une étude de développement pré et post-natal chez le rat. Le romiplostim passe la barrière placentaire chez le rat, et pourrait être transmis de la mère au fœtus et stimuler la production de plaquettes chez le fœtus. Le romiplostim n'a montré aucun effet sur la fertilité chez le rat.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Saccharose  
L-histidine  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Polysorbate 20

Solvant :  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution : la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière et conservé dans le flacon d'origine.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Peut être retiré du réfrigérateur pour une période de 30 jours à température ambiante (jusqu'à 25 °C) lorsque conservé dans l'emballage d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Poudre :

Flacon de 5 mL à usage unique (verre transparent de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), d'un sertissage (aluminium) et d'un capuchon amovible (polypropylène).

### Solvant :

Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable : Seringue pré-remplie (verre de type 1 avec piston en caoutchouc bromobutyl) contenant 0,72 mL d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution.

Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable : Seringue pré-remplie (verre de type 1 avec piston en caoutchouc bromobutyl) contenant 1,2 mL d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution.

### Présentation :

Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable :

Nplate existe en boîte unitaire ou en boîte contenant 4 boîtes unitaires. Chaque boîte unitaire contient :

1 flacon de 250 microgrammes de romiplostim.

1 seringue pré-remplie contenant 0,72 mL d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution.

1 piston pour la seringue pré-remplie.

1 adaptateur stérile de flacon.

1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.

1 aiguille sécurisée stérile.

4 compresses alcoolisées.

Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable :

Nplate existe en boîte unitaire ou en boîte contenant 4 boîtes unitaires. Chaque boîte unitaire contient :

1 flacon de 500 microgrammes de romiplostim.

1 seringue pré-remplie contenant 1,2 mL d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution.

1 piston pour la seringue pré-remplie.

1 adaptateur stérile de flacon.

1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.

1 aiguille sécurisée stérile.

4 compresses alcoolisées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Nplate est un médicament stérile sans conservateur destiné seulement à un usage unique. Nplate doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie rigoureuses.

### Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 0,72 mL d'eau stérile pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 0,5 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer l'administration de la dose de 250 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

### Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable

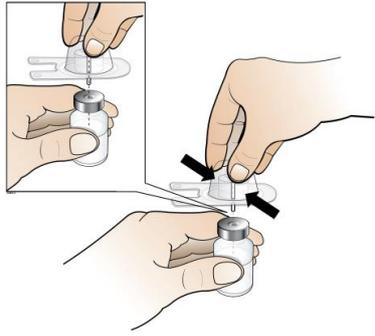
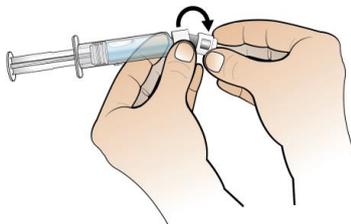
Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 1 mL. Chaque flacon contient un

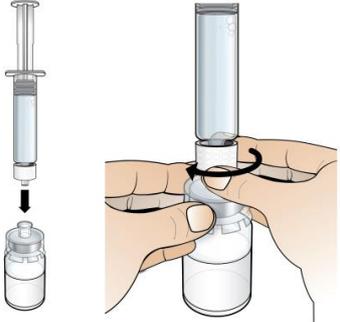
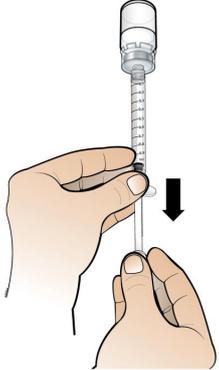
surremplissage supplémentaire permettant d'assurer l'administration de la dose de 500 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

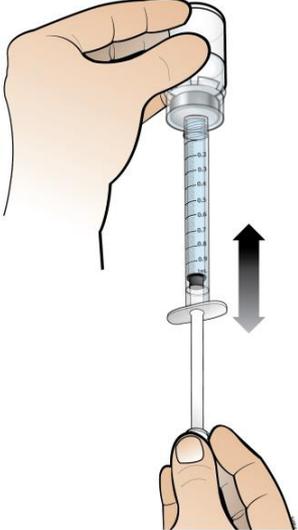
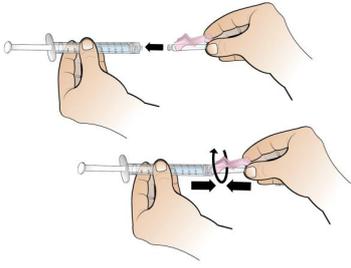
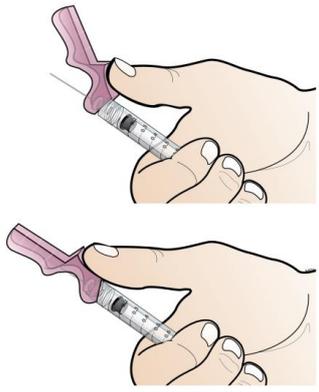
Contenu du flacon :

Nplate flacon à usage unique	Teneur totale en romiplostim par flacon		Volume d'eau stérile pour préparations injectables		Produit délivré et volume	Concentration finale
250 microgrammes	375 microgrammes	+	0,72 mL	=	250 microgrammes dans 0,50 mL	500 microgrammes/mL
500 microgrammes	625 microgrammes	+	1,20 mL	=	500 microgrammes dans 1,00 mL	500 microgrammes/mL

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière.

<p>1. Retirer le capuchon en plastique du flacon de poudre de Nplate et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide des compresses alcoolisées fournies.</p>	
<p>2. Fixer l'adaptateur de flacon au flacon de Nplate en retirant <b>la pellicule protectrice de l'adaptateur de flacon, tout en veillant à le maintenir dans son emballage</b>. Tout en maintenant le <b>flacon posé à plat</b>, enfoncer fermement l'adaptateur au centre du flacon jusqu'à ce qu'il soit bien en place.</p> <p><b>Remarque : Afin d'éviter toute contamination du médicament, ne pas toucher la pointe de l'adaptateur ou Luer-Lock.</b></p>	
<p>3. Retirer et jeter l'emballage de l'adaptateur de flacon.</p>	
<p>4. Fixer le piston à la seringue pré-remplie d'eau pour préparations injectables en tournant le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir une légère résistance.</p>	
<p>5. En tenant la seringue pré-remplie d'eau pour préparations injectables dans une main, replier l'extrémité de la protection en plastique blanc, avec l'autre main. Ceci brisera le scellé de la protection en plastique blanc. Une fois ce scellé brisé, retirer la protection pour séparer le capuchon en plastique gris de l'extrémité en plastique clair de la seringue.</p>	

<p>6. <b>En maintenant le flacon posé à plat, fixer la seringue pré-remplie d'eau pour préparations injectables à l'adaptateur de flacon</b> : tenir le bord extérieur de l'adaptateur de flacon d'une main et tourner l'embout de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'adaptateur avec l'autre main, jusqu'à sentir une légère résistance.</p>	
<p>7. <b>Expulser lentement et délicatement l'eau</b> dans le flacon de poudre. L'eau doit couler lentement sur la poudre. Remuer <b>DELICATEMENT</b> le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre et jusqu'à ce que le liquide soit limpide et incolore.</p> <p><u>Ne pas secouer le flacon.</u></p> <p><b>Remarque : D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la seringue ne doit pas être retirée de l'adaptateur de flacon afin de maintenir une intégrité microbiologique.</b></p>	 <p><b>Remarque :</b> la dissolution complète de la poudre peut prendre jusqu'à 2 minutes.</p>
<p><b>Avant de poursuivre :</b></p> <p><b>Inspecter</b> visuellement la solution reconstituée pour rechercher des particules et/ou une coloration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore et ne doit pas être administrée si l'on observe des particules et/ou changement de coloration.</p> <p><b>S'assurer</b> que la poudre est totalement dissoute avant de retirer la seringue.</p>	
<p>8. Retirer la seringue pré-remplie vide de l'adaptateur de flacon.</p>	
<p>9. <b>Retirer la seringue de 1 mL de son emballage. Fixer cette seringue de 1 mL</b> à l'adaptateur de flacon de la <u>solution reconstituée</u> en tournant l'embout de la seringue dans l'adaptateur de flacon jusqu'à sentir une légère résistance.</p>	
<p>10. <b>Retourner l'ensemble seringue-flacon</b> afin que le flacon de la solution reconstituée se retrouve au-dessus de la seringue. <b>Prélever tout</b> le volume de la solution reconstituée dans la seringue destinée à l'administration.</p> <p><b>Assurez-vous</b> que le piston reste dans la seringue.</p>	

<p>11. <b>S'assurer que le volume de solution</b> dans la seringue d'administration correspond à la dose prescrite pour le patient, en injectant l'excès de solution dans le flacon.</p> <p><b>Remarque : Eliminer toutes les bulles d'air de la seringue afin d'avoir le volume exact de solution dans la seringue.</b></p>	
<p>12. <b>Retirer la seringue destinée à l'administration de l'adaptateur de flacon.</b></p> <p><b>Fixer l'aiguille sécurisée</b> à la seringue destinée à l'administration préalablement remplie en tournant l'aiguille <b>dans le sens des aiguilles d'une montre</b> dans l'embout Luer-Lock.</p>	
<p>13. Préparer le site d'injection à l'aide d'une compresse alcoolisée. <b>Relever le système de sécurité rose</b> vers la seringue en dégageant l'aiguille.</p> <p><b>Retirer le capuchon de l'aiguille</b> en tenant la seringue d'une main et en tirant soigneusement sur le capuchon, sans le tourner, de l'autre main.</p>	
<p>14. <b>Injecter par voie sous-cutanée</b> conformément aux bonnes pratiques en vigueur.</p>	
<p>15. <b>Après injection, activer le système de sécurité rose</b> en poussant le cran de sécurité avec la même main jusqu'à entendre un clic et/ou jusqu'à ressentir la fermeture.</p>	
<p>16. <b>Eliminer immédiatement la seringue et l'aiguille</b> dans des conteneurs pour matériel médical usagé prévus à cet effet.</p>	

Pour les conditions de conservation après reconstitution du produit, voir la rubrique 6.3.

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**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

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

EU/1/08/497/005  
EU/1/08/497/006  
EU/1/08/497/007  
EU/1/08/497/008

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

Date de première autorisation : 4 février 2009  
Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2013

**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 <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES 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**

**A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320  
USA

Amgen Manufacturing Limited  
State Road 31,  
Km 24.6,  
Juncos,  
Puerto Rico 00777-4060  
USA

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Pays-Bas

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlande

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des PSURs pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **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.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'Autorité Nationale Compétente des détails des outils éducationnels et doit mettre en oeuvre ce programme au niveau national.

### **Réglette de calcul de dose**

- Une réglette de calcul de dose permettant de simplifier le calcul de la dose correcte ainsi qu'un guide de reconstitution, de dilution (le cas échéant) et d'administration seront fournis aux médecins qui prescrivent le romiplostim.

### **Kit de formation pour l'administration à domicile**

- Il sera fourni aux médecins qui expriment la volonté d'initier les patients éligibles à l'auto-administration, un kit de formation pour l'administration à domicile de ces patients. Le kit de formation pour l'administration à domicile destiné aux professionnels de santé contient du matériel d'aide à la sélection et à la formation des patients à l'auto-administration de romiplostim ; et celui destiné aux patients contient du matériel d'aide à la préparation et d'auto-injection de la dose correcte de romiplostim.
- Dans la mesure où l'auto-administration de Nplate n'est pas autorisée pour les patients pédiatriques, le kit de formation pour l'administration à domicile est destiné à être utilisé par les patients adultes et non par les patients pédiatriques.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 125 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,25 mL de solution contient 125 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable.

1 flacon.

4 flacons.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conservé dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 125 microgrammes

**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**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable  
romiplostim  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

125 microgrammes

**6. AUTRE**

Amgen Europe B.V.

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

Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 250 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable.

1 flacon.

4 flacons.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conservé dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 250 microgrammes

**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**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable  
romiplostim  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

250 microgrammes

**6. AUTRE**

Amgen Europe B.V.

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

Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 500 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable.

1 flacon.

