

NPLATE® 250 microgrammes (romiplostim) poudre pour solution injectable.

COMPOSITION : Chaque flacon contient 250 µg de romiplostim. La poudre est blanche. Après reconstitution, un volume injectable de 0,5 ml de solution contient 250 µg de romiplostim (500µg/ml). Chaque flacon contient un sur-remplissage permettant la délivrance de 250 µg de romiplostim. Le romiplostim est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'*Escherichia coli* (*E. coli*). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

DONNEES CLINIQUES. Indications thérapeutiques : Nplate est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Nplate peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Posologie et mode d'administration : le traitement doit être surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques. Nplate doit être administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Posologie initiale : La posologie initiale de romiplostim est de 1 µg/kg de poids corporel.

Calcul de la posologie :

Posologie initiale ou posologie hebdomadaire suivante :	Poids* en kg x Dose en µg/kg = Posologie individuelle en µg
Volume à administrer :	Posologie en µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = Volume à injecter en ml
Exemple :	Un patient de 75 kg à la posologie initiale de 1 µg/kg de romiplostim La posologie individuelle = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Le volume correspondant de solution de Nplate à injecter = $75 \text{ µg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = 0,15 \text{ ml}$
*Le poids corporel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la posologie de romiplostim. Les ajustements de posologie sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes et sont effectués par palier de 1 µg/kg (voir tableau ci-après).	

Ajustement de posologie : 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 µg/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 posologie). Ensuite le taux de plaquettes doit être évalué mensuellement. Ne pas dépasser la posologie maximale hebdomadaire de 10 µg/kg. L'ajustement de posologie se fait de la façon suivante :

Taux de plaquettes (x 10 ⁹ /l)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 200 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1 µg/kg.
> 400	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient < 200 x 10 ⁹ /l, reprendre le traitement hebdomadaire avec la dernière posologie en la diminuant de 1 µg/kg.

CTJ : Se reporter au prix du conditionnement unitaire. Une perte de réponse ou l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim aux posologies recommandées doit en faire rechercher rapidement l'origine (voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi », perte de réponse au romiplostim).

Mode d'administration : Après reconstitution, Nplate solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Une seringue avec des graduations de 0,01 ml doit être utilisée. Pour les instructions de reconstitution de Nplate, voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Arrêt du traitement : Le traitement par romiplostim doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10µg/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

régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin pour chaque patient. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement (voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi »).

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

Enfants et adolescents (≤ 18 ans) : En l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance, l'utilisation de Nplate n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune recommandation de posologie dans cette population ne peut être fournie.

Insuffisance hépatique et rénale : Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée dans ces populations. Nplate doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Contre-indications : Hypersensibilité connue à la substance active, à l'un des excipients ou aux protéines dérivées d'*E. coli*.

Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi : Les mise en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi suivantes découlent des observations ou sont de potentiels effets de classe liés au mécanisme d'action pharmacologique des activateurs du récepteur à la thrombopoïétine (TPO).

Réapparition de la thrombopénie et 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 anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire est en cours. Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler toute diminution du taux de plaquettes et pris en charge médicalement pour 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 habituelles 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 de la moelle osseuse : L'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse est probablement le résultat de la stimulation du récepteur à la TPO entraînant une augmentation du nombre de mégacaryocytes qui pourraient induire une production 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 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 « Effets indésirables » pour les informations sur l'augmentation de réticuline dans les essais cliniques avec romiplostim. Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur les frottis sanguins, l'administration du romiplostim doit être interrompue, un examen clinique doit être effectué et une biopsie de la moelle osseuse avec une coloration de la réticuline appropriée doit être envisagée. La comparaison avec une précédente biopsie de moelle osseuse, si disponible, doit être effectuée. Si l'efficacité se maintient et que le frottis de sang périphérique est anormal, le médecin devra évaluer 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 thromboemboliques. L'incidence des événements thromboemboliques observés dans les études cliniques était similaire entre romiplostim et le placebo. Aucun lien entre ces événements et un taux élevé de plaquettes n'a été mis en évidence. Les recommandations d'ajustements de posologie doivent être suivies (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Progression d'hémopathies malignes existantes ou syndromes myélodysplasiques (SMD) : Les activateurs du récepteur à la TPO sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le récepteur à la TPO est principalement exprimé sur la surface des cellules de la lignée myéloïde. En ce qui concerne les activateurs du récepteur à la TPO, il existe un risque théorique de progression d'hémopathies malignes dont les syndromes myélodysplasiques (SMD). En dehors des essais cliniques, le romiplostim ne doit pas être utilisé pour le traitement de la thrombopénie liée aux SMD ou à toute autre cause autre que le PTI. Le rapport bénéfice-risque du romiplostim n'a pas été établi dans les SMD ni dans d'autres pathologies que le PTI. Dans une étude clinique simple-bras, évaluant en ouvert le romiplostim chez des patients présentant un SMD, des cas de progression vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été observés. Cependant, ceci est une évolution clinique attendue du SMD et la relation avec le romiplostim n'est pas claire. De plus, des cas d'augmentation transitoire

