

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 125 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,25 ml roztworu zawiera 125 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 125 mcg romiplostymu.

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu.

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 500 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 500 mcg romiplostymu.

Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań).

Proszek jest koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nplate jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.

Dawka początkowa

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.

Obliczenie dawki

Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu.

Tabela 1. Zasady obliczenia indywidualnej dawki i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi

| | |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) | Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. <ul style="list-style-type: none">• U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi.• U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni. |
| Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 mcg | Rozpuścić liofilizowany produkt w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 500 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/500 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra). |
| Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 mcg | Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/125 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra). |
| Przykład | Dawka początkowa dla pacjenta o masie ciała 10 kg wynosi 1 mcg/kg mc. romiplostymu. Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg mc. = 10 mcg Ponieważ dawka wynosi < 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór w sposób opisany w punkcie 6.6. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = 10 mcg/125 mcg/ml = 0,08 ml |

Dostosowanie dawki

Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba

płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki (tabela 2) w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanych zakresie. Zasady dostosowania i kontrolowania dawki zamieszczono poniżej w tabeli 2. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc.

Tabela 2. Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi

| Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$) | Działanie |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 | Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. |
| > 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni | Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. |
| > 250 | Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości $< 150 \times 10^9/l$, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc. |

Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości $50 \times 10^9/l$. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę ($200 \times 10^9/l$) lub przerywa leczenie ($400 \times 10^9/l$) według oceny lekarza.

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn (patrz punkt 4.4, Utrata odpowiedzi na romiplostym).

Przerwanie stosowania produktu leczniczego

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku < 65 oraz ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1). Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romiplostymu u dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny (TPO) (patrz punkt 4.4).

Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate u tych pacjentów.

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Po rozpuszczeniu proszku Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji produktu w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki (patrz punkt 6.6). Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Niedozwolone jest samodzielne stosowanie produktu Nplate przez dzieci i młodzież.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na białka pochodzące z *E. coli*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien

retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W celu uzyskania informacji odnośnie obserwowanego zwiększenia ilości włókien retykulinowych w badaniach klinicznych z romiplostymem, patrz punkt 4.8.

W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym.

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Błędy medyczne

U pacjentów otrzymujących Nplate zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych (patrz punkt 4.2).

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate należy kontrolować liczbę płytek krwi (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.9).

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS)

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością.

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku.

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych.

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanych zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności (patrz punkt 4.8) oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym (powyżej).

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w nieklinicznych badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od wykonania splenektomii, jednakże objawy te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Potencjalne interakcje romiplostymu z innymi, jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi spowodowane wiązaniem z białkami pozostają nieznane.

Produkty lecznicze stosowane w badaniach klinicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z romiplostymem obejmowały: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny (IVIG) oraz immunoglobuliny anty-D. W trakcie leczenia romiplostymem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy kontrolować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do jej wykroczenia poza zalecany zakres wartości (patrz punkt 4.2).

W trakcie leczenia skojarzonego z romiplostymem można zmniejszyć lub przerwać stosowanie kortykosteroidów, danazolu oraz azatiopryny (patrz punkt 5.1). Aby uniknąć zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej zalecanej normy, ich liczba powinna być kontrolowana podczas zmniejszania dawek lub po zaprzestaniu podawania innych leków stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania romiplostymu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że romiplostym przechodził przez łożysko oraz zwiększał liczbę płytek krwi w krwi płodowej. W badaniach na zwierzętach występowały również poimplantacyjna utrata płodu oraz niewielki wzrost śmiertelności okołoporodowej młodych (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania romiplostymu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy romiplostym i (lub) metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią lub przerwać (wstrzymać) podawanie romiplostymu należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nplate wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych, u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznaną (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów MedDRA oraz grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie błon śluzowych nosa*** | Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie gardła*** Zapalenie spojówek*** Infekcje uszu*** Zapalenie zatok*** | Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość* Niedokrwistość | Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość** | Obrzęk naczynioruchowy | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie Dna |
| Zaburzenia psychiczne | | Bezsenność | Depresja Nieprawidłowe marzenia senne |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Zawroty głowy Migrena Parestezje | Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej |
| Zaburzenia oka | | | Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | Zawroty głowy |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie serca | Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia naczyniowe | | Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca) | Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zapalenie żył Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica Erytromelalgia |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Ból jamy ustnej i gardła*** | Zatorowość płucna* | Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból w nadbrzuszu*** | Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność | Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Świąd Wybroczyny Wysypka | Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbieżka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości | Sztynność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Obecność białka w moczu |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Krwawienie z pochwy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania Obrzęki obwodowe*** | Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania |
| Badania diagnostyczne | | | Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | Słuczenie | |

* patrz punkt 4.4.

** Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

*** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, 282 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczono romiplostymem, w ramach 2 badań kontrolowanych oraz 3 badań bez grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 65,4 tygodnia. Ogólny profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu obserwowanego u osób dorosłych.

Informacje na temat działań niepożądanych u dzieci i młodzieży pochodzą z każdego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z uwzględnieniem randomizacji (2 kontrolowane badania kliniczne) oraz z całościowego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa (2 kontrolowane badania kliniczne i 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej) w przypadku dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Częstość występowania była o co najmniej 5% większa w grupie leczonej romiplostymem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a wśród pacjentów leczonych romiplostymem wynosiła co najmniej 5%.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia, chorujących na pierwotną małopłytkowość immunologiczną należały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu,

biegunka, wysypka, gorączka, wylew podskórny (zgłaszane bardzo często, u $\geq 1/10$ pacjentów), a także zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, plamica oraz obrzęk związany z pokrzywką i obrzęk obwodowy (zgłaszane często, u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów).

