AMGEN®

Nplate®

EN / FR

MCK00733

MCK00733

Package leaflet: Information for the user

Nplate 250 micrograms powder for solution for injection
Nplate 500 micrograms powder for solution for injection
Romiplostim

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Nplate is and what it is used for
2. What you need to know before you use Nplate
3. How to use Nplate
4. Possible side effects
5. How to store Nplate
6. Contents of the pack and other information

1. What Nplate is and what it is used for

Nplate's active ingredient is romiplostim, which is a protein used to treat low platelet counts in patients with immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (called ITP). ITP is a disease in which your body's immune system destroys its own platelets. Platelets are the cells in your blood that help seal cuts and form blood clots. Very low platelet counts can cause bruising and serious bleeding.
Romiplostim is produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli* (*E. coli*).

Nplate is used to treat patients aged 1 year and over who may or may not have had their spleen removed for chronic ITP and who have been previously treated with corticosteroids or immunoglobulins, where these treatments don't work.

Nplate works by stimulating the bone marrow (part of the bone which makes blood cells) to produce more platelets. This should help to prevent bruising and bleeding associated with ITP.

2. What you need to know before you use Nplate

Do not use Nplate:

- if you are allergic to romiplostim or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are allergic to other medicines that are produced by DNA technology using the micro-organism *Escherichia coli* (*E. coli*).

Warnings and precautions

- If you stop taking Nplate a low blood platelet count (thrombocytopenia) is likely to reoccur. If you stop taking Nplate your platelet count will have to be monitored, and your doctor will discuss appropriate precautions with you.
- If you are at risk of blood clots or if blood clots are common in your family. The risk of blood clotting may also be increased if you:
  - have liver problems;
  - are elderly (≥ 65 years);
  - are bedridden;
  - have cancer;
  - are taking the contraceptive pill or hormone replacement therapy;
  - have recently had surgery or suffered an injury;
  - are obese (overweight);
  - are a smoker.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Nplate.

If you have very high blood platelet counts this may increase the risk of blood clotting. Your doctor will adjust your dose of Nplate to ensure that your platelet count does not become too high.

Bone marrow changes (increased reticulin and possible bone marrow fibrosis)

Long-term use of Nplate may cause changes in your bone marrow. These changes may lead to abnormal blood cells or your body making less blood cells. The mild form of these bone marrow changes is called "increased reticulin" and has been observed in Nplate clinical trials. It is not known if this may progress to a more severe form called "fibrosis." Signs of bone marrow changes may show up as abnormalities in your blood tests. Your doctor will decide if abnormal blood tests mean that you should have bone marrow tests or if you should stop taking Nplate.

Worsening of blood cancers

Your doctor may decide to take a bone marrow biopsy if they decide it is necessary to ensure that you have ITP, and not another condition such as Myelodysplastic Syndrome (MDS). If you have MDS and receive Nplate you may have an increase in your blast cell counts and your MDS condition may worsen to become an acute myeloid leukaemia, which is a type of cancer of the blood.

Loss of response to romiplostim

If you experience a loss of response or failure to maintain a platelet response with romiplostim treatment, your doctor will investigate the reasons why including whether you are experiencing increased bone marrow fibres (reticulin) or have developed antibodies which neutralise romiplostim's activity.

Children and adolescents

Nplate is not recommended for use in children aged under 1 year.

Other medicines and Nplate

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

If you are also taking medicines which prevent blood clots (anticoagulants or antiplatelet therapy) there is a greater risk of bleeding. Your doctor will discuss this with you.

If you are taking corticosteroids, danazol, and/or azathioprine, which you may be receiving to treat your ITP, these may be reduced or stopped when given together with Nplate.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. Nplate is not recommended for use if you are pregnant unless indicated by your doctor.

It is not known whether romiplostim is present in human milk. Nplate is not recommended for use if you are breast-feeding. A decision on whether to discontinue breast-feeding or discontinue therapy with romiplostim should be made taking into account the benefit of breast-feeding to your child and the benefit of romiplostim therapy to you.

Driving and using machines

You should speak with your doctor before driving or using machines, as some side effects (e.g. temporary bouts of dizziness) may impair your ability to do so safely.

3. How to use Nplate

Adult and children (1 to 17 years):

Nplate will be given under the direct supervision of your doctor, who will closely control the amount of Nplate given to you.

Nplate is administered once a week as an injection under the skin (subcutaneous).