de cellules blastiques ont été observés dans cette étude. L'augmentation transitoire des cellules blastiques a été réversible à l'arrêt du traitement. Aussi, cette observation n'est pas corrélée avec une progression vers une LAM. Il n'est pas possible de distinguer les blastes leucémiques des blastes normaux. **Perte de réponse thérapeutique au traitement par romiplostim** : En cas de diminution de la réponse ou de l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées, il est nécessaire d'en rechercher l'origine, notamment l'immunogénicité (voir rubrique « Effets indésirables ») 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), mais pas chez les patients présentant un PTI. La surveillance de ces taux doit être envisagée chez les patients traités par romiplostim. **Interaction 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 études cliniques, les médicaments utilisés pour le traitement du PTI en association avec romiplostim étaient les corticoïdes, le danazol et/ou l'azathioprine, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), et les immunoglobulines anti-D. Le taux de plaquettes doit être suivi en cas d'association du 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 « Posologie et mode d'administration »). Les corticoïdes, le danazol et l'azathioprine peuvent être arrêtés ou leur posologie diminuée quand ils sont utilisés en association avec romiplostim (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Le taux de plaquettes doit être suivi en cas de diminution ou d'interruption des autres traitements du PTI, afin d'éviter que les taux de plaquettes ne descendent en dessous des taux recommandés (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). **Grossesse et allaitement** : Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du romiplostim au cours de la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, telle que le passage transplacentaire et l'augmentation du taux de plaquettes fœtal chez le rat (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Le romiplostim ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Le passage du romiplostim dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant le risque de passage dans le lait maternel est possible et le risque d'un effet chez l'enfant allaité n'est pas exclu. La poursuite ou l'arrêt de l'allaitement ou du traitement par romiplostim doivent être décidés en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par romiplostim chez la mère. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients doivent être informés que dans les essais cliniques, des accès de vertiges transitoires légers à modérés ont été ressentis par certains patients, ce qui peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI et ayant reçu du 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 de traitement de cette population de patients était de 50 semaines. Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous sont ceux qui ont été considérés comme reliés au traitement par les investigateurs et survenant avec une incidence > 1 % (n = 271). Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥ 1/10) et Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10). Dans chaque classe de systèmes d'organes MedDRA et chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre d'incidence décroissant. **Très fréquent** : Affections du système nerveux : Céphalées. **Fréquent** : Affections hématologiques et du système lymphatique : Anomalies de la moelle osseuse*, Thrombopénie*. Affections psychiatriques : Insomnie. Affections du système nerveux : Vertiges, Paresthésies, Migraine. Affections vasculaires : Bouffées vasomotrices. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Embolie pulmonaire*. Affections gastro-intestinales : Nausées, Diarrhée, Douleur abdominale, Dyspepsie, Constipation. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, Ecchymoses, Rash. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Arthralgies, Myalgies, Douleurs des extrémités, Spasmes musculaires, Douleur du dos, Douleurs osseuses. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Contusion au site d'injection, Douleur au site d'injection, Œdème périphérique, Syndrome pseudo-grippal, Douleur, Asthénie, Pyrexie, Frissons, Hématome au site d'injection, Gonflement au site d'injection. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Contusion. * Voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions particulières »