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie zatok oraz obrzęk obwodowy stanowiły dodatkowe działania niepożądane w porównaniu z działaniami niepożądanymi odnotowanymi u osób dorosłych.

Niektóre z działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych występowały częściej u dzieci i młodzieży, np. kaszel, biegunka, wysypka, gorączka i wylew podskórny (zgłaszane bardzo często, u $\geq 1/10$ pacjentów) oraz plamica i pokrzywka (zgłaszane często, u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów).

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Ponadto działania przedstawione poniżej zostały uznane za związane z leczeniem romiplostymem.

Epizody krwawienia

W całym programie badań klinicznych związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u osób dorosłych obserwowano odwrotną zależność pomiędzy epizodami krwawienia i liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3 . stopnia) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 30 \times 10^9/l$. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2 . stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 50 \times 10^9/l$. Nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej częstości występowania krwawień między pacjentami leczonymi produktem Nplate a przyjmującymi placebo.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych u 9 pacjentów zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki (5 pacjentów [6,0%] przyjmujących romiplostym, 4 pacjentów [9,8%] otrzymujących placebo; iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,59; 95% CI = 0,15; 2,31). Zdarzenia w postaci krwawień o stopniu nasilenia 2. lub więcej zgłosiło 15% pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 34% pacjentów otrzymujących placebo (iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,35; 95% CI = 0,14; 0,85).

W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia (patrz punkt 5.1) wyniosła 1,9 (4,2) w grupie przyjmującej romiplostym i 4,0 (6,9) w grupie otrzymującej placebo.

Trombocytoza

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 3 przypadki trombocytozy, n = 271. U żadnego z 3 pacjentów nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi.

U dzieci i młodzieży trombocytoza występowała niezbyt często (u $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ pacjentów), a liczba przypadków wyniosła 1 (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,4% (1) dla trombocytozy stopnia ≥ 3 . lub ciężkiej trombocytozy.

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania produktu leczniczego

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych zaraportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, n = 271 (patrz punkt 4.4).

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS)

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie romiplostymem, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (AML) i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku (patrz punkt 4.4). Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych u 4 spośród 271 pacjentów przerwano podawanie romiplostymu z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych pacjentów wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).

W obecnie trwającym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży wśród pacjentów, u których w czasie trwania badania pobrano drogą biopsji szpik kostny możliwy do oceny, zwiększenie ilości włókien retykulinowych stwierdzono u 5 spośród 27 pacjentów (18,5%) w kohorcie 1 oraz u 2 spośród 4 pacjentów (50,0%) w kohorcie 2. Jednak u żadnego z pacjentów nie wykazano zaburzeń szpiku kostnego niezgodnych z podstawowym rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na początku lub w trakcie leczenia.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną badano przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi.

U 5,8% oraz 3,9% pacjentów stwierdzono powstawanie przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie, natomiast jedynie u 2 pacjentów (0,4%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną (TPO). Po 4 miesiącach od zakończenia podawania produktu leczniczego u obu tych pacjentów uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko romiplostymowi. Częstość występowania wcześniej istniejących przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie wynosiła odpowiednio 8,0% i 5,4%.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 7,8% (22/282). Na początku badania u 2 spośród 22 pacjentów odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego romiplostymem. Ponadto u 2,5% (7/282) pacjentów stwierdzono rozwój przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi o działaniu neutralizującym. Łącznie u 3,2% (9/282) pacjentów zaobserwowano obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO w jakimkolwiek czasie trwania terapii romiplostymem. U 2 na 9 pacjentów odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego TPO.

W badaniu postmarketingowym (zastosowano rejestr pacjentów) wzięło udział 19 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Po leczeniu częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 16% (3/19). Wśród tych pacjentów u 5,3% (1/19) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko TPO. Do badania włączono 184 pacjentów dorosłych. Wśród tych osób, po leczeniu częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 3,8% (7/184). U 0,5% (1/184) z nich stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Łącznie u 2,2% (4/184) pacjentów dorosłych odnotowano rozwój przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO bez działania neutralizującego.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał neutralizujących należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego (patrz punkt 6 Ulotki dla pacjenta) w celu uzyskania informacji dotyczących testów do oznaczania przeciwciał.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u szczurów po podaniu pojedynczej dawki 1000 mcg/kg mc. ani też u małp po wielokrotnym podaniu romiplostymu w dawce 500 mcg/kg mc. (po podaniu dawek odpowiednio 100 lub 50 razy większych niż maksymalna kliniczna dawka wynosząca 10 mcg/kg mc.).