Your initial dose is 1 microgram of Nplate per kilogram of your body weight once a week. Your doctor will tell you how much you must take. Nplate should be injected once per week in order to keep your platelet counts up. Your doctor will take regular blood samples to measure how your platelets are responding and may adjust your dose as necessary.

Once your platelet count is under control, your doctor will continue to regularly check your blood. Your dose may be adjusted further in order to maintain long-term control of your platelet count.

Children (1 to 17 years old): in addition to adjusting your dose based on platelet counts, your doctor will also regularly reassess your body weight in order to adjust your dose.

If you use more Nplate than you should

Your doctor will ensure that you receive the right amount of Nplate. If you have been given more Nplate than you should, you may not experience any physical symptoms but your blood platelet counts may rise to very high levels and this may increase the risk of blood clotting. Therefore, if your doctor suspects that you have been given more Nplate than you should, it is recommended that you are monitored for any signs or symptoms of side effects and that you are given appropriate treatment immediately.

If you use less Nplate than you should

Your doctor will ensure that you receive the right amount of Nplate. If you have been given less Nplate than you should, you may not experience any physical symptoms but your blood platelet counts may become low and this may increase the risk of bleeding. Therefore, if your doctor suspects that you have been given less Nplate than you should, it is recommended that you are monitored for any signs or symptoms of side effects and that you are given appropriate treatment immediately.

If you forget to use Nplate

If you have missed a dose of Nplate, your doctor will discuss with you when you should have your next dose.

If you stop using Nplate

If you stop using Nplate, your low blood platelet count (thrombocytopenia) is likely to reoccur. Your doctor will decide if you should stop using Nplate.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible side effects in adults with ITP

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- headache;
- allergic reaction;
- upper respiratory tract infection.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- bone marrow disorder, including increased bone marrow fibres (reticulin);
- trouble sleeping (insomnia);
- dizziness;
- tingling or numbness of the hands or feet (paraesthesia);
- migraine;
- redness of the skin (flushing);
- blood clot in a lung artery (pulmonary embolism);
- nausea;
- diarrhoea;
- abdominal pain;
- indigestion (dyspepsia);
- constipation;
- itching of the skin (pruritis);
- bleeding under the skin (ecchymosis);
- bruising (contusion);
- rash;
- joint pain (arthralgia);
- muscles pain or weakness (myalgia);
- pain in your hands and feet;
- muscle spasm;
- back pain;
- bone pain;
- tiredness (fatigue);
- injection site reactions;
- swelling in the hands and feet (oedema peripheral);
- flu like symptoms (influenza like illness);
- pain;
- weakness (asthenia);
- fever (pyrexia);
- chills;
- contusion;
- swelling of the face, lips, mouth, tongue or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing (angioedema);
- gastroenteritis;
- palpitations.

Common: may affect up to 1 in 10 people (may show up in blood or urine tests)
- low blood platelet count (thrombocytopenia) and low blood platelet count (thrombocytopenia) after stopping Nplate;
- higher than normal platelet counts (thrombocytosis);
- anaemia.