d'emploi ». Les événements listés ci-dessous ont été considérés comme reliés au traitement par romiplostim. **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 conséquence clinique associée à cette élévation du taux de plaquettes n'a été rapportée chez aucun des 3 patients. **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 «Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi »). **Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse** : Dans les études cliniques, le 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 six autres patients (voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi »). **Immunogénicité** : Dans les études cliniques, les anticorps anti-romiplostim ont été étudiés. Parmi les 271 patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans le programme de développement dans le PTI, un patient a développé des anticorps neutralisant l'activité du romiplostim mais ces anticorps n'ont pas eu de réaction croisée avec la TPO endogène. Environ quatre mois plus tard, la recherche des anticorps neutralisant romiplostim était négative chez ce patient. Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Si vous soupçonnez la formation d'anticorps neutralisants, contactez Amgen pour que les tests immunologiques puissent être réalisés (voir rubrique « INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES » de la notice). **Surdosage** : Dans les premières études cliniques, la dose maximale de romiplostim était de 30 µg/kg. Cette dose a été réduite par la suite à 10 µg/kg en raison d'absence de bénéfice supplémentaire à des doses supérieures. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat après une dose unique de 1000 µg/kg ou chez le singe après des doses répétées de romiplostim de 500 µg/kg (respectivement 100 ou 50 fois la dose clinique maximale de 10 µg/kg). En cas de surdosage, les taux de plaquettes peuvent augmenter au-delà des valeurs normales. Les taux de plaquettes doivent être surveillés et un traitement approprié doit être administré (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, code ATC : B02BX04. Le romiplostim est une protéine fusionnée avec un Fc-peptide (peptibody) qui active la cascade de transcription intracellulaire via le récepteur à la thrombopoïétine (TPO) (connu aussi sous le nom cMpl) pour augmenter la production de plaquettes. Le peptibody comprend le domaine Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1. Chaque sous-unité (une chaîne) est liée au niveau C-terminal de façon covalente à une chaîne peptidique contenant deux 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 études précliniques et cliniques, aucun anticorps anti-romiplostim n'a interagi avec la TPO endogène. **Données cliniques** : L'efficacité et la tolérance du romiplostim ont été évaluées pendant plus de 3 ans en traitement continu. Dans les études 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 µg/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 à 3 µg/kg de romiplostim était compris entre 50 et 450 x 10⁹/l pour la majorité des patients. Parmi les 271 patients traités par romiplostim pour PTI au cours des études cliniques, 55 (20 %) avait 65 ans ou plus, et 27 (10 %) avait 75 ans ou plus. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients plus âgés ou plus jeunes dans les études contrôlées *versus* placebo. **Résultats des études pivotales 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 (212) 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 d'environ 2 ans et les patients avaient reçu en médiane 3 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 1 à 7). Les traitements antérieurs étaient les corticoïdes (90 % des patients), les 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 10⁹/l à l'entrée dans l'étude. L'étude S2 (105) a évalué des patients splénectomisés et présentant encore une

thrombopénie. A l'inclusion, le diagnostic de PTI datait d'environ 8 ans ; en plus de la splénectomie, les patients avaient reçu en médiane 6 traitements différents pour leur PTI (intervalle de 3 à 10). Les traitements antérieurs étaient les corticoïdes (98 % des patients), les immunoglobulines (97 %), le rituximab (71 %), les agents cytotoxiques (68 %), le danazol (37 %) 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 (≥ 18 ans) étaient randomisés selon un rapport 2 : 1 de façon à recevoir une dose initiale de romiplostim de $1 \mu g/kg$ ou un placebo. Les patients recevaient une injection hebdomadaire sous-cutanée pendant 24 semaines. Les posologies 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 posologie hebdomadaire moyenne chez les patients splénectomisés était de $3 \mu g/kg$ et de $2 \mu g/kg$ chez les patients non-splénectomisés. Dans les deux études, une réponse plaquettaire durable a été atteinte chez une proportion significativement plus importante de patients recevant le romiplostim, comparé aux patients recevant le placebo. Dans les études contrôlées *versus* placebo, après les 4 premières semaines de traitement, 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 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)
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(IC 95 %)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire globale^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(IC 95 %)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nombre moyen de semaines avec réponse plaquettaire^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3.5	7.5	7.9	0.5	7.8	2.5
p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Nombre (%) de patients ayant eu recours à un traitement d'urgence^d	8(20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(IC 95 %)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable à dose stable^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(IC 95 %)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p	0,0001		0,0046		< 0,0001	
<p>^a 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, en l'absence de traitement d'urgence à un quelconque moment de la période de traitement.</p> <p>^b 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 mais sans réponse plaquettaire durable. Les patients pouvaient ne pas avoir de réponse hebdomadaire pendant 8 semaines après avoir reçu un traitement d'urgence.</p> <p>^c 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 dans les 8 semaines suivant l'administration de traitement d'urgence.</p> <p>^d 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 de secours n'étaient pas considérés comme présentant une réponse plaquettaire durable. Les traitements de secours autorisés dans les essais étaient les IgIV, les transfusions de plaquettes, les immunoglobulines anti-D, et les corticoïdes.</p> <p>^e Une dose stable était définie par la dose $\pm 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ maintenue pendant les 8 dernières semaines de traitement.</p>						