4 flacons.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conservé dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 500 microgrammes

**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**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable  
romiplostim  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 microgrammes

**6. AUTRE**

Amgen Europe B.V.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERNE SANS CADRE BLEU DE LA BOÎTE AVEC MATÉRIEL DE RECONSTITUTION**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 250 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 boîte contenant :  
1 flacon de poudre pour solution injectable.  
1 seringue pré-remplie contenant 0,72 mL de solvant.  
1 piston pour la seringue pré-remplie.  
1 adaptateur stérile de flacon.  
1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.  
1 aiguille sécurisée stérile.  
4 compresses alcoolisées.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conservé dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/006 – boîte de 1

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 250 microgrammes

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR AVEC CADRE BLEU DE LA BOÎTE AVEC MATÉRIEL DE RECONSTITUTION****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 250 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 boîte contenant :

Conditionnement multiple : Boîte contenant 4 boîtes unitaires

Chaque boîte unitaire contient :

- 1 flacon de poudre pour solution injectable.
- 1 seringue pré-remplie contenant 0,72 mL de solvant.
- 1 piston pour la seringue pré-remplie.
- 1 adaptateur stérile de flacon.
- 1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.
- 1 aiguille sécurisée stérile.
- 4 compresses alcoolisées.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conservé dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/005 – boîte de 1  
EU/1/08/497/006 – boîte de 4

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 250 microgrammes

**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**

**ÉTIQUETTE DE L'EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES**

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

Solvant pour Nplate  
Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,72 mL

**6. AUTRE**

Pour le kit de 250 microgrammes

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERNE SANS CADRE BLEU DE LA BOÎTE AVEC MATÉRIEL DE RECONSTITUTION**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 500 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 boîte contenant :  
1 flacon de poudre pour solution injectable.  
1 seringue pré-remplie contenant 1,2 mL de solvant.  
1 piston pour la seringue pré-remplie.  
1 adaptateur stérile de flacon.  
1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.  
1 aiguille sécurisée stérile.  
4 compresses alcoolisées.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conservé dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/008 – boîte de 1

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 500 microgrammes

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR AVEC CADRE BLEU DE LA BOÎTE AVEC MATÉRIEL DE RECONSTITUTION****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable  
romiplostim

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Flacon contenant 500 microgrammes de romiplostim. Après reconstitution, un volume injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Poudre : Mannitol (E421), saccharose, l-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.  
Solvant : eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 boîte contenant :

Conditionnement multiple : Boîte contenant 4 boîtes unitaires

Chaque boîte unitaire contient :

- 1 flacon de poudre pour solution injectable.
- 1 seringue pré-remplie contenant 1,2 mL de solvant.
- 1 piston pour la seringue pré-remplie.
- 1 adaptateur stérile de flacon.
- 1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.
- 1 aiguille sécurisée stérile.
- 4 compresses alcoolisées.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie 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

Après reconstitution : 24 heures à 25 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), si conserver dans le flacon d'origine et à l'abri de la lumière.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, 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**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/497/007 – boîte de 1  
EU/1/08/497/008 – boîte de 4

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nplate 500 microgrammes

**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**

**ÉTIQUETTE DE L'EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES**

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

Solvant pour Nplate  
Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,2 mL

**6. AUTRE**

Pour le kit de 500 microgrammes

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable**  
**Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable**  
**Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable**  
Romiplostim

**Veillez 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 ou votre infirmier/ère.
- 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 ou votre infirmier/ère. 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 Nplate et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nplate
3. Comment utiliser Nplate
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nplate
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Nplate et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active de Nplate est le romiplostim. Il s'agit d'une protéine utilisée pour traiter le faible taux de plaquettes sanguines chez les patients atteints d'une thrombopénie immunologique primaire ou PTI. Le PTI est une affection dans laquelle votre système immunitaire détruit vos propres plaquettes. Les plaquettes sont des cellules présentes dans votre sang et aident à la cicatrisation des plaies et à la formation de caillots sanguins. Un très faible taux de plaquettes peut entraîner l'apparition de contusions et des saignements importants.

Nplate est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de PTI ayant déjà eu ou non une ablation de la rate et pour lesquels les traitements préalables par corticoïdes ou immunoglobulines se sont montrés inefficaces. Nplate est également utilisé pour le traitement des enfants âgés de 1 an et plus atteints de PTI chronique ayant déjà eu ou non une ablation de la rate et pour lesquels les traitements préalables par corticoïdes ou immunoglobulines se sont montrés inefficaces.

Nplate agit en stimulant la moelle osseuse (partie de l'os qui fabrique les cellules sanguines) dans le but de produire un plus grand nombre de plaquettes. Ceci devrait aider à prévenir les contusions et les saignements associés au PTI.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nplate**

##### **N'utilisez jamais Nplate**

- si vous êtes allergique au romiplostim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments produits par la technique de l'ADN recombinant et utilisant le micro-organisme *Escherichia coli* (*E. coli*).

## **Avertissements et précautions**

- Si vous arrêtez de prendre Nplate, un faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie) peut de nouveau être observé. Si vous arrêtez de prendre Nplate votre taux de plaquettes devra être surveillé et votre médecin discutera avec vous des précautions particulières à adopter.
- Si vous présentez un risque de formation de caillots sanguins ou si la formation des caillots sanguins est fréquente dans votre famille. Le risque de formation de caillots sanguins peut aussi être augmenté si vous :
  - avez des problèmes au niveau du foie ;
  - êtes âgé ( $\geq 65$  ans) ;
  - êtes alité ;
  - avez un cancer ;
  - prenez une pilule contraceptive ou un traitement hormonal de substitution ;
  - avez récemment eu une chirurgie ou souffert d'une blessure ;
  - êtes obèse (excès de poids) ;
  - êtes fumeur.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Nplate.

Si vous avez un taux élevé de plaquettes cela peut entraîner une augmentation du risque de formation de caillots sanguins. Votre médecin ajustera votre dose de Nplate afin de s'assurer que votre taux de plaquettes n'atteint pas un niveau trop élevé.

Modifications de la moelle osseuse (augmentation de la réticuline et risque potentiel de fibrose de la moelle osseuse)

L'utilisation à long terme de Nplate peut entraîner des modifications de votre moelle osseuse. Ces modifications peuvent être des cellules sanguines anormales ou une diminution de la fabrication des cellules sanguines par votre organisme. La forme modérée de ces modifications de la moelle osseuse est connue sous le nom « d'augmentation de la réticuline » et a été observée dans les études cliniques menées avec Nplate. La possibilité de progression vers une forme plus sévère appelée « fibrose » n'est pas connue. Les signes des modifications de la moelle osseuse peuvent être révélés par des anomalies de vos analyses sanguines. Votre médecin décidera si des anomalies d'analyse sanguine nécessitent des examens de la moelle osseuse ou l'arrêt du traitement par Nplate.

### Aggravation des cancers du sang

Votre médecin peut décider de réaliser une biopsie de la moelle osseuse s'il considère que c'est nécessaire afin de s'assurer que vous présentez un PTI et non une autre maladie telle que le Syndrome Myélodysplasique (SMD). Si vous présentez un SMD et recevez Nplate, vous pouvez avoir une augmentation des cellules blastiques et le SMD peut s'aggraver en évoluant vers une leucémie myéloïde aiguë, qui est un type de cancer du sang.

### Perte de réponse au romiplostim

Si l'on constate une perte de réponse au traitement ou un échec à maintenir le taux de plaquettes avec le romiplostim, votre médecin en recherchera les causes, notamment une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse ou le développement d'anticorps neutralisant l'activité du romiplostim.

## **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Nplate n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 1 an.

## **Autres médicaments et Nplate**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez également un traitement prévenant la formation de caillots sanguins (anticoagulant ou traitement antiagrégant plaquettaire), le risque de saignement sera plus élevé. Votre médecin vous en informera.

Si vous prenez des corticoïdes, du danazol et/ou de l'azathioprine, qui peuvent être des traitements de votre PTI, ces traitements peuvent être réduits ou arrêtés lorsqu'ils sont administrés avec Nplate.

### **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 ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Nplate ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si indiqué par votre médecin.

Le passage de Nplate dans le lait maternel n'est pas connu. L'utilisation de Nplate n'est pas recommandée pendant l'allaitement. La décision, entre interrompre l'allaitement ou interrompre le traitement par romiplostim, doit être prise en fonction du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et du bénéfice pour vous du traitement par romiplostim.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Demandez l'avis de votre médecin avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, certains effets indésirables (par exemple crises de vertige) pouvant avoir une influence sur votre capacité à le faire sans risque.

## **3. Comment utiliser Nplate**

Adultes et enfants (de 1 à 17 ans) :

Le traitement sera donné sous la surveillance de votre médecin qui contrôlera étroitement la dose de Nplate à vous administrer.

Nplate est administré une fois par semaine par injection sous la peau (sous-cutanée).

La dose initiale est de 1 microgramme de Nplate par kilogramme de poids corporel, une fois par semaine. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous devrez prendre. Nplate doit être injecté une fois par semaine de façon à maintenir votre taux de plaquettes suffisamment élevé. Votre médecin sera amené à vous prescrire régulièrement des examens sanguins afin de contrôler votre taux de plaquettes et, le cas échéant, d'adapter les doses prescrites.

Une fois votre taux de plaquettes stabilisé, votre médecin continuera à surveiller régulièrement vos analyses sanguines. La dose pourra être ajustée afin de maintenir la stabilité de votre taux de plaquettes à long terme.

Enfants (de 1 à 17 ans) : en plus de l'ajustement de la dose en fonction du taux de plaquettes, votre médecin procédera régulièrement à des réévaluations de votre poids corporel afin d'adapter votre dose.

### **Si vous avez utilisé plus de Nplate que vous n'auriez dû**

Votre médecin s'assurera que vous avez reçu la bonne dose de Nplate. Si vous avez reçu plus de Nplate que nécessaire, vous pouvez ne ressentir aucun symptôme physique mais votre taux de plaquettes peut augmenter jusqu'à de très hauts niveaux et cela peut augmenter le risque de caillot sanguin. Aussi, si votre médecin pense que vous avez reçu plus de Nplate que nécessaire, il est recommandé de surveiller les moindres signes ou symptômes d'effets indésirables et d'administrer immédiatement un traitement approprié.

### **Si vous avez utilisé moins de Nplate que vous n'auriez dû**

Votre médecin s'assurera que vous avez reçu la bonne dose de Nplate. Si vous avez reçu moins de Nplate que nécessaire, vous pouvez ne ressentir aucun symptôme physique mais votre taux de plaquettes peut diminuer et cela peut augmenter le risque de saignement. Aussi, si votre médecin pense que vous avez reçu moins de Nplate que nécessaire, il est recommandé de surveiller les moindres signes ou symptômes d'effets indésirables et d'administrer immédiatement un traitement approprié.

### **Si vous oubliez d'utiliser Nplate**

Si vous avez oublié une injection de Nplate, votre médecin discutera avec vous de la date de la prochaine administration.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Nplate**

Si vous arrêtez d'utiliser Nplate, votre taux de plaquettes risque de diminuer à nouveau (thrombopénie). Votre médecin décidera si vous devez arrêter de prendre Nplate.

## **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.

### **Effets indésirables éventuels chez les adultes atteints de PTI**

#### **Très fréquents : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10**

- maux de tête ;
- réaction allergique ;
- infection des voies respiratoires supérieures.

#### **Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

- troubles de la moelle osseuse, dont augmentation des fibres de la moelle osseuse (réticuline) ;
- troubles du sommeil (insomnie) ;
- vertiges ;
- fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds (paresthésies) ;
- migraine ;
- rougeur de la peau (flush) ;
- caillot sanguin dans une artère pulmonaire (embolie pulmonaire) ;
- nausées ;
- diarrhée ;
- douleurs abdominales ;
- digestion difficile (dyspepsie) ;
- constipation ;
- démangeaisons de la peau (prurit) ;
- saignement sous la peau (ecchymose) ;
- hématome (contusion) ;
- éruption cutanée (rash) ;
- douleur articulaire (arthralgie) ;
- douleur ou faiblesse musculaire (myalgie) ;
- douleurs aux mains et aux pieds ;
- spasmes musculaires ;
- douleurs du dos ;
- douleurs osseuses ;

- fatigue ;
- réactions au site d'injection ;
- gonflement dans les mains et dans les pieds (œdème périphérique) ;
- symptômes de la grippe (syndrome grippal) ;
- douleurs ;
- faiblesse (asthénie) ;
- fièvre (pyrexie) ;
- frissons ;
- contusions ;
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer (angio-œdème) ;
- gastroentérite ;
- palpitations ;
- inflammation des sinus (sinusite) ;
- inflammation des voies aériennes qui apportent l'air jusqu'aux poumons (bronchite).

**Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 (peuvent être révélés dans les analyses d'urine ou de sang)**

- faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie) et faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie) à l'arrêt de Nplate ;
- taux de plaquettes anormalement hauts (thrombocytose) ;
- anémie.

**Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100**

- insuffisance de la moelle osseuse ; troubles de la moelle osseuse à l'origine de tissu cicatriciel (myélofibrose) ; augmentation de la taille de la rate (splénomégalie) ; saignement du vagin (hémorragie vaginale), saignement du rectum (hémorragie rectale) ; saignement de la bouche (hémorragie buccale) ; saignement au site d'injection (hémorragie au site d'injection) ;
- crise cardiaque (infarctus du myocarde) ; augmentation de la fréquence cardiaque ;
- étourdissement ou sensation de tournis (vertige) ;
- troubles oculaires incluant : saignement dans l'œil (hémorragie conjonctivale) ; difficulté de mise au point ou vision floue (trouble de l'accommodation, œdème papillaire ou trouble de l'œil) ; perte de la vue ; œil qui démange (prurit oculaire) ; augmentation des larmes (augmentation de la sécrétion oculaire) ; ou perturbations visuelles ;
- troubles du système digestif incluant : vomissements ; mauvaise haleine (odeur de l'haleine) ; difficulté à avaler (dysphagie) ; indigestion ou brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien) ; sang dans les selles (hématochésie) ; gêne à l'estomac ; aphte ou cloques dans la bouche (stomatite) ; coloration anormale des dents (dyschromie dentaire) ;
- perte de poids ; prise de poids ; intolérance à l'alcool ; perte de l'appétit (anorexie ou diminution de l'appétit) ; déshydratation ;
- sensation de malaise général (malaise) ; douleur dans la poitrine ; irritabilité ; gonflement du visage (œdème du visage) ; sensation de chaleur ; augmentation de la température corporelle ; sensation de nervosité ;
- grippe ; infection localisée ; inflammation du nez et de la gorge (rhino-pharyngite) ;
- troubles du nez et de la gorge incluant : toux ; nez qui coule (rhinorrhée) ; gorge sèche ; souffle court ou difficulté à respirer (dyspnée) ; congestion nasale ; respiration douloureuse ;
- articulations douloureuses et gonflées causées par l'acide urique (produit issu de la digestion) (goutte) ;
- tension musculaire ; faiblesse musculaire ; douleur de l'épaule ; contractions musculaires ;
- troubles du système nerveux incluant des contractions musculaires involontaires (clonus) ; altération du goût (dysgueusie) ; diminution du goût (hypogueusie) ; diminution de la sensibilité, particulièrement au niveau de la peau (hypoesthésie) ; altération des fonctions nerveuses dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique) ; caillot sanguin dans le sinus transverse (thrombose du sinus transverse) ;
- dépression ; rêves anormaux ;

- perte des cheveux (alopécie) ; sensibilité à la lumière (réaction de photosensibilité) ; acné ; réaction allergique de la peau au contact d'un allergène (dermatite de contact) ; apparition sur la peau de rash et de cloques (eczéma) ; peau sèche ; rougeur de la peau (érythème) ; rash desquamant sévère (rash avec exfoliation) ; pousse anormale des cheveux ; épaissement et démangeaison de la peau dus à des grattages répétés (prurigo) ; saignement sous la surface de la peau ou contusion sous la peau (purpura) ; rash cutané irrégulier (rash papuleux) ; rash cutané qui démange (rash prurigineux) ; rash généralisé qui démange (urticaire) ; renflement de la peau (nodule cutané) ; odeur anormale de la peau ;
- troubles de la circulation incluant caillot sanguin dans la veine hépatique (thrombose de la veine porte) ; thrombose veineuse profonde ; diminution de la pression artérielle (hypotension) ; augmentation de la pression artérielle ; obstruction d'un vaisseau sanguin (embolie périphérique) ; diminution du débit sanguin dans les mains, poignets ou pieds (ischémie périphérique) ; gonflement ou caillot dans une veine, pouvant être extrêmement sensible au toucher (phlébite ou thrombophlébite superficielle) ; caillot sanguin (thrombose) ;
- trouble rare caractérisé par des épisodes de douleur à type de brûlure, associée à une rougeur et une sensation de chaleur au niveau des pieds et des mains (érythromélgie).

**Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 (pouvant être détectés dans les analyses de sang ou d'urine)**

- type rare d'anémie dans lequel les taux de globules rouges, globules blancs et plaquettes sont tous réduits (anémie aplasique) ;
- augmentation du taux de globules blancs (hyperleucocytose) ;
- excès de production des plaquettes (thrombocytémie) ; augmentation du taux de plaquettes ; taux anormal des cellules du sang qui préviennent le saignement (taux anormal de plaquettes) ;
- modification des résultats de certains tests sanguins (augmentation des transaminases, augmentation de la lactate déshydrogénase) ;
- ou cancer des globules blancs (myélome multiple) ;
- protéines dans les urines.

**Effets indésirables éventuels chez les enfants atteints de PTI**

**Très fréquents : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10**

- infection des voies respiratoires supérieures ;
- douleurs dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée) ;
- nez qui démange, nez qui coule ou nez bouché (rhinite) ;
- toux ;
- douleur dans le haut du ventre ;
- diarrhée ;
- éruption cutanée (rash) ;
- fièvre (pyrexie) ;
- hématome (contusion).

**Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

- gastroentérite ;
- maux de gorge et difficultés pour avaler (pharyngite) ;
- inflammation de l'œil (conjonctivite) ;
- infection de l'oreille ;
- inflammation des sinus (sinusite) ;
- gonflement des membres/mains/pieds ;
- saignement sous la surface de la peau ou apparition d'un « bleu » sous la peau (purpura) ;
- éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire).

**Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100**

- taux de plaquettes plus élevé que la normale (thrombocytose).

## Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. 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 Nplate

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 du mois.

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

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être retiré du réfrigérateur sur une période de 30 jours à température ambiante (jusqu'à 25 °C) lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine.

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 Nplate

- La substance active est le romiplostim.

Chaque flacon de Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable contient un total de 230 microgrammes de romiplostim. Le surremplissage supplémentaire contenu dans chaque flacon permet d'assurer la délivrance de 125 microgrammes de romiplostim. Après dissolution, une quantité injectable de 0,25 mL de solution contient 125 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

Chaque flacon de Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable contient un total de 375 microgrammes de romiplostim. Le surremplissage supplémentaire contenu dans chaque flacon permet d'assurer la délivrance de 250 microgrammes de romiplostim. Après dissolution, une quantité injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

Chaque flacon de Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable contient un total de 625 microgrammes de romiplostim. Le surremplissage supplémentaire contenu dans chaque flacon permet d'assurer la délivrance de 500 microgrammes de romiplostim. Après dissolution, une quantité injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

- Les autres composants sont : mannitol (E421), saccharose, L-histidine, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et polysorbate 20.

## Comment se présente Nplate et contenu de l'emballage extérieur

Nplate est une poudre blanche pour solution injectable fournie dans un flacon en verre à usage unique.

Chaque boîte contient 1 flacon ou 4 flacons de 125 microgrammes (capuchon beige), 250 microgrammes (capuchon rouge) ou 500 microgrammes (capuchon bleu) de romiplostim.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Pays-Bas

### Fabricant

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlande

### Fabricant

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

### България

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

### Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

### Česká republika

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

### Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

### Malta

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Deutschland**  
AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**  
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**  
Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**  
Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**  
Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**  
Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**  
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Nederland**  
Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**  
Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**  
Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**  
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**  
Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**  
AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**  
Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**  
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**  
Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Reconstitution :

Nplate est un produit stérile sans conservateur à usage unique exclusivement. Nplate doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie rigoureuses.

- **Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable** doit être reconstitué avec 0,44 mL d'eau stérile pour préparations injectables donnant un volume injectable de 0,25 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer la délivrance de 125 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

ou

- **Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable** doit être reconstitué avec 0,72 mL d'eau stérile pour préparations injectables donnant un volume injectable de 0,5 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer la délivrance de 250 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

ou

- **Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable** doit être reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables, donnant un volume injectable de 1 mL. Chaque flacon contient un surremplissage supplémentaire permettant d'assurer la délivrance de 500 microgrammes de romiplostim (voir tableau « Contenu du flacon » ci-dessous).

Contenu du flacon :

Nplate flacon à usage unique	Teneur totale en romiplostim par flacon		Volume d'eau stérile pour préparations injectables		Produit délivré et volume	Concentration finale
125 microgrammes	230 microgrammes	+	0,44 mL	=	125 microgrammes dans 0,25 mL	500 microgrammes/mL
250 microgrammes	375 microgrammes	+	0,72 mL	=	250 microgrammes dans 0,50 mL	500 microgrammes/mL
500 microgrammes	625 microgrammes	+	1,20 mL	=	500 microgrammes dans 1,00 mL	500 microgrammes/mL

La reconstitution du produit doit être effectuée en utilisant exclusivement de l'eau stérile pour préparations injectables. Ne pas utiliser de solutions de chlorure de sodium ou d'eau contenant un bactériostatique pour la reconstitution du médicament.

L'eau pour préparations injectables doit être injectée dans le flacon. Le flacon peut être remué délicatement et retourné de bas en haut pour la dissolution. **Le flacon ne doit pas être secoué ou agité vigoureusement.** En général, la dissolution de Nplate se fait en moins de 2 minutes. Avant administration, inspecter visuellement la solution pour mettre en évidence la présence de particules et/ou d'un changement de coloration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore et ne doit pas être administrée si l'on observe des particules et/ou un changement de coloration.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à 25 °C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à l'abri de la lumière.

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

Dilution (requis si la dose individuelle calculée pour le patient est inférieure à 23 microgrammes)

La reconstitution initiale du romiplostim à l'aide des volumes spécifiés d'eau stérile pour préparations injectables permet d'obtenir une concentration de 500 microgrammes/mL dans le flacon, quel que soit

le dosage. Si la dose individuelle calculée pour le patient est inférieure à 23 microgrammes (voir rubrique 4.2), une étape supplémentaire de dilution **à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur** visant à obtenir une concentration de 125 microgrammes/mL est requise pour obtenir le volume adéquat (voir tableau ci-dessous).

Directives pour la dilution :

Flacon de Nplate à usage unique	Ajouter ce volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur dans le flacon <b>après la reconstitution</b>	Concentration après la dilution
125 microgrammes	1,38 mL	125 microgrammes/mL
250 microgrammes	2,25 mL	125 microgrammes/mL
500 microgrammes	3,75 mL	125 microgrammes/mL

La dilution du produit doit être effectuée en utilisant exclusivement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur. La dilution ne doit pas être effectuée en utilisant une solution glucosée (5 %) ou de l'eau stérile pour préparations injectables. Aucun autre diluant n'a été testé.

D'un point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 4 heures à 25 °C en seringue jetable ou 4 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Nplate 250 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable Nplate 500 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable Romiplostim

**Veillez 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 ou votre infirmier/ère.
- 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 ou votre infirmier/ère. 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 Nplate et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nplate
3. Comment utiliser Nplate
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nplate
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour la préparation et l'injection de Nplate

#### **1. Qu'est-ce que Nplate et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active de Nplate est le romiplostim. Il s'agit d'une protéine utilisée pour traiter le faible taux de plaquettes sanguines chez les patients atteints d'une thrombopénie immunologique primaire ou PTI. Le PTI est une affection dans laquelle votre système immunitaire détruit vos propres plaquettes. Les plaquettes sont des cellules présentes dans votre sang et aident à la cicatrisation des plaies et à la formation de caillots sanguins. Un très faible taux de plaquettes peut entraîner l'apparition de contusions et des saignements importants.

Nplate est utilisé pour le traitement des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de PTI ayant déjà eu ou non une ablation de la rate et pour lesquels les traitements préalables par corticoïdes ou immunoglobulines se sont montrés inefficaces.

Nplate agit en stimulant la moelle osseuse (partie de l'os qui fabrique les cellules sanguines) dans le but de produire un plus grand nombre de plaquettes. Ceci devrait aider à prévenir les contusions et les saignements associés au PTI.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nplate**

##### **N'utilisez jamais Nplate**

- si vous êtes allergique au romiplostim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments produits par la technique de l'ADN recombinant et utilisant le micro-organisme *Escherichia coli* (*E. coli*).