W przypadku przedawkowania liczba płytek krwi może zwiększyć się nadmiernie i spowodować powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe. Jeśli liczba płytek krwi zwiększy się nadmiernie, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek krwi. Należy wznowić leczenie produktem Nplate zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne; kod ATC: B02BX04

Mechanizm działania

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczka przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania romiplostymu były oceniane przez okres do trzech lat ciągłego leczenia. W badaniach klinicznych leczenie za pomocą romiplostymu powodowało uzależnione od dawki zwiększenie liczby płytek krwi. Czas do osiągnięcia maksymalnego działania, jeżeli chodzi o liczbę płytek krwi, wynosi w przybliżeniu 10-14 dni i jest niezależny od dawki. Po podskórnym podaniu pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną pojedynczej dawki romiplostymu w zakresie 1 do 10 mcg/kg mc., największa liczba płytek krwi w okresie 2 do 3 tygodni była 1,3 do 14,9 razy większa niż początkowa liczba płytek krwi, a reakcja wśród pacjentów była zmienna. Liczba płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy otrzymali 6 tygodniowych dawek romiplostymu od 1 do 3 mcg/kg mc., znajdowała się u większości pacjentów w przedziale 50 do 450 x 10⁹/l. Spośród 271 pacjentów, którzy otrzymywali romiplostym w ramach badań klinicznych obejmujących pierwotną małopłytkowość immunologiczną, 55 (20%) było w wieku 65 lat lub starszych, a 27 (10%) było w wieku 75 lub powyżej. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności stosowania produktu pomiędzy pacjentami starszymi i młodszymi.

Wyniki kluczowych badań kontrolowanych placebo

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania romiplostymu zostało ocenione w dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej placebo, obejmujących dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy przed włączeniem do badania zakończyli co najmniej jedno leczenie, i którzy są reprezentatywni dla całego zakresu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

W badaniu S1 (212) ocenie poddano pacjentów z zachowaną śledzioną, u których nie wystąpiła wystarczająca reakcja lub, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 2 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania pacjenci przeszli średnio 3 (między 1 a 7) terapie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wcześniejsze terapie obejmowały kortykosteroidy (90% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (76%), rytuksymab (29%), terapie cytotoksyczne (21%), danazol (11%) oraz azatioprynę (5%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła 19 x 10⁹/l.

W badaniu S2 (105) oceną objęto pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których w dalszym ciągu utrzymywała się małopłytkowość. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 8 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania, oprócz splenektomii, pacjenci przeszli średnio 6 terapii (między 3 a 10) związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wcześniejsze leczenie obejmowało kortykosteroidy (98% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (97%), rytuksymab (71%), danazol (37%), terapie cytotoksyczne (68%) oraz azatioprynę (24%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła 14 x 10⁹/l.

Obydwa badania zostały zaplanowane w podobny sposób. Pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do dwóch ramion, gdzie w jednym ramieniu otrzymali początkową dawkę romiplostymu w wysokości 1 mcg/kg mc., a w drugim placebo. Pacjenci otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie podskórne raz w tygodniu przez okres 24 tygodni. Dawki zostały dostosowane, aby utrzymać liczbę płytek krwi (50 do 200 x 10⁹/l). W obydwu badaniach skuteczność określano na podstawie zwiększenia odsetka pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź płytkową. Średnia przeciętna tygodniowa dawka u pacjentów, którzy przeszli splenektomię wynosiła 3 mcg/kg mc., a u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła 2 mcg/kg mc.

W obu badaniach trwałą odpowiedź płytkową uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej romiplostym niż w grupie placebo. Po 4 pierwszych tygodniach badania romiplostym utrzymywał liczbę płytek krwi na poziomie ≥ 50 x 10⁹/l u 50% do 70% pacjentów w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia w badaniach kontrolowanych placebo. W grupie placebo 0% do

7% pacjentów było w stanie uzyskać odpowiedź płytkową w ciągu 6 miesięcy leczenia. Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych kryteriów oceny skuteczności.

Zestawienie najważniejszych wyników skuteczności z badań kontrolowanych placebo

| | Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii | | Badanie 2 pacjenci po splenektomii | | Badania 1 i 2 łącznie | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | romiplostym (n = 41) | placebo (n = 21) | romiplostym (n = 42) | placebo (n = 21) | romiplostym (n = 83) | placebo (n = 42) |
| Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową^a | 25 (61%) | 1 (5%) | 16 (38%) | 0 (0%) | 41 (50%) | 1 (2%) |
| (95% przedział ufności) | (45%, 76%) | (0%, 24%) | (24%, 54%) | (0%, 16%) | (38%, 61%) | (0%, 13%) |
| wartość p | < 0,0001 | | 0,0013 | | < 0,0001 | |
| Liczba (%) pacjentów z ogólną odpowiedzią płytkową^b | 36 (88%) | 3 (14%) | 33 (79%) | 0 (0%) | 69 (83%) | 3 (7%) |
| (95% przedział ufności) | (74%, 96%) | (3%, 36%) | (63%, 90%) | (0%, 16%) | (73%, 91%) | (2%, 20%) |
| wartość p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Średnia liczba tygodni z odpowiedzią płytkową^c | 15 | 1 | 12 | 0 | 14 | 1 |
| (odchylenie standardowe = SD) | 3,5 | 7,5 | 7,9 | 0,5 | 7,8 | 2,5 |
| wartość p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Liczba (%) pacjentów wymagając h doraźnego leczenia ratunkowego^d | 8 (20%) | 13 (62%) | 11 (26%) | 12 (57%) | 19 (23%) | 25 (60%) |
| (95% przedział ufności) | (9%, 35%) | (38%, 82%) | (14%, 42%) | (34%, 78%) | (14%, 33%) | (43%, 74%) |

| wartość p | 0,001 | | 0,0175 | | < 0,0001 | |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|----------|
| Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią i stałą dawką^e | 21 (51%) | 0 (0%) | 13 (31%) | 0 (0%) | 34 (41%) | 0 (0%) |
| (95% przedział ufności) | (35%, 67%) | (0%, 16%) | (18%, 47%) | (0%, 16%) | (30%, 52%) | (0%, 8%) |
| wartość p | 0,0001 | | 0,0046 | | < 0,0001 | |

^a Trwała odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako liczba płytek krwi w oznaczeniu cotygodniowym wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w 6 lub więcej oznaczeniach wykonanych w tygodniach badania 18.-25., przy jednoczesnym braku doraźnego leczenia ratunkowego przez cały okres leczenia.