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 corticostéroïdes). 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. 73 % 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 « Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Evènements hémorragiques : Au cours du développement clinique dans le 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 quand les taux de plaquettes étaient $< 50 \times 10^9/l$. 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, 9 patients ont présenté des saignements considérés comme graves (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo ; Odds Ratio

[romiplostim/placebo] = 0,59 ; IC 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 95 % = (0,14-0,85)).

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 µg/kg de romiplostim, les taux sériques maximaux de romiplostim sont obtenus après 7 à 50 heures (médiane 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 µg/kg, 1,0 µg/kg et 10 µg/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 des 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 (médiane 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'une autre étude clinique dans le PTI, aucune accumulation sérique n'a été observée après 6 semaines de traitement par romiplostim à la posologie de 3 µg/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.

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 car les taux 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 pivotales 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 étaient 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.

Carcinogénicité : aucune étude spécifique n'a été menée pour étudier le potentiel carcinogène. Le risque carcinogène du romiplostim chez l'homme n'est pas connu.

Toxicité de la reproduction : au cours de toutes les études, 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients : Mannitol (E421), Sucrose, L-histidine, Acide hydrochlorique (pour l'ajustement du pH), Polysorbate 20.

Incompatibilités : En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions

particulières d'élimination et manipulation ». **Durée de conservation** : 3 ans. Après reconstitution : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C et pendant 24 heures à 2°C - 8°C, à l'abri de la lumière et conservé dans le flacon d'origine. 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 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. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique «Durée de conservation ». **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Nplate est un produit stérile sans conservateur destiné seulement à un usage unique. Nplate doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie rigoureuses. Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable doit être reconstitué avec **0,72 ml** d'eau pour préparation injectable, donnant un volume injectable de **0,5 ml**. Chaque flacon contient un **sur-remplissage** permettant d'assurer l'administration de la dose de 250 µg de romiplostim. 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 claire et incolore et ne doit pas être administrée si l'on constate la présence de particules et/ou un changement de coloration. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique «Durée de conservation ». Tout produit inutilisé ou matériel usagé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Remboursé Sec Soc 65%. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Amgen Europe B.V.-Minervum 7061-4817 ZK Breda - Pays-Bas. **Représentant local** : Amgen S.A.S., 62, bd Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tél : 01 40 88 27 00. **PRESENTATION ET NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Nplate 250 microgrammes, poudre pour solution injectable. Flacon de 5 ml (verre transparent de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), d'un sertissage (aluminium) et d'un capuchon flip-off (polypropylène). Boîte contenant 1 flacon de 250 µg de romiplostim. EU/1/08/497/001. *Boîte de 1 flacon* CIP : 392 581-0 ou 34009 392 581 0 2 (nouvelle numérotation). Prix : 677,73 euros. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : 4 février 2009. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 6 mars 2009. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>. [NPLATE MLL 091021]

En application des dispositions de la loi « Informatique & Libertés », vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Amgen SAS, 62 Bd Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex.

Amgen s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de la Visite médicale et met à votre disposition un numéro vert : 0 800 57 48 90 pour recueillir vos remarques et suggestions.