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- bone marrow failure; disorder of the bone marrow that causes scarring (myelofibrosis); enlarged spleen (splenomegaly); bleeding of the vagina (vaginal haemorrhage), bleeding in the rectum (rectal haemorrhage); bleeding mouth (mouth haemorrhage); injection site bleeding (injection site haemorrhage);
- heart attack (myocardial infarction); increased heart rate;
- dizziness or a spinning sensation (vertigo);
- problems with the eyes including: bleeding in the eye (conjunctival haemorrhage); difficulty focussing or blurred vision (accommodation disorder, papilloedema or eye disorder); blindness; itchy eye (eye pruritus); increased tears (lacrimation increased); or visual disturbances;
- problems with the digestive system including: vomiting; bad breath (breath odour); difficulty swallowing (dysphagia); indigestion or heartburn (gastro-oesophageal reflux disease); blood in the stools (haematochezia); stomach discomfort; mouth ulcers or mouth blistering (stomatitis); discoloured teeth (tooth discolouration);
- weight decreased; weight increased; intolerance of alcohol; loss of appetite (anorexia or decreased appetite); dehydration;
- generally feeling unwell (malaise); chest pain; irritability; swelling of the face (face oedema); feeling hot; increased body temperature; feeling jittery;
- influenza; localised infection; inflammation of the passages in the nose and throat (nasopharyngitis);
- problems with the nose and throat including: cough; runny nose (rhinorrhoea); dry throat; shortness of breath or difficulty breathing (dyspnoea); nasal congestion; painful breathing (painful respiration);
- painful swollen joints caused by uric acid (food breakdown product) (gout);
- muscle tightness; muscular weakness; shoulder pain; muscle twitching;
- problems with your nervous system including involuntary muscle contractions (clonus); distorted sense of taste (dysgeusia); decrease in sense of taste (hypogeusia); decreased feeling of sensitivity, especially in the skin (hypoaesthesia); alteration in the nerve functions in the arms and legs (neuropathy peripheral); blood clot in the transverse sinus (transverse sinus thrombosis);
- depression; abnormal dreams;
- hair loss (alopecia); sensitivity to light (photosensitivity reaction); acne; allergic reaction in the skin upon contact with allergen (dermatitis contact); skin manifestation with rash and blisters (eczema); dry skin; redness of the skin (erythema); severe flaking or peeling rash (exfoliative rash); abnormal hair growth; thickening and itching of the skin due to repeated scratching (prurigo); bleeding beneath the surface of the skin or bruising under the skin (purpura); bumpy skin rash (rash papular); itchy skin rash (rash pruritic); generalised itchy rash (urticaria); bump on the skin (skin nodule); abnormal smell to the skin (skin odour abnormal);
- problems with the circulation including blood clot in the vein in the liver (portal vein thrombosis); deep vein thrombosis; low blood pressure (hypotension); increased blood pressure; blocking of a blood vessel or (peripheral embolism); reduced blood flow in the hands, ankles or feet (peripheral ischaemia); swelling and clotting in a vein, which may be extremely tender when touched (phlebitis or thrombophlebitis superficial); blood clot (thrombosis);
- a rare disorder characterised by periods of burning pain, redness and warmth in the feet and hands (erythromelalgia).

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people (may show up in blood or urine tests)
- a rare type of anaemia in which the red blood cells, white blood cells and platelets are all reduced in number (aplastic anaemia);
- raised white blood cell count (leucocytosis);
- excess platelet production (thrombocythaemia); increased platelet counts; abnormal count in the cells in the blood that prevents bleeding (platelet count abnormal);
- changes in some blood tests (increase in transaminase; blood lactate dehydrogenase increased);
- or cancer of white blood cells (multiple myeloma);
- protein in the urine.

Possible side effects in children with ITP

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- upper respiratory tract infection;
- pain in the mouth and throat (oropharyngeal pain);
- itchy, runny or blocked nose (rhinitis);
- cough;
- upper abdominal pain;
- diarrhoea;
- rash;
- fever (pyrexia);
- bruising (contusion).

Common: may affect up to 1 in 10 people
- gastroenteritis;
- sore throat and discomfort when swallowing (pharyngitis);
- inflammation of the eye (conjunctivitis);
- ear infection;
- inflammation of the sinuses (sinusitis);
- swelling in the limbs/hands/feet;
- bleeding beneath the surface of the skin or bruising under the skin (purpura);
- itchy rash (urticaria).

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- higher than normal platelet counts (thrombocytosis).

Reporting of side effects:

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Nplate

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

This medicine may be removed from the refrigerator for a period of 30 days at room temperature (up to 25°C) when stored in the original carton.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Nplate contains

- The active substance is romiplostim.

  Each vial of Nplate 250 micrograms powder for solution for injection contains a total of 375 micrograms of romiplostim. An additional overfill is included in each vial to ensure that 250 micrograms of romiplostim can be delivered. After dissolving, a deliverable amount of 0.5 mL solution contains 250 micrograms of romiplostim (500 micrograms/mL).

  Each vial of Nplate 500 micrograms powder for solution for injection contains a total of 625 micrograms of romiplostim. An additional overfill is included in each vial to ensure that 500 micrograms of romiplostim can be delivered. After dissolving, a deliverable amount of 1 mL solution contains 500 micrograms of romiplostim (500 micrograms/mL).

- The other ingredients are mannitol (E421), sucrose, L-histidine, hydrochloric acid (for pH adjustment) and polysorbate 20.

What Nplate looks like and contents of the pack

Nplate is a white powder for solution for injection supplied in a single-dose glass vial.

Carton containing 1 or 4 vials of either 250 micrograms (red cap) or 500 micrograms of romiplostim (blue cap).

Not all pack sizes may be marketed.

Site of Manufacture of the Drug Product
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

This leaflet was last approved in January 2018.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

THIS MEDICINE

Is a product, which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicine.
- The doctor and the pharmacist are the experts in medicines, their benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
- Keep all medicines out of reach of children.