^b Ogólna odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako uzyskanie trwałej lub przemijającej odpowiedzi. Przemijająca odpowiedź płytkowa została określona jako liczba płytek krwi w oznaczeniu cotygodniowym wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w 4 lub więcej oznaczeniach wykonanych podczas tygodni badania 2.-25., jednak bez wystąpienia trwałej odpowiedzi płytkowej. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego w ramach doraźnego leczenia ratunkowego.

^c Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową została zdefiniowana jako liczba tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2.-25. tygodniu badania. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakichkolwiek produktów leczniczych w ramach doraźnego leczenia ratunkowego.

^d Doraźne leczenie ratunkowe zostało określone jako jakiejkolwiek leczenie podawane w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Pacjenci wymagający leczenia produktami leczniczymi stosowanymi jako doraźne leczenie ratunkowe nie zostali uwzględnieni w grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową. Dozwolone w badaniu doraźne leczenie ratunkowe obejmuje dożylnie immunoglobuliny, przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, immunoglobuliny anti-D oraz kortykosteroidy.

^e Stała dawka została zdefiniowana jako dawka utrzymywana w granicach ± 1 mcg/kg mc. w trakcie ostatnich 8 tygodni leczenia.

Wyniki badań dotyczących porównania z leczeniem standardowym (ang. standard of care, SOC) u pacjentów niepoddanych splenektomii

Badanie S3 (131) było 52-tygodniowym, otwartym, randomizowanym badaniem, prowadzonym z udziałem dorosłych pacjentów otrzymujących romiplostym lub leczenie standardowe. W badaniu tym oceniono pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, niepoddanych splenektomii. Romiplostym w podskórnym wstrzyknięciu podawano 157 pacjentom raz na tydzień, począwszy od dawki 3 mcg/kg mc., którą w trakcie badania modyfikowano od 1 do 10 mcg/kg mc. w celu uzyskania liczby płytek krwi w zakresie od 50 do $200 \times 10^9/l$. Leczenie standardowe zgodnie z praktyką obowiązującą w ośrodku lub wytycznymi terapeutycznymi otrzymało 77 pacjentów.

Ogólna częstość zastosowania splenektomii wyniosła 8,9% (14 ze 157 pacjentów) w grupie przyjmującej romiplostym w porównaniu z 36,4% (28 z 77 pacjentów) w grupie otrzymującej leczenie standardowe, przy ilorazie szans (romiplostym vs. SOC) wynoszącym 0,17 (CI 95%: 0,08; 0,35).

Ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia wyniosła 11,5% (18 ze 157 pacjentów) w grupie przyjmującej romiplostym w porównaniu z 29,9% (23 z 77 pacjentów) w grupie otrzymującej leczenie standardowe, przy ilorazie szans (romiplostym vs. SOC) wynoszącym 0,31 (CI 95%: 0,15; 0,61).

Spośród 157 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej romiplostym trzy osoby nie otrzymały romiplostymu. Wśród 154 pacjentów, którzy otrzymali romiplostym, całkowita średnia ekspozycja na romiplostym wyniosła 52,0 tygodnie i mieściła się w zakresie od 2 do 53 tygodni. Najczęściej stosowana dawka tygodniowa wynosiła od 3 do 5 mcg/kg mc. (odpowiednio 25.-75. centyl; mediana 3 mcg/kg mc.).

Spośród 77 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej leczenie standardowe dwie osoby nie otrzymały żadnego leczenia standardowego. Wśród 75 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej

jedną dawkę leczenia standardowego, całkowita średnia ekspozycja na leczenie standardowe wyniosła 51 tygodni i mieściła się w zakresie od 0,4 do 52 tygodni.

Zmniejszenie liczby dozwolonych towarzyszących terapii w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

W obu badaniach kontrolowanych placebo i prowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z udziałem osób dorosłych pacjenci, którzy już otrzymywali leczenie zachowawcze przeciw pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w stałym schemacie dawkowania, mogli kontynuować to leczenie przez cały okres badania (kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna). Dwudziestu jeden pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i 18 pacjentów po splenektomii otrzymało na początku badania leczenie zachowawcze związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (głównie kortykosteroidy). U wszystkich (100%) pacjentów, którzy przeszli splenektomię i którzy otrzymywali romiplostym, dawkę można było zmniejszyć o ponad 25%, bądź też przerwać towarzyszące leczenie zachowawcze związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przed zakończeniem okresu leczenia, w porównaniu z 17% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U 73% pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i którzy otrzymywali romiplostym, dawkę można było zmniejszyć o ponad 25% lub przerwać towarzyszące terapię zachowawcze związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przed zakończeniem okresu leczenia, w porównaniu z 50% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.5).