## **Avertissements et précautions**

- Si vous arrêtez de prendre Nplate, un faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie) peut de nouveau être observé. Si vous arrêtez de prendre Nplate votre taux de plaquettes devra être surveillé et votre médecin discutera avec vous des précautions particulières à adopter.
- Si vous présentez un risque de formation de caillots sanguins ou si la formation des caillots sanguins est fréquente dans votre famille. Le risque de formation de caillots sanguins peut aussi être augmenté si vous :
  - avez des problèmes au niveau du foie ;
  - êtes âgé ( $\geq 65$  ans) ;
  - êtes alité ;
  - avez un cancer ;
  - prenez une pilule contraceptive ou un traitement hormonal de substitution ;
  - avez récemment eu une chirurgie ou souffert d'une blessure ;
  - êtes obèse (excès de poids) ;
  - êtes fumeur.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Nplate.

Si vous avez un taux élevé de plaquettes cela peut entraîner une augmentation du risque de formation de caillots sanguins. Votre médecin ajustera votre dose de Nplate afin de s'assurer que votre taux de plaquettes n'atteint pas un niveau trop élevé.

Modifications de la moelle osseuse (augmentation de la réticuline et risque potentiel de fibrose de la moelle osseuse)

L'utilisation à long terme de Nplate peut entraîner des modifications de votre moelle osseuse. Ces modifications peuvent être des cellules sanguines anormales ou une diminution de la fabrication des cellules sanguines par votre organisme. La forme modérée de ces modifications de la moelle osseuse est connue sous le nom « d'augmentation de la réticuline » et a été observée dans les études cliniques menées avec Nplate. La possibilité de progression vers une forme plus sévère appelée « fibrose » n'est pas connue. Les signes des modifications de la moelle osseuse peuvent être révélés par des anomalies de vos analyses sanguines. Votre médecin décidera si des anomalies d'analyse sanguine nécessitent des examens de la moelle osseuse ou l'arrêt du traitement par Nplate.

### Aggravation des cancers du sang

Votre médecin peut décider de réaliser une biopsie de la moelle osseuse s'il considère que c'est nécessaire afin de s'assurer que vous présentez un PTI et non une autre maladie telle que le Syndrome Myélodysplasique (SMD). Si vous présentez un SMD et recevez Nplate, vous pouvez avoir une augmentation des cellules blastiques et le SMD peut s'aggraver en évoluant vers une leucémie myéloïde aiguë, qui est un type de cancer du sang.

### Perte de réponse au romiplostim

Si l'on constate une perte de réponse au traitement ou un échec à maintenir le taux de plaquettes avec le romiplostim, votre médecin en recherchera les causes, notamment une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse ou le développement d'anticorps neutralisant l'activité du romiplostim.

## **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Nplate n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et Nplate**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez également un traitement prévenant la formation de caillots sanguins (anticoagulant ou traitement antiagrégant plaquettaire), le risque de saignement sera plus élevé. Votre médecin vous en informera.

Si vous prenez des corticoïdes, du danazol et/ou de l'azathioprine, qui peuvent être des traitements de votre PTI, ces traitements peuvent être réduits ou arrêtés lorsqu'ils sont administrés avec Nplate.

### **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 ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Nplate ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si indiqué par votre médecin.

Le passage de Nplate dans le lait maternel n'est pas connu. L'utilisation de Nplate n'est pas recommandée pendant l'allaitement. La décision, entre interrompre l'allaitement ou interrompre le traitement par romiplostim, doit être prise en fonction du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et du bénéfice pour vous du traitement par romiplostim.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Demandez l'avis de votre médecin avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, certains effets indésirables (par exemple crises de vertige) pouvant avoir une influence sur votre capacité à le faire sans risque.

## **3. Comment utiliser Nplate**

Le traitement sera donné sous la surveillance de votre médecin qui contrôlera étroitement la dose de Nplate à vous administrer.

Nplate est administré une fois par semaine par injection sous la peau (sous-cutanée).

La dose initiale est de 1 microgramme de Nplate par kilogramme de poids corporel, une fois par semaine. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous devrez prendre. Nplate doit être injecté une fois par semaine de façon à maintenir votre taux de plaquettes suffisamment élevé. Votre médecin sera amené à vous prescrire régulièrement des examens sanguins afin de contrôler votre taux de plaquettes et, le cas échéant, d'adapter les doses prescrites.

Une fois votre taux de plaquettes stabilisé, votre médecin continuera à surveiller régulièrement vos analyses sanguines. La dose pourra être ajustée afin de maintenir la stabilité de votre taux de plaquettes à long terme.

Veillez à toujours utiliser Nplate en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Instructions pour la préparation et l'injection de Nplate**

Après avoir reçu une formation adéquate, votre médecin pourra vous autoriser à vous faire vous-même les injections de Nplate. Veuillez lire à la fin de cette notice les instructions sur les modalités d'injection de Nplate, telles que discutées avec votre médecin. Si votre médecin vous a autorisé à réaliser vous-même les injections, vous devrez consulter votre médecin tous les mois pour que celui-ci puisse déterminer si Nplate est efficace ou si un autre traitement doit être envisagé.

Après le premier mois d'auto-injection de Nplate, il vous sera demandé de démontrer à nouveau votre aptitude à préparer et à vous administrer Nplate correctement.

### **Si vous avez utilisé plus de Nplate que vous n'auriez dû**

Votre médecin s'assurera que vous avez reçu la bonne dose de Nplate. Si vous avez reçu plus de Nplate que nécessaire, vous pouvez ne ressentir aucun symptôme physique mais votre taux de plaquettes peut augmenter jusqu'à de très hauts niveaux et cela peut augmenter le risque de caillot sanguin. Aussi, si votre médecin pense que vous avez reçu plus de Nplate que nécessaire, il est recommandé de surveiller les moindres signes ou symptômes d'effets indésirables et d'administrer immédiatement un traitement approprié.

Si votre médecin vous a autorisé à vous faire vous-même les injections et que vous avez utilisé plus de Nplate que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous avez utilisé moins de Nplate que vous n'auriez dû**

Votre médecin s'assurera que vous avez reçu la bonne dose de Nplate. Si vous avez reçu moins de Nplate que nécessaire, vous pouvez ne ressentir aucun symptôme physique mais votre taux de plaquettes peut diminuer et cela peut augmenter le risque de saignement. Aussi, si votre médecin pense que vous avez reçu moins de Nplate que nécessaire, il est recommandé de surveiller les moindres signes ou symptômes d'effets indésirables et d'administrer immédiatement un traitement approprié.

Si votre médecin vous a autorisé à vous faire vous-même les injections et que vous avez utilisé moins de Nplate que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez d'utiliser Nplate**

Si vous avez oublié une injection de Nplate, votre médecin discutera avec vous de la date de la prochaine administration.

Si votre médecin vous a autorisé à vous faire vous-même les injections et que vous oubliez une injection de Nplate, informez immédiatement votre médecin.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Nplate**

Si vous arrêtez d'utiliser Nplate, votre taux de plaquettes risque de diminuer à nouveau (thrombopénie). Votre médecin décidera si vous devez arrêter de prendre Nplate.

### **Auto-injections de Nplate**

Votre médecin pourra décider qu'il est mieux pour vous de vous faire vous-même les injections de Nplate. Votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien vous montrera comment vous injecter vous-même Nplate. N'essayez pas de vous faire vous-même les injections avant que l'on vous ait montré comment faire. Il est très important de préparer correctement Nplate et d'administrer la bonne dose (voir rubrique 7. Instructions pour la préparation et l'injection de Nplate, à la fin de cette notice).

## **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.

### **Très fréquents : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10**

- maux de tête ;
- réaction allergique ;
- infection des voies respiratoires supérieures.

**Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

- troubles de la moelle osseuse, dont augmentation des fibres de la moelle osseuse (réticuline) ;
- troubles du sommeil (insomnie) ;
- vertiges ;
- fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds (paresthésies) ;
- migraine ;
- rougeur de la peau (flush) ;
- caillot sanguin dans une artère pulmonaire (embolie pulmonaire) ;
- nausées ;
- diarrhée ;
- douleurs abdominales ;
- digestion difficile (dyspepsie) ;
- constipation ;
- démangeaisons de la peau (prurit) ;
- saignement sous la peau (ecchymose) ;
- hématome (contusion) ;
- éruption cutanée (rash) ;
- douleur articulaire (arthralgie) ;
- douleur ou faiblesse musculaire (myalgie) ;
- douleurs aux mains et aux pieds ;
- spasmes musculaires ;
- douleurs du dos ;
- douleurs osseuses ;
- fatigue ;
- réactions au site d'injection ;
- gonflement dans les mains et dans les pieds (œdème périphérique) ;
- symptômes de la grippe (syndrome grippal) ;
- douleurs ;
- faiblesse (asthénie) ;
- fièvre (pyrexie) ;
- frissons ;
- contusions ;
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer (angio-œdème) ;
- gastroentérite ;
- palpitations ;
- inflammation des sinus (sinusite) ;
- inflammation des voies aériennes qui apportent l'air jusqu'aux poumons (bronchite).

**Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 (peuvent être révélés dans les analyses d'urine ou de sang)**

- faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie) et faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie) à l'arrêt de Nplate ;
- taux de plaquettes anormalement hauts (thrombocytose) ;
- anémie.

**Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100**

- insuffisance de la moelle osseuse ; troubles de la moelle osseuse à l'origine de tissu cicatriciel (myélofibrose) ; augmentation de la taille de la rate (splénomégalie) ; saignement du vagin (hémorragie vaginale), saignement du rectum (hémorragie rectale) ; saignement de la bouche (hémorragie buccale) ; saignement au site d'injection (hémorragie au site d'injection) ;
- crise cardiaque (infarctus du myocarde) ; augmentation de la fréquence cardiaque ;
- étourdissement ou sensation de tournis (vertige) ;

- troubles oculaires incluant : saignement dans l'œil (hémorragie conjonctivale) ; difficulté de mise au point ou vision floue (trouble de l'accommodation, œdème papillaire ou trouble de l'œil) ; perte de la vue ; œil qui démange (prurit oculaire) ; augmentation des larmes (augmentation de la sécrétion oculaire) ; ou perturbations visuelles ;
- troubles du système digestif incluant : vomissements ; mauvaise haleine (odeur de l'haleine) ; difficulté à avaler (dysphagie) ; indigestion ou brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien) ; sang dans les selles (hématochésie) ; gêne à l'estomac ; aphte ou cloques dans la bouche (stomatite) ; coloration anormale des dents (dyschromies dentaire) ;
- perte de poids ; prise de poids ; intolérance à l'alcool ; perte de l'appétit (anorexie ou diminution de l'appétit) ; déshydratation ;
- sensation de malaise général (malaise) ; douleur dans la poitrine ; irritabilité ; gonflement du visage (œdème du visage) ; sensation de chaleur ; augmentation de la température corporelle ; sensation de nervosité ;
- grippe ; infection localisée ; inflammation du nez et de la gorge (rhino-pharyngite) ;
- troubles du nez et de la gorge incluant : toux ; nez qui coule (rhinorrhée) ; gorge sèche ; souffle court ou difficulté à respirer (dyspnée) ; congestion nasale ; respiration douloureuse ;
- articulations douloureuses et gonflées causées par l'acide urique (produit issu de la digestion) (goutte) ;
- tension musculaire ; faiblesse musculaire ; douleur de l'épaule ; contractions musculaires ;
- troubles du système nerveux incluant des contractions musculaires involontaires (clonus) ; altération du goût (dysgueusie) ; diminution du goût (hypogueusie) ; diminution de la sensibilité, particulièrement au niveau de la peau (hypoesthésie) ; altération des fonctions nerveuses dans les bras et les jambes (neuropathie périphérique) ; caillot sanguin dans le sinus transverse (thrombose du sinus transverse) ;
- dépression ; rêves anormaux ;
- perte des cheveux (alopécie) ; sensibilité à la lumière (réaction de photosensibilité) ; acné ; réaction allergique de la peau au contact d'un allergène (dermatite de contact) ; apparition sur la peau de rash et de cloques (eczéma) ; peau sèche ; rougeur de la peau (érythème) ; rash desquamant sévère (rash avec exfoliation) ; pousse anormale des cheveux ; épaissement et démangeaison de la peau dus à des grattages répétés (prurigo) ; saignement sous la surface de la peau ou contusion sous la peau (purpura) ; rash cutané irrégulier (rash papuleux) ; rash cutané qui démange (rash prurigineux) ; rash généralisé qui démange (urticaire) ; renflement de la peau (nodule cutané) ; odeur anormale de la peau ;
- troubles de la circulation incluant caillot sanguin dans la veine hépatique (thrombose de la veine porte) ; thrombose veineuse profonde ; diminution de la pression artérielle (hypotension) ; augmentation de la pression artérielle ; obstruction d'un vaisseau sanguin (embolie périphérique) ; diminution du débit sanguin dans les mains, poignets ou pieds (ischémie périphérique) ; gonflement ou caillot dans une veine, pouvant être extrêmement sensible au toucher (phlébite ou thrombophlébite superficielle) ; caillot sanguin (thrombose) ;
- trouble rare caractérisé par des épisodes de douleur à type de brûlure, associée à une rougeur et une sensation de chaleur au niveau des pieds et des mains (érythromélgie).

**Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 (pouvant être détectés dans les analyses de sang ou d'urine)**

- type rare d'anémie dans lequel les taux de globules rouges, globules blancs et plaquettes sont tous réduits (anémie aplasique) ;
- augmentation du taux de globules blancs (hyperleucocytose) ;
- excès de production des plaquettes (thrombocytémie) ; augmentation du taux de plaquettes ; taux anormal des cellules du sang qui préviennent le saignement (taux anormal de plaquettes) ;
- modification des résultats de certains tests sanguins (augmentation des transaminases, augmentation de la lactate déshydrogénase) ;
- ou cancer des globules blancs (myélome multiple) ;
- protéines dans les urines.

## Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. 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 Nplate

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 le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

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

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être retiré du réfrigérateur sur une période de 30 jours à température ambiante (jusqu'à 25 °C) lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine.

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 Nplate

- La substance active est le romiplostim.

Chaque flacon de Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable contient un total de 375 microgrammes de romiplostim. Le surremplissage supplémentaire contenu dans chaque flacon permet d'assurer la délivrance de 250 microgrammes de romiplostim. Après dissolution, une quantité injectable de 0,5 mL de solution contient 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

Chaque flacon de Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable contient un total de 625 microgrammes de romiplostim. Le surremplissage supplémentaire contenu dans chaque flacon permet d'assurer la délivrance de 500 microgrammes de romiplostim. Après dissolution, une quantité injectable de 1 mL de solution contient 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

- Les autres composants sont :  
Poudre : mannitol (E421), saccharose, L-histidine, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) et polysorbate 20.  
Solvant : eau pour préparations injectables.

### Comment se présente Nplate et contenu de l'emballage extérieur

Nplate est une poudre blanche pour solution injectable fournie dans un flacon en verre de 5 mL à usage unique.

Nplate existe en boîte unitaire ou en boîte contenant 4 boîtes unitaires. Chaque boîte unitaire contient :

1 flacon de 250 microgrammes ou 500 microgrammes de romiplostim.

1 seringue pré-remplie contenant 0,72 mL ou 1,2 mL d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution.

1 piston pour la seringue pré-remplie.

1 adaptateur stérile de flacon.

1 seringue Luer-lock stérile de 1 mL.

1 aiguille sécurisée stérile.

4 compresses alcoolisées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Pays-Bas

#### **Fabricant**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irlande

#### **Fabricant**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### **Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

#### **България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### **Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### **Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

#### **Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

## La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

### Autres sources d'informations

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

## 7. Instructions pour la préparation et l'injection de Nplate

Cette rubrique contient des informations sur la façon de vous faire vous-même une injection de Nplate. Il est important de ne pas essayer de vous faire vous-même l'injection si vous n'avez pas préalablement été formé par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Si vous avez des questions concernant l'injection, demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Il est très important de préparer correctement le produit et d'administrer la bonne dose.

Cette rubrique comprend les sous-rubriques suivantes :

Avant de commencer

- Etape 1. Préparation du matériel nécessaire à l'injection
- Etape 2. Préparation du flacon et fixation de l'adaptateur de flacon
- Etape 3. Préparation de la seringue d'eau stérile
- Etape 4. Dissolution de Nplate par injection d'eau dans le flacon
- Etape 5. Préparation d'une nouvelle seringue destinée à l'administration
- Etape 6. Préparation de l'aiguille
- Etape 7. Choix et préparation du site d'injection
- Etape 8. Injection du liquide Nplate
- Etape 9. Elimination du matériel

### Avant de commencer

**Veillez lire attentivement toutes les instructions.** Ces instructions sont destinées aux patients qui ont déjà été préparés à l'auto-injection par leur professionnel de santé, tel que votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Si votre professionnel de santé ne vous a pas montré comment faire, veuillez prendre contact avec lui.

Le kit d'auto-injection de Nplate doit être conservé dans l'emballage d'origine jusqu'à utilisation afin de maintenir le flacon de Nplate à l'abri de la lumière. Conservez le kit d'auto-injection de Nplate au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Injectez Nplate immédiatement après dissolution.

Il se peut qu'il reste une certaine quantité de Nplate après administration de la dose prescrite. Ne réutilisez jamais Nplate ! Tout excédent de Nplate dissous doit être éliminé immédiatement après la fin de l'injection. La quantité de Nplate restant dans le flacon ne doit JAMAIS être réutilisée pour une autre injection.

### Etape 1. Préparation du matériel nécessaire à l'injection

#### Procédez comme suit :

- Choisissez une surface de travail plane bien éclairée, par exemple une table.
- Sortez le kit d'auto-injection Nplate du réfrigérateur. **Ne l'utilisez pas s'il est congelé.** Si vous avez des questions sur la conservation, veuillez contacter votre professionnel de santé pour obtenir des instructions complémentaires. **Vérifiez la date de péremption sur le kit**

**d'auto-injection. Si la date de péremption est dépassée, vous ne devez pas l'utiliser.**  
Arrêtez-vous et contactez votre professionnel de santé.

- **Remarque :** si votre professionnel de santé vous a indiqué que votre dose de Nplate nécessite plusieurs injections, vous devrez utiliser plusieurs kits d'auto-injection. Suivez les étapes décrites dans cette notice et utilisez autant de kits d'auto-injection que nécessaire pour obtenir la dose prescrite de Nplate.
- **Assurez-vous que vous êtes en possession du matériel suivant :**

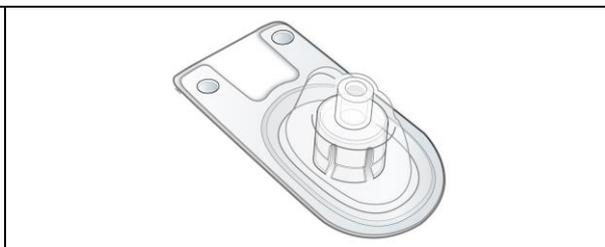
4 compresses alcoolisées



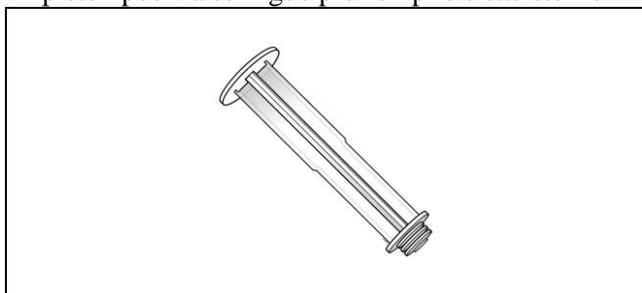
1 flacon de poudre, 250 microgrammes OU  
500 microgrammes



1 adaptateur de flacon de 13 mm



1 piston pour la seringue pré-remplie d'eau stérile



1 seringue pré-remplie d'eau stérile



1 seringue Luer-lock de 1 mL



1 aiguille sécurisée



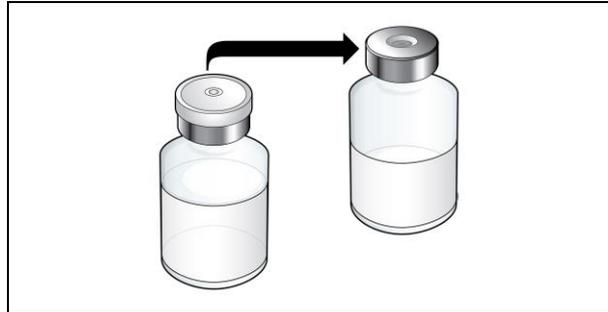
- **Ne pas** ouvrir le matériel avant que cela ne soit demandé dans les instructions.
- **Ne pas** utiliser le matériel en cas de signes visibles de détérioration.
- **Ne pas** réutiliser le matériel.

## Etape 2. Préparation du flacon et fixation de l'adaptateur de flacon

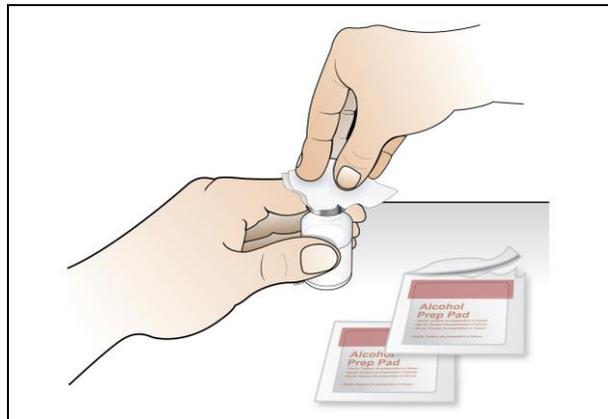
**Matériel :** 2 compresses alcoolisées, 1 flacon et 1 adaptateur de flacon.

**Procédez comme suit :**

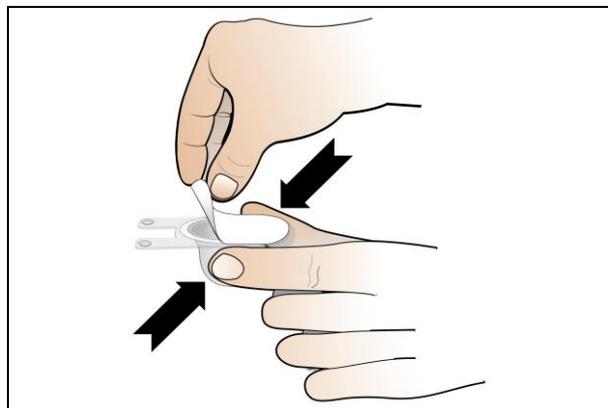
- **Lavez-vous les mains** à l'eau chaude et au savon.
- **Nettoyez la surface de travail plane avec une nouvelle compresse alcoolisée.**
- **Retirez le capuchon en plastique rouge (250 microgrammes) ou bleu (500 microgrammes) du flacon.**



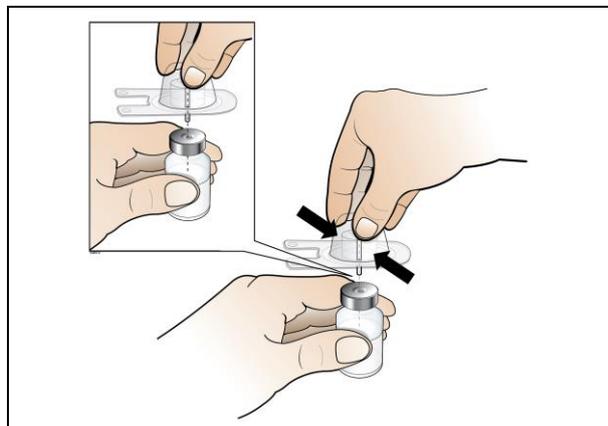
- **Nettoyez le bouchon en caoutchouc** à l'aide d'une nouvelle compresse alcoolisée.
- **Ne pas toucher** le bouchon du flacon après l'avoir nettoyé.



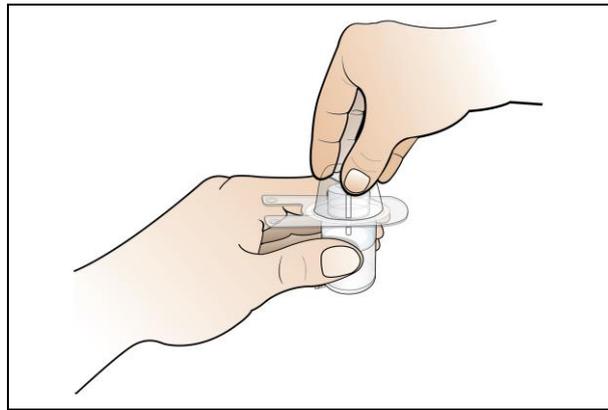
- **Retirez la pellicule protectrice de l'adaptateur de flacon en veillant à le maintenir dans son emballage en plastique.**
- **Ne pas toucher** le bouchon du flacon ou la pointe de l'adaptateur de flacon.