Council of Arab Health Ministers,
Union of Arab Pharmacists.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Reconstitution:

Nplate is a sterile but unpreserved product and is intended for single use only. Nplate should be reconstituted in accordance with good aseptic practice.

- **Nplate 250 micrograms powder for solution for injection** should be reconstituted with 0.72 mL sterile water for injections, yielding a deliverable volume of 0.5 mL. An additional overfill is included in each vial to ensure that 250 mcg of romiplostim can be delivered (see vial content table below).

or

- **Nplate 500 micrograms powder for solution for injection** should be reconstituted with 1.2 mL sterile water for injections, yielding a deliverable volume of 1 mL. An additional overfill is included in each vial to ensure that 500 mcg of romiplostim can be delivered (see vial content table below).

Vial Content:

Nplate single-use vial	**Total vial content of romiplostim**		**Volume of sterile water for injection**		**Deliverable product and volume**	**Final concentration**
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg in 0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg in 1.00 mL	500 mcg/mL

Sterile water for injections only should be used when reconstituting the medicinal product. Sodium chloride solutions or bacteriostatic water should not be used when reconstituting the medicine.

Water for injections should be injected into the vial. The vial contents may be swirled gently and inverted during dissolution. **The vial should not be shaken or vigorously agitated.** Generally, dissolution of Nplate takes less than 2 minutes. Visually inspect the solution for particulate matter and discolouration before administration. The reconstituted solution should be clear and colourless and should not be administered if particulate matter and/or discolouration are observed.

From a microbiological point of view, the medicine should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 25°C or 24 hours in a refrigerator (2°C – 8°C), protected from light.

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Dilution (required when the calculated individual patient dose is less than 23 mcg)

Initial reconstitution of romiplostim with designated volumes of sterile water for injections results in a concentration of 500 mcg/mL in all vial sizes. If the calculated individual patient dose is less than 23 mcg, an additional dilution step to 125 mcg/mL with **preservative-free, sterile, sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection** is required to ensure accurate volume (see table below).

Dilution Guidelines:

Nplate single-use vial	Add this volume of preservative-free, sterile, sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to the **reconstituted vial**	Concentration after dilution
250 mcg	2.25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3.75 mL	125 mcg/mL

Preservative-free, sterile, sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection only must be used for dilution. Dextrose (5%) in water or sterile water for injection should not be used for the dilution. No other diluents have been tested.

From a microbiological point of view, the diluted medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 4 hours at 25°C in disposable syringes, or 4 hours in a refrigerator (2°C – 8°C) in the original vials, protected from light.

Notice : Information de l'utilisateur

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

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien 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'un purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) 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.
Le romiplostim est produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une bactérie appelée *Escherichia coli (E. coli)*.

Nplate est utilisé pour le traitement des patients (âgés de 1an et plus) ayant déjà eu ou non une ablation de la rate pour PTI chronique 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 (≥ 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.

<u>Modifications de la moelle osseuse</u> (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.

<u>Aggravation des cancers du sang</u>

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.

<u>Perte de réponse au romiplostim</u>

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 ou 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 crise 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 procèdera 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 va s'assurer 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 va 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 ;
- diarrhées ;
- 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 ;
- contusion ;
- 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-oedème) ;
- gastroentérite ;
- palpitations.

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 ; épaississement 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 (érythromélalgie).

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 indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. 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 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 dilution, 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 dilution, 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 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 250 microgrammes (capuchon rouge) ou 500 microgrammes (capuchon bleu) de romiplostim.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Site de fabrication du produit médicamenteux
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est Janvier 2018.

Autres sources d'information

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

CECI EST UN MEDICAMENT

Ceci est un médicament affectant votre santé et sa consommation contraire aux instructions vous met en danger.

Suivez scrupuleusement la prescription du médecin ; le mode d'utilisation et les instructions fournies par votre pharmacien.

- Le médecin et le pharmacien sont les experts en médicaments ; leurs risques et bénéfices
- Ne pas interrompre par vous-même la période de traitement prescrite.
- Ne pas répéter la même prescription sans consulter votre médecin.
- Ne pas laisser les médicaments à la portée des enfants.

Le Conseil des Ministres Arabes de la Santé,
Et l'Union des Pharmaciens Arabes.

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 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 stérile d'eau 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**
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 constate la présence de 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, la durée et les 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 (requise 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 :

<u>Flacon de Nplate à usage unique</u>	<u>Ajouter ce volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et sans conservateur dans le flacon</u> **<u>après la reconstitution</u>**	<u>Concentration après la dilution</u>
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 préparation injectable. 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.