Epizody krwawienia

W całym programie badań klinicznych z udziałem osób dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną zaobserwowano odwrotną proporcję pomiędzy epizodami krwawienia oraz liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3 . stopień) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 30 \times 10^9/l$. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2 . stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 50 \times 10^9/l$. Pomiedzy pacjentami leczonymi produktem Nplate a przyjmującymi placebo nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej liczbie krwawień.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych u 9 pacjentów zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki (5 pacjentów [6,0%] przyjmujących romiplostym, 4 [9,8%] – placebo; iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Zdarzenia w postaci krwawień o stopniu nasilenia 2 lub więcej zgłosiło 15% pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 34% pacjentów otrzymujących placebo (iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania danych dotyczących dzieci w wieku < 1 . roku życia.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romiplostymu oceniano w dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badanie S4 (279) było badaniem fazy III obejmującym trwające 24 tygodnie leczenie romiplostymem, natomiast badanie S5 (195) było badaniem fazy I/II, w którym leczenie romiplostymem trwało 12 tygodni (do 16 tygodni w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia, odpowiadających na leczenie, którzy przystąpili do 4-tygodniowej fazy oceny farmakokinetycznej).

Do obu badań włączono dzieci i młodzież (w wieku od ≥ 1 roku życia do < 18 lat) z małopłytkowością (w obu badaniach definiowaną jako średni wynik 2 oznaczeń liczby płytek krwi wynoszący $\leq 30 \times 10^9/l$, lecz bez wartości $> 35 \times 10^9/l$ w którejkolwiek z analiz) w przebiegu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, niezależnie od przeprowadzenia lub nieprzeprowadzenia splenektomii.

62 pacjentom w badaniu S4 drogą randomizacji w stosunku liczbowym 2:1 przydzielono leczenie romiplostymem (n = 42) lub placebo (n = 20) i poprzez stratyfikację pacjentów tych włączono do jednej z 3 kohort wiekowych. Dawka początkowa romiplostymu wynosiła 1 mcg/kg mc. Dawki dostosowywano w taki sposób, aby utrzymać liczbę płytek krwi na poziomie od 50 do 200 x 10⁹/l. Najczęściej stosowana cotygodniowa dawka wynosiła 3–10 mcg/kg mc., a maksymalna dopuszczalna dawka w ramach tego badania wynosiła 10 mcg/kg mc. Pacjenci otrzymywali raz w tygodniu pojedyncze wstrzyknięcie podskórne przez okres 24 tygodni. U 48 spośród 62 pacjentów pierwotna małopłytkowość immunologiczna utrzymywała się > 12 miesięcy (32 pacjentów przyjmowało romiplostym, a 16 osób otrzymywało placebo).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako uzyskanie co najmniej 6 cotygodniowych wyników oznaczenia liczby płytek krwi wynoszących $\geq 50 \times 10^9/l$ w okresie od 18. do 25. tygodnia leczenia. Ogólnie u znacząco większego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej romiplostym osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (p = 0,0018). Łącznie u 22 pacjentów (52%) w grupie przyjmującej romiplostym uzyskano trwałą odpowiedź płytkową w porównaniu z 2 osobami (10%) w grupie otrzymującej placebo: kohorta wiekowa od ≥ 1 do < 6 lat: 38% w stosunku do 25%; kohorta wiekowa od ≥ 6 do < 12 lat: 56% w stosunku do 11%; kohorta wiekowa od ≥ 12 do < 18 lat: 56% w stosunku do 0%.

W podgrupie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie była również znacząco większa w grupie przyjmującej romiplostym niż w grupie otrzymującej placebo (p = 0,0022). Łącznie u 17 pacjentów (53,1%) w grupie przyjmującej romiplostym uzyskano trwałą odpowiedź płytkową w porównaniu z 1 osobą (6,3%) w grupie otrzymującej placebo: kohorta wiekowa od ≥ 1 do < 6 lat: 28,6% w stosunku do 25%; kohorta wiekowa od ≥ 6 do < 12 lat: 63,6% w stosunku do 0%; kohorta wiekowa od ≥ 12 do < 18 lat: 57,1% w stosunku do 0%.

Złożony epizod krwawienia definiowano jako klinicznie istotny incydent krwawienia lub zastosowanie doraźnego leczenia w celu zapobiegania wystąpieniu klinicznie istotnych incydentów krwawienia w okresie od 2. do 25. tygodnia fazy leczenia. Klinicznie istotny incydent krwawienia definiowano jako zdarzenie o stopniu nasilenia ≥ 2 . według kryteriów CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) w wersji 3.0. Średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia wyniosła 1,9 (4,2) w grupie przyjmującej romiplostym oraz 4,0 (6,9) w grupie otrzymującej placebo; mediana (Q1; Q3) liczby incydentów krwawienia wyniosła 0,0 (0; 2) w grupie przyjmującej romiplostym oraz 0,5 (0; 4,5) w grupie otrzymującej placebo. W podgrupie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia wyniosła 2,1 (4,7) w grupie przyjmującej romiplostym oraz 4,2 (7,5) w grupie otrzymującej placebo; mediana (Q1; Q3) liczby incydentów krwawienia wyniosła 0,0 (0; 2) w grupie przyjmującej romiplostym oraz 0,0 (0; 4) w grupie otrzymującej placebo. Ponieważ testowanie statystyczne dotyczące częstości zastosowania leczenia doraźnego nie było znamienne, nie przeprowadzono testu statystycznego dla punktu końcowego w postaci liczby złożonych epizodów krwawienia.