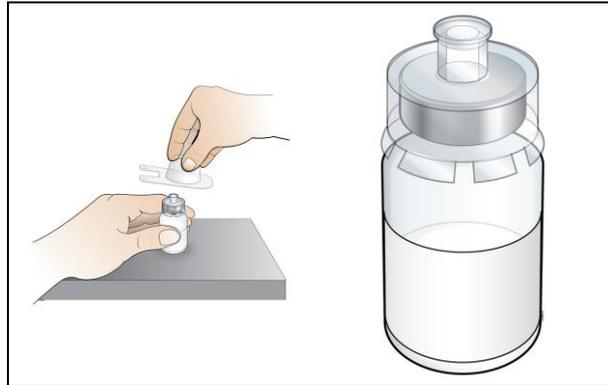
- Tout en maintenant le **flacon posé à plat** et en maintenant l'adaptateur de flacon dans son emballage en plastique, **amenez la pointe de l'adaptateur de flacon au-dessus du centre du bouchon du flacon.**



- **Enfoncez l'adaptateur de flacon dans le flacon jusqu'à ce qu'il soit bien en place et que vous ne puissiez pas l'enfoncer davantage.**



- **Enlevez l'emballage en plastique de l'adaptateur de flacon tout en laissant l'adaptateur de flacon sur le flacon.**
- **Ne pas** toucher l'extrémité de l'adaptateur de flacon.



### Etape 3. Préparation de la seringue d'eau stérile

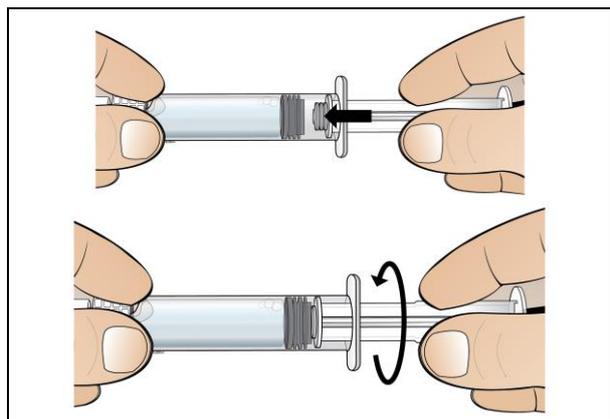
**Matériel :** seringue pré-remplie d'eau stérile et piston.

**Avant de commencer l'étape 3 veuillez noter que :**

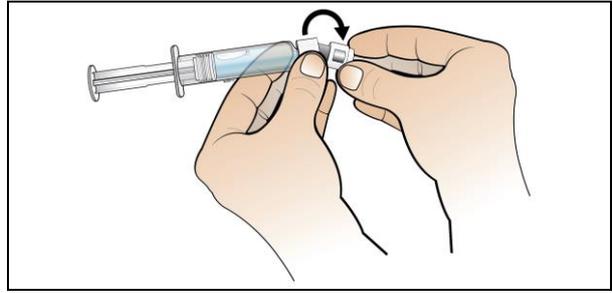
- Le piston en plastique clair **DOIT** toujours être fixé avant de briser l'extrémité blanche de la seringue pré-remplie d'eau. Effectuez l'étape 3a avant l'étape 3b.

**Procédez comme suit :**

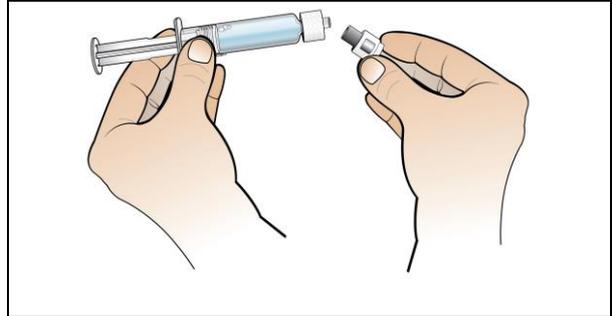
- **Etape 3a : fixez le piston en plastique clair à la seringue pré-remplie d'eau stérile** en plaçant l'extrémité fileté du piston dans la seringue et en tournant délicatement le piston gris de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir une légère résistance. Ne pas forcer.



- **Etape 3b : en tenant la seringue dans une main, repliez l'extrémité de la protection en plastique blanc avec l'autre main. Ceci brisera le scellé de la protection en plastique blanc.**



- Une fois ce scellé brisé, **retirez la protection en plastique blanc. Vous verrez le bouchon en caoutchouc gris dans le capuchon.**



#### **Etape 4. Dissolution de Nplate par injection d'eau dans le flacon**

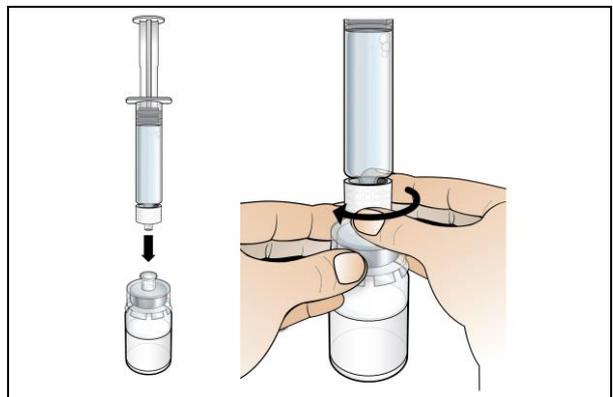
**Matériel :** seringue pré-remplie d'eau stérile et flacon avec adaptateur de flacon fixé.

**Avant de commencer l'étape 4 veuillez noter que :**

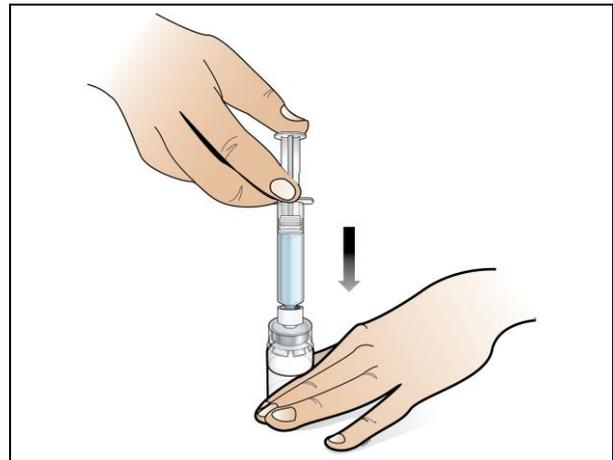
- **Vous** devez effectuer la dissolution lentement et délicatement. Il s'agit d'une protéine et les protéines sont facilement endommagées en cas de mélange inadapté ou d'agitation excessive.

**Procédez comme suit :**

- **En maintenant le flacon posé à plat, fixez la seringue remplie d'eau à l'adaptateur de flacon** en tenant le côté de l'adaptateur de flacon d'une main et en tournant l'embout de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'adaptateur avec l'autre main, jusqu'à sentir une légère résistance.



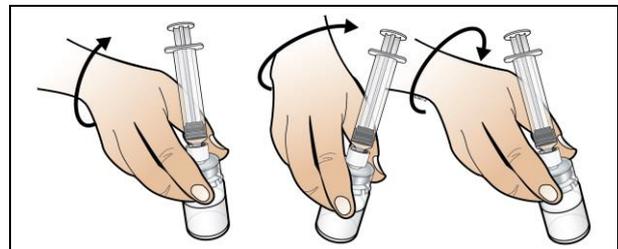
- **Enfoncez lentement et délicatement le piston pour injecter toute l'eau de la seringue dans le flacon.** L'eau doit couler lentement sur la poudre.
- **Ne pas** forcer l'eau à pénétrer dans le flacon.
- **Remarque :** après injection de l'eau dans le flacon, il est fréquent que le piston remonte. Vous n'avez pas besoin de maintenir une pression sur le piston pendant le reste de l'étape 4.



**Poussez lentement et délicatement**

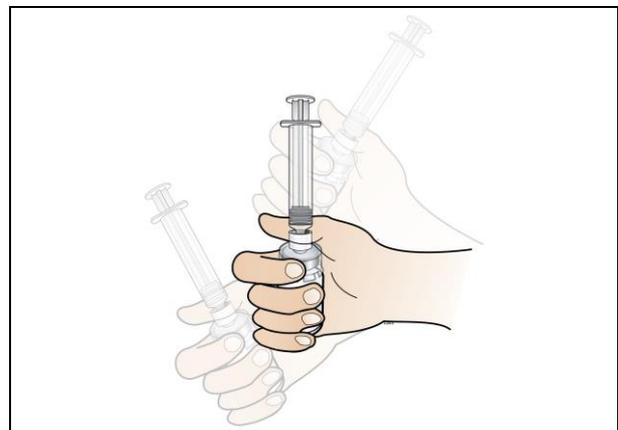
**Avant de poursuivre :**

- **Assurez-vous** que toute l'eau de la seringue est injectée dans le flacon avant dissolution.
- **En tenant entre vos doigts la zone de raccord entre le flacon et l'adaptateur de flacon, remuez délicatement le flacon par rotation du poignet jusqu'à dissolution complète de la poudre et jusqu'à ce que le liquide du flacon soit limpide et incolore.**



**Correct**

- **Remuez** délicatement le flacon.
- **Ne pas** secouer le flacon.
- **Ne pas** rouler le flacon entre les paumes des mains.
- **Remarque :** la dissolution complète de la poudre peut prendre jusqu'à 2 minutes.

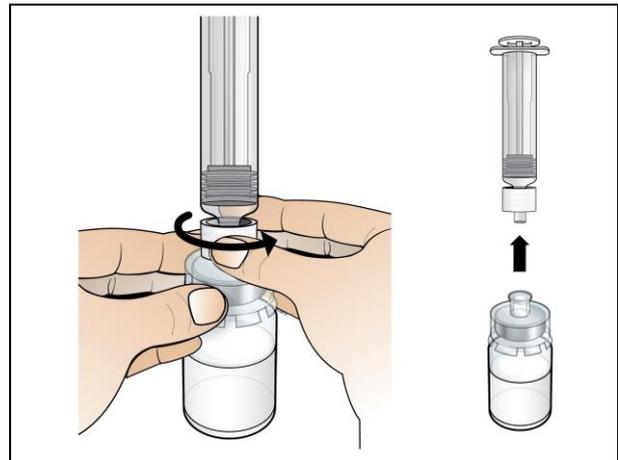


**Incorrect**

**Avant de poursuivre :**

- **Inspectez** visuellement le liquide dissous pour rechercher des particules et/ou une coloration. Le liquide doit être limpide et incolore et la poudre totalement dissoute.
- **Remarque :** si le liquide présente des particules ou une coloration, veuillez contacter votre professionnel de santé.
- **Assurez-vous** que la poudre est totalement dissoute avant de retirer la seringue.

- **Après dissolution complète de Nplate, retirez la seringue vide de l'adaptateur de flacon en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.**



- **Éliminez la seringue vide** dans un conteneur pour matériel médical usagé. Conservez le flacon de Nplate dissous. Préparez immédiatement une nouvelle seringue destinée à l'administration.
- **Ne pas** remettre à plus tard l'injection de Nplate.

#### **Étape 5. Préparation d'une nouvelle seringue destinée à l'administration**

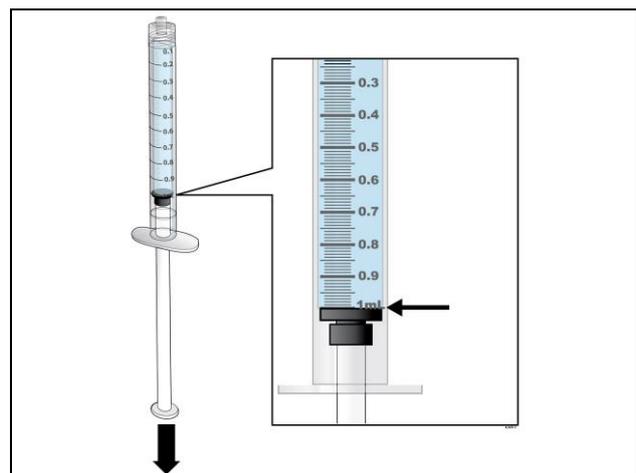
**Matériel :** nouvelle seringue d'1 mL et flacon de Nplate dissous limpide.

**Avant de poursuivre :**

- **Vérifiez** la dose avant de commencer cette étape.
- **Remarque :** le liquide Nplate est très efficace, c'est pourquoi la précision et la mesure de la dose sont importantes.
- **Assurez-vous** que toutes les bulles d'air sont éliminées de la seringue avant l'injection.