22 pacjentom w badaniu S5 drogą randomizacji w stosunku liczbowym 3:1 przydzielono leczenie romiplostymem (n = 17) lub placebo (n = 5). Dawki zwiększano o 2 mcg/kg mc. co 2 tygodnie, a docelowa liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/l$. Wynikiem leczenia romiplostymem była znacząco większa częstość odpowiedzi płytkowej w porównaniu z placebo (p = 0,0008). U 17 osób spośród 22 pacjentów występowała pierwotna małopłytkowość immunologiczna utrzymująca się > 12 miesięcy (14 pacjentów przyjmowało romiplostym, a 3 osoby otrzymywały placebo). Wynikiem leczenia romiplostymem była znacząco większa częstość odpowiedzi płytkowej w porównaniu z placebo (p = 0,0147).

W populacji dzieci i młodzieży pacjenci, którzy ukończyli uprzednio badanie z romiplostymem (w tym badanie S4), mogli przystąpić do badania S6 (340), otwartego badania stanowiącego fazę przedłużenia, w ramach której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania

romiplostymu u dzieci i młodzieży z małopłytkowością w przebiegu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Do badania przystąpiło łącznie 66 pacjentów, w tym 54 osoby (82%), które wcześniej ukończyły badanie S4. 65 pacjentów (98,5%) w tej grupie otrzymało co najmniej 1 dawkę romiplostymu. Mediana (Q1; Q3) czasu trwania leczenia wyniosła 135,0 tygodni (95,0 tygodni; 184,0 tygodnie). Mediana (Q1; Q3) wielkości przeciętnej dawki cotygodniowej wynosiła 4,82 mcg/kg mc. (1,88 mcg/kg mc.; 8,79 mcg/kg mc.). Mediana (Q1; Q3) wielkości dawki najczęściej podawanej pacjentom w okresie leczenia wynosiła 5,0 mcg/kg mc. (1,0 mcg/kg mc.; 10,0 mcg/kg mc.). Wśród 66 pacjentów włączonych do badania u 63 osób występowała pierwotna małopłytkowość immunologiczna utrzymująca się > 12 miesięcy. Wszyscy spośród 63 pacjentów otrzymali co najmniej 1 dawkę romiplostymu. Mediana (Q1; Q3) czasu trwania leczenia wyniosła 138,0 tygodni (91,1 tygodni; 186,0 tygodni). Mediana (Q1; Q3) wielkości przeciętnej dawki cotygodniowej wynosiła 4,82 mcg/kg mc. (1,88 mcg/kg mc.; 8,79 mcg/kg mc.). Mediana (Q1; Q3) wielkości dawki najczęściej podawanej pacjentom w okresie leczenia wynosiła 5,0 mcg/kg mc. (1,0 mcg/kg mc.; 10,0 mcg/kg mc.).

W całym badaniu ogólna częstość występowania odpowiedzi płytkowej (wynik co najmniej jednego oznaczenia liczby płytek krwi wynoszący $\geq 50 \times 10^9/l$; bez konieczności zastosowania leczenia ratunkowego) wyniosła 93,8% (n = 61) i była zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Wśród wszystkich pacjentów mediana (Q1; Q3) liczby miesięcy utrzymywania się odpowiedzi płytkowej wyniosła 30,0 miesięcy (13,0 miesiące; 43,0 miesiące), a mediana (Q1; Q3) czasu uczestnictwa w badaniu wyniosła 34,0 miesiące (24,0 miesiące; 46,0 miesiące). Wśród wszystkich pacjentów mediana (Q1; Q3) odsetka procentowego miesięcy utrzymywania się odpowiedzi płytkowej wyniosła 93,33% (67,57%; 100,00%) i była zbliżona we wszystkich grupach wiekowych.

W podgrupie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy ogólna częstość występowania odpowiedzi płytkowej wyniosła 93,7% (n = 59) i była zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Wśród wszystkich pacjentów mediana (Q1; Q3) liczby miesięcy utrzymywania się odpowiedzi płytkowej wyniosła 30,0 miesięcy (13,0 miesiące; 43,0 miesiące), a mediana (Q1; Q3) czasu uczestnictwa w badaniu wyniosła 35,0 miesięcy (23,0 miesiące; 47,0 miesiące). Wśród wszystkich pacjentów mediana (Q1; Q3) odsetka procentowego miesięcy utrzymywania się odpowiedzi płytkowej wyniosła 93,33% (67,57%; 100,00%) i była zbliżona we wszystkich grupach wiekowych.

Łącznie u 31 pacjentów (47,7%) w trakcie badania jednocześnie stosowano terapię związaną z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w tym u 23 osób (35,4%) zastosowano leczenie ratunkowe, a u 5 pacjentów (7,7%) stosowano jednocześnie leczenie związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na początku badania. Częstość stosowania jednoczesnego leczenia związanego z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazała tendencję zniżkową wraz z przebiegiem badania: z 30,8% (tygodnie 1–12) do < 20,0% (tygodnie 13–240), a następnie do 0% w okresie od 240. tygodnia aż do zakończenia badania.