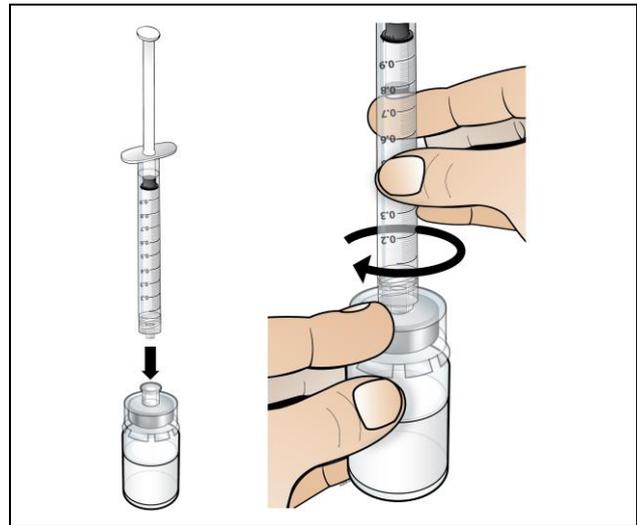
**Procédez comme suit :**

- **Retirez la seringue de 1 mL de son emballage.**
- **Aspirez de l'air dans la seringue jusqu'à la graduation 1 mL.**
- **Ne pas** renfoncer le piston au-delà de 1 mL.

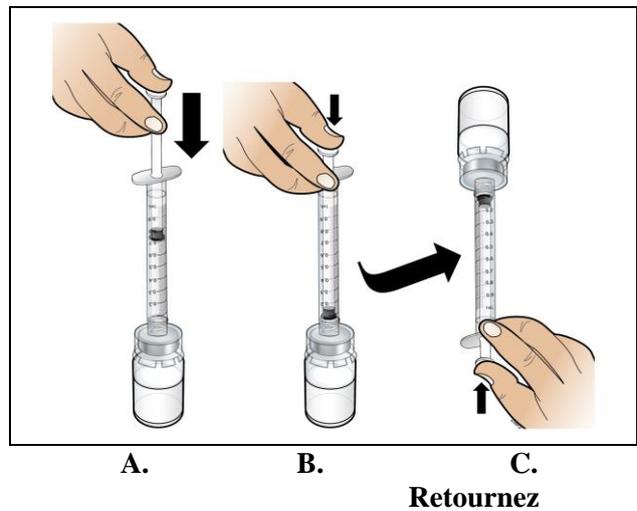


**Aspirez de l'air dans la seringue jusqu'à la graduation 1 mL.**

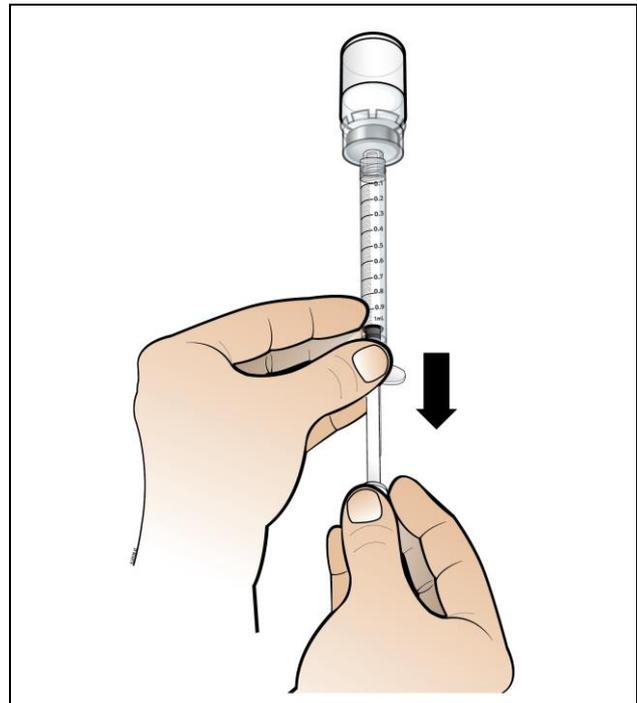
- **Fixez la seringue de 1 mL à l'adaptateur de flacon** de Nplate dissous en tournant l'embout de la seringue dans l'adaptateur de flacon, dans le sens des aiguilles d'une montre, jusqu'à sentir une légère résistance.



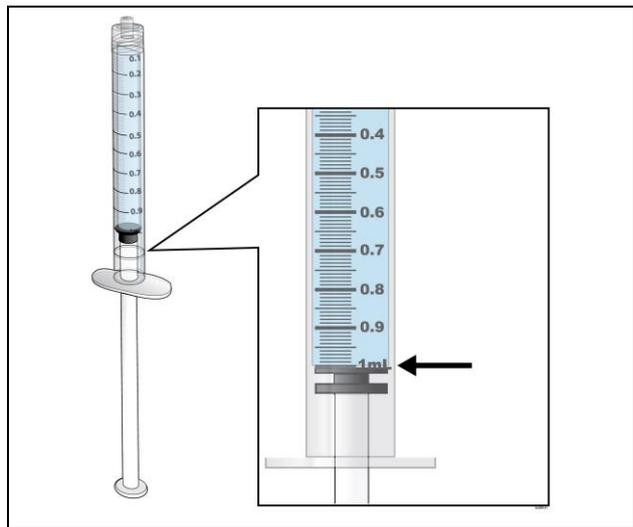
- Faites entrer de l'air dans le flacon.**
- Maintenez une pression sur le piston.**
- Retournez l'ensemble seringue-flacon** afin que le flacon se retrouve directement au-dessus de la seringue.



- **Prélevez la totalité du liquide dans la seringue.**
  - Le volume injectable maximum est de 0,5 mL pour le flacon de 250 microgrammes et de 1 mL pour le flacon de 500 microgrammes.
- **Ne pas faire sortir le piston de l'arrière de la seringue.**

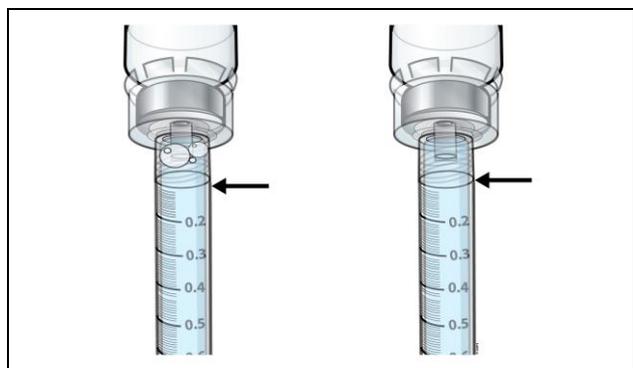


- **Assurez-vous** que le piston reste dans la seringue.



**Correct**

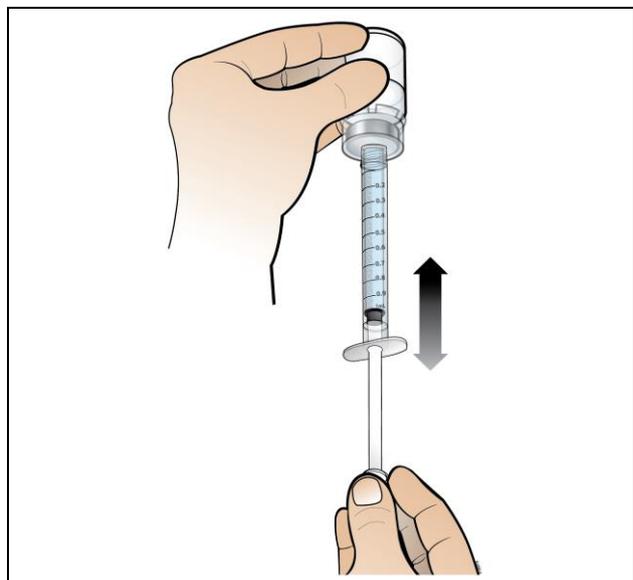
- **Vérifiez et éliminez toutes les bulles d'air de la seringue.**
  - Tapotez délicatement la seringue avec les doigts pour séparer les bulles d'air du liquide.
  - **Remontez lentement le piston** pour faire sortir les bulles d'air de la seringue.



**Bulles d'air :  
Incorrect**

**Correct**

- **Poussez lentement sur le piston pour ne laisser dans la seringue que la quantité prescrite par votre professionnel de santé.**
- **Assurez-vous que le haut de la tête du piston est aligné sur la graduation de la seringue correspondant à la dose qui vous a été prescrite.** Si nécessaire, réinjectez du liquide dans le flacon pour obtenir la dose souhaitée.

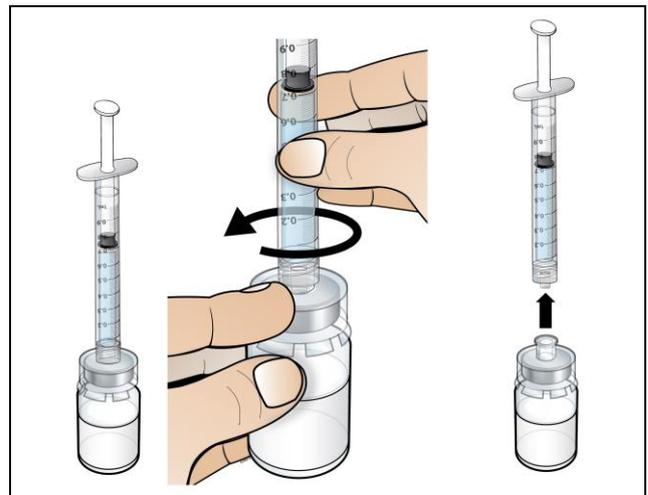


**Ajustez la quantité en fonction de la dose qui vous a été prescrite**

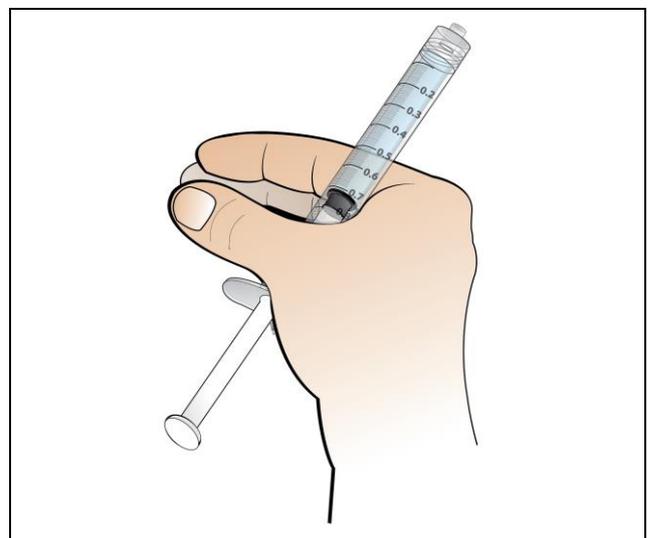
- **Faites un contrôle final afin de vous assurer que la quantité correcte de liquide correspondant à la dose qui vous a été prescrite se trouve dans la seringue** et que toutes les bulles d'air ont été éliminées.

**Avant de poursuivre :**

- **Assurez-vous** que la quantité correcte de liquide correspondant à la dose qui vous a été prescrite reste dans la seringue.
- **Assurez-vous** que toutes les bulles d'air ont été éliminées de la seringue.
- Quand toutes les bulles d'air ont été éliminées et que la seringue a été remplie avec la dose correcte, **retirez la seringue de l'adaptateur de flacon.**



- **Tenez la seringue remplie dans la main sans toucher l'embout de la seringue.**
- **Ne pas** poser la seringue remplie après l'avoir retirée du flacon.

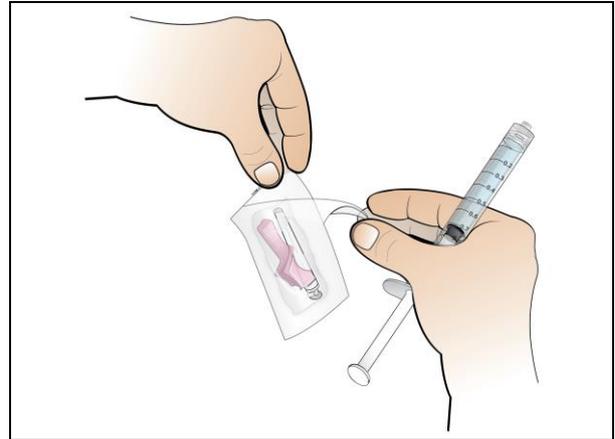


## Etape 6. Préparation de l'aiguille

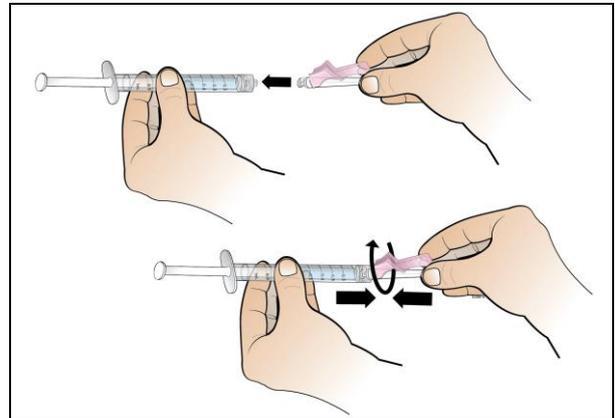
**Matériel :** seringue remplie avec la dose de Nplate mesurée et aiguille sécurisée.

**Procédez comme suit :**

- En tenant la seringue dans la paume de la main avec l'embout dirigé vers le haut, **retirez l'aiguille sécurisée de son emballage.**



- **Fixez l'aiguille sécurisée** à la seringue remplie : **Appliquez par une pression forte tout en tournant** l'aiguille sécurisée pour la fixer à la seringue. **Tournez dans le sens des aiguilles d'une montre** pour la fixer dans l'embout Luer-lock.
- Le produit est maintenant prêt à être injecté. Passez **IMMEDIATEMENT** à l'étape 7.

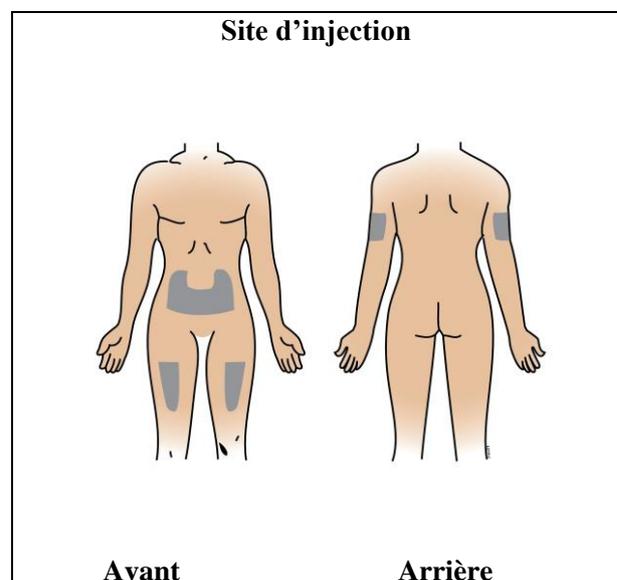


## Etape 7. Choix et préparation du site d'injection

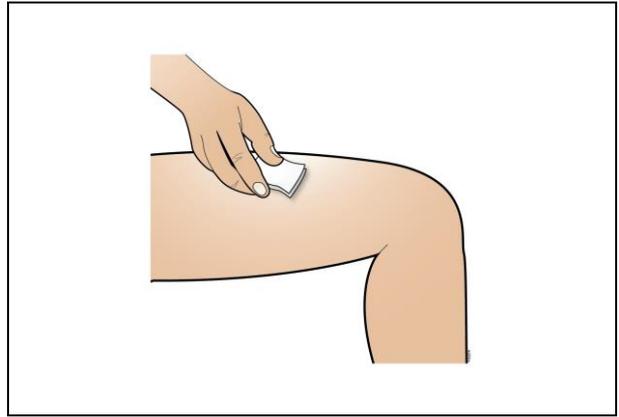
**Matériel :** nouvelle compresse alcoolisée.

**Procédez comme suit :**

- **Choisissez votre site d'injection.** Les trois sites d'injection recommandés pour Nplate sont les suivants :
  - Face avant des cuisses
  - Abdomen, sauf la zone de 5 cm autour du nombril
  - Si une autre personne que vous pratique l'injection, cette personne peut également utiliser la face externe des bras
- **Changez** de site d'injection à chaque injection.



- **Ne pas injecter dans les zones où la peau est sensible, rouge ou dure.**
- **Ne pas injecter** dans les zones avec des cicatrices ou des vergetures.
- Nettoyez le site prévu pour l'injection de Nplate avec une compresse alcoolisée en effectuant un mouvement circulaire.
- **Ne pas** retoucher cette zone avant d'effectuer l'injection.

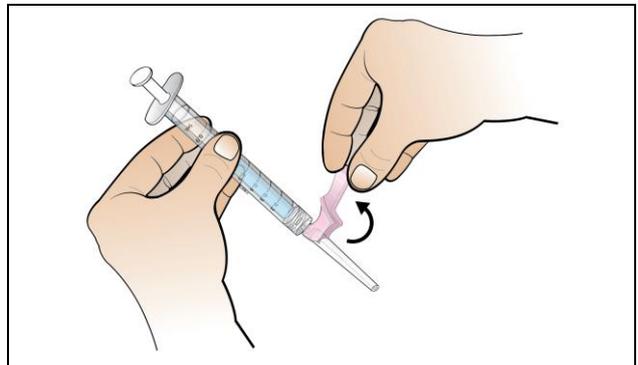


### Etape 8. Injection du liquide Nplate

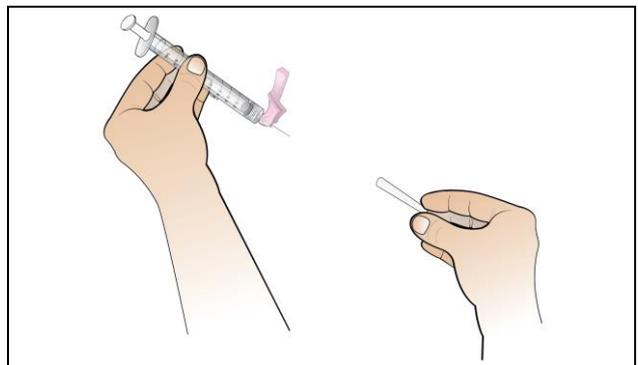
**Matériel :** ensemble seringue remplie et aiguille.

**Procédez comme suit :**

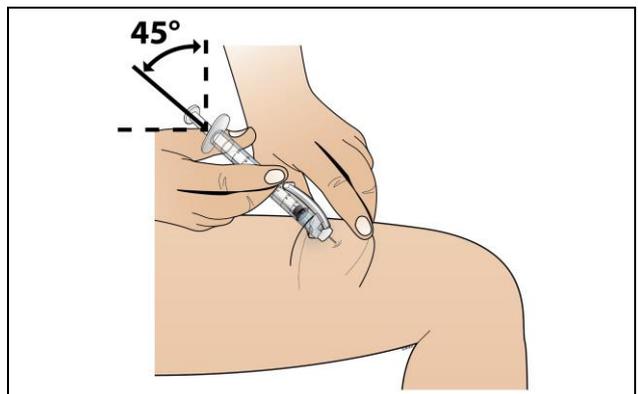
- **Relevez le système de sécurité rose** (vers la seringue en dégageant l'aiguille).



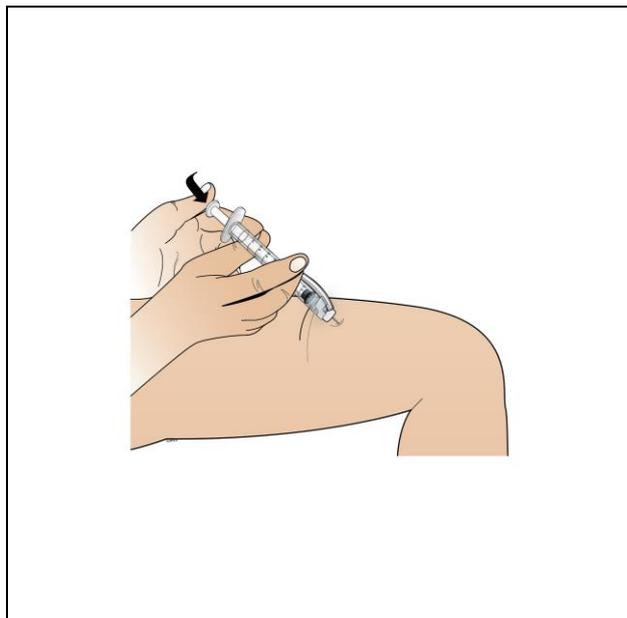
- **Retirez le capuchon clair de l'aiguille** en tenant la seringue d'une main et en tirant soigneusement sur le capuchon, sans le tourner, de l'autre main.
- **Retirez** le capuchon clair de l'aiguille avant l'injection.



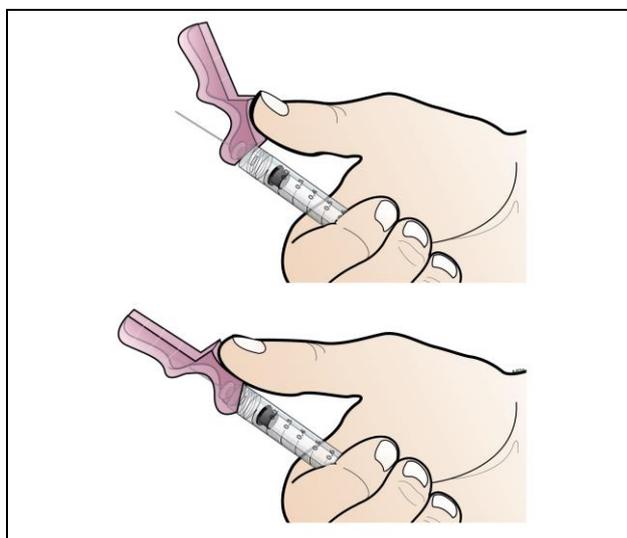
- D'une main, **pincez délicatement la zone de peau nettoyée** et tenez-la fermement. De l'autre main, **tenez la seringue (comme un crayon) à 45°** de la peau.
- D'un petit mouvement sec, **introduisez l'aiguille dans la peau.**



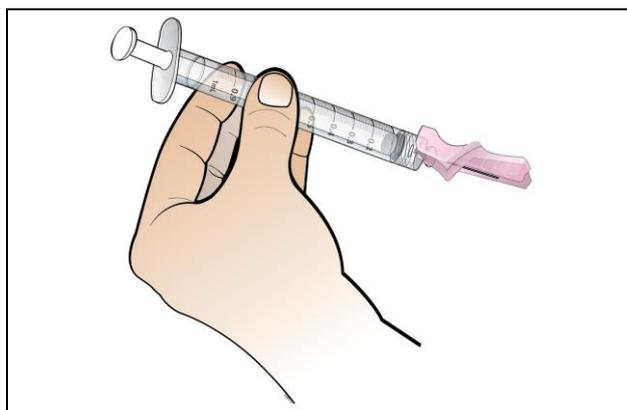
- Injectez la dose prescrite par voie sous-cutanée comme cela vous a été montré par votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de la peau **en veillant à la maintenir selon le même angle que lors de l'insertion.**
- Il peut y avoir un léger saignement au site d'injection. Vous pouvez appliquer un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- **Ne frottez pas le site d'injection.** Si nécessaire, vous pouvez recouvrir le site d'injection d'un pansement.



- **Après injection, utilisez votre pouce (ou l'extrémité de votre doigt) pour activer le système de sécurité rose** en poussant le cran de sécurité en poussant le cran de sécurité avec la même main jusqu'à entendre un clic et/ou jusqu'à ressentir la fermeture sur l'aiguille.



- **Confirmez visuellement** que l'embout de l'aiguille est protégé. Protégez toujours l'aiguille avec le système de sécurité rose avant élimination.



## Etape 9. Elimination du matériel

Procédez comme suit :

- **Éliminez immédiatement la seringue avec l'aiguille protégée** dans un conteneur pour matériel médical usagé.
- **Éliminez immédiatement le flacon de Nplate utilisé** dans un conteneur approprié.
- **Assurez-vous que tous les autres matériels sont éliminés dans des conteneurs appropriés.**

Le système d'injection et le flacon de Nplate ne doivent **JAMAIS** être réutilisés.

- **Éliminez** l'aiguille et la seringue usagées dans des conteneurs pour objets pointus.
- **Éliminez** toute quantité restante de Nplate dans un conteneur approprié. **La quantité de Nplate restant dans le flacon ne doit JAMAIS être réutilisée pour une autre injection.**