W podgrupie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy u 29 pacjentów (46,0%) w trakcie badania jednocześnie stosowano terapię związaną z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, w tym u 21 osób (33,3%) zastosowano leczenie ratunkowe, a u 5 pacjentów (7,9%) stosowano jednocześnie leczenie związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną na początku badania. Częstość stosowania jednoczesnego leczenia związanego z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wykazała tendencję zniżkową wraz z przebiegiem badania: z 31,7% (tygodnie 1–12) do < 20,0% (tygodnie 13–240), a następnie do 0% w okresie od 240. tygodnia aż do zakończenia badania.

Częstość stosowania leczenia ratunkowego wykazała tendencję zniżkową wraz z przebiegiem badania: z 24,6% (tygodnie 1–12) do < 13,0% (tygodnie 13–216), a następnie do 0% w okresie od 216. tygodnia aż do zakończenia badania. Podobną tendencję zniżkową w odniesieniu do stosowania leczenia ratunkowego zaobserwowano w podgrupie pacjentów z pierwotną

małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się od > 12 miesięcy: z 25,4% (tygodnie 1–12) do ≤ 13,1% (tygodnie 13–216), a następnie do 0% w okresie od 216. tygodnia aż do zakończenia badania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na farmakokinetykę romiplostymu wpływa eliminacja za pomocą komórek docelowych, która jest prawdopodobnie regulowana przez receptory trombopoetyny na płytkach krwi i innych komórkach linii trombopoetycznej, takich jak megakariocyty.

Wełnianie

Po podskórnym podaniu 3 do 15 mcg/kg mc. romiplostymu największe jego stężenie w surowicy pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną uzyskano po 7-50 godzinach (mediana 14 godzin). U tych pacjentów stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi było zróżnicowane i nie było powiązane z podaną dawką. Wydaje się, że stężenie romiplostymu w surowicy krwi jest odwrotnie proporcjonalne do liczby płytek krwi.

Dystrybucja

U zdrowych osób objętość dystrybucji romiplostymu po dożylnym podaniu romiplostymu zmniejszyła się nieliniowo z 122, 78,8, do 48,2 ml/kg mc. dla dożylnych dawek wynoszących odpowiednio 0,3, 1,0 oraz 10 mcg/kg mc. To nieliniowe zmniejszenie objętości dystrybucji jest zgodne z wiązaniem romiplostymu przez komórki docelowe (megakariocyty i płytki krwi), które może być wysyczone przy podaniu większych dawek.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji romiplostymu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mieścił się w przedziale od 1 do 34 dni (mediana 3,5 dnia).

Eliminacja romiplostymu z surowicy krwi częściowo zależy od receptora trombopoetyny na płytkach krwi. W konsekwencji w przypadku określonej dawki wysoka liczba płytek krwi u pacjentów wiąże się z małym stężeniem osoczym i odwrotnie. W innym badaniu klinicznym, obejmującym pierwotną małopłytkowość immunologiczną nie zaobserwowano kumulacji stężenia osocznego po podaniu 6 tygodniowych dawek romiplostymu (3 mcg/kg mc.).

Szczególne populacje

Nie badano farmakokinetyki romiplostymu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Stwierdzono, że na farmakokinetykę romiplostymu nie mają znaczącego wpływu klinicznego - wiek, masa ciała i płeć.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące romiplostymu uzyskano na podstawie danych 21 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z dwóch badań z udziałem dzieci i młodzieży. W badaniu S5 (195) dane dotyczące stężenia romiplostymu uzyskano od 17 pacjentów podczas stosowania dawek wynoszących od 1 do 10 mcg/kg mc. W badaniu S6 (340) obszerne dane dotyczące stężenia romiplostymu uzyskano od 4 pacjentów podczas stosowania dawek wynoszących 7 mcg/kg mc. u 2 pacjentów oraz 9 mcg/kg mc. u pozostałych 2 osób). Wartości stężenia romiplostymu w surowicy w populacji dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mieściły się w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w takim samym zakresie dawkowania. Podobnie jak w przypadku dorosłych osób z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, farmakokinetyka romiplostymu jest wysoce zmienna w populacji dzieci i młodzieży z tą chorobą, a dane farmakokinetyczne nie są wiarygodne ani przewidywalne. Jednak ze względu na

brak wystarczających danych nie można wyciągnąć istotnych wniosków dotyczących wpływu dawki i wieku na farmakokinetykę romiplostymu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek romiplostymu prowadzono u szczurów przez 4 tygodnie oraz u małp przez okres do 6 miesięcy. Ogólnie działania zaobserwowane w trakcie tych badań były związane z trombopoetycznym działaniem romiplostymu i były podobne niezależnie od czasu trwania badania. Odczyny w miejscu podawania wstrzyknięć były również związane z podawaniem romiplostymu. W przypadku wszystkich badanych dawek zaobserwowano zwłóknienie szpiku kostnego u szczurów. W badaniach tych nie stwierdzono zwłóknienia szpiku u zwierząt, które przebyły 4-tygodniowy okres rekonwalescencji po zakończeniu leczenia, co wskazuje na odwracalność.

W 1-miesięcznych badaniach toksykologicznych z udziałem szczurów i małp zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby erytrocytów, hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Stwierdzono również stymulujący wpływ na produkcję leukocytów, gdyż w niewielkim stopniu wzrosła liczba neutrofilii, limfocytów, monocytów i eozynofili we krwi obwodowej. W czasie długotrwałego badania na małpach stwierdzono brak wpływu na linie erytroidalną i leukocytarną, jeśli romiplostym podawany był przez 6 miesięcy, a dawkowanie zmniejszyło się z 3 razy na tydzień do raz na tydzień. Ponadto w kluczowych badaniach III fazy romiplostym nie wpływał na populację erytrocytów i leukocytów w porównaniu z osobnikami otrzymującymi placebo.

Ze względu na wytwarzanie neutralizujących przeciwciał działanie farmakodynamiczne romiplostymu u szczurów często zmniejszało się podczas wydłużonego okresu podawania leku. Badania toksykokinetyczne wykazały brak interakcji pomiędzy przeciwciałami a oznaczonymi stężeniami. Chociaż w badaniach na zwierzętach stosowano duże dawki, to ze względu na fakt, że gatunki zwierząt wykorzystywane w warunkach laboratoryjnych i ludzie mają różną wrażliwość na farmakodynamiczne działanie romiplostymu oraz działanie neutralizujące przeciwciał, nie można wiarygodnie oszacować marginesów bezpieczeństwa.

Karcynogeneza

Karcynogeny potencjał romiplostymu nie był badany. Dlatego też, ryzyko potencjalnego karcynogennego działania romiplostymu u ludzi pozostaje nieznanne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

We wszystkich badaniach rozwojowych wytwarzane były neutralizujące przeciwciała mogące hamować działanie romiplostymu. W badaniach rozwoju zarodkowo- płodowego u myszy i szczurów, jedynie u myszy stwierdzono zmniejszenie masy ciała matek. W przypadku myszy stwierdzono zwiększenie liczby poronień w okresie poimplantacyjnym. W badaniach rozwoju przedporodowego i poporodowego u szczurów stwierdzono wydłużenie okresu ciąży oraz niewielki wzrost śmiertelności okołoporodowej młodych. Wiadomo, że romiplostym przenika przez barierę łożyskową u szczurów i może być przekazywany przez matkę rozwijającemu się płodowi oraz stymulować produkcję płytek krwi w organizmie płodu. Po zastosowaniu romiplostymu nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sacharoza
L-histydyna
Kwas solny (do ustalenia pH)
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

5 lat.

Po rozpuszczeniu: wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie stosowania wynosi 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce (2°C – 8°C), jeśli produkt leczniczy jest chroniony przed światłem i przechowywany w oryginalnej fiolece.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy wykorzystać od razu. Jeśli produkt leczniczy nie jest wykorzystany od razu, wówczas za czas i warunki przechowywania do czasu użycia odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce (2°C – 8°C), przy zachowaniu ochrony przed światłem.

Po rozcieńczeniu: wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie stosowania wynosi 4 godziny w temperaturze 25°C zarówno podczas przechowywania rozcieńczonego produktu w strzykawce jednorazowego użytku, jak i podczas przechowywania w lodówce (2°C – 8°C) w oryginalnej fiolece.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy wykorzystać od razu. Jeśli produkt leczniczy nie jest wykorzystany od razu, wówczas za czas i warunki przechowywania do czasu użycia odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w temperaturze 25°C zarówno w przypadku strzykawek jednorazowego użytku, jak i w lodówce (2°C – 8°C) w przypadku oryginalnych fiolek, przy zachowaniu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez 30 dni, jeśli jest przechowywany w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka jednodawkowa (bezbarwne szkło Typu I) z korkiem (kautczuk chlorobutyłowy), kapsłem (aluminium) oraz zamknięciem typu flip-off (polipropylen). Fiolka zawierająca 125 mcg ma zamknięcie koloru beżowego, fiolka zawierająca 250 mcg – czerwonego, a fiolka zawierająca 500 mcg – niebieskiego.

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 4 fiołki z romiplostymem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie

Nplate jest jałowym, ale niezawierającym konserwantów produktem leczniczym i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate powinien być rozpuszczony zgodnie z zasadami jałowości.

Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nplate 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,44 ml jałowej wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,25 ml roztworu do podania. Każda fiołka zawiera nadmiar roztworu, tak aby podać 125 mcg romiplostymu (patrz: poniższa tabela z podaną zawartością fiołki).

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml roztworu do podania. Każda fiołka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 mcg romiplostymu (patrz: poniższa tabela z podaną zawartością fiołki).

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml roztworu do podania. Każda fiołka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 mcg romiplostymu (patrz: poniższa tabela z podaną zawartością fiołki).

Zawartość fiołki:

| Nplate fiołka jednorazowego użytku | Całkowita zawartość romiplostymu w fiołce | | Objętość jałowej wody do wstrzykiwań | | Dostarczana ilość produktu i objętość | Końcowe stężenie |
|------------------------------------|-------------------------------------------|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|------------------|
| 125 mcg | 230 mcg | + | 0,44 ml | = | 125 mcg w 0,25 ml | 500 mcg/ml |
| 250 mcg | 375 mcg | + | 0,72 ml | = | 250 mcg w 0,50 ml | 500 mcg/ml |
| 500 mcg | 625 mcg | + | 1,20 ml | = | 500 mcg w 1,00 ml | 500 mcg/ml |

Podczas rozpuszczania produktu leczniczego należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań. Do rozpuszczania produktu leczniczego nie powinno się używać roztworów chlorku sodu ani wody bakteriostatycznej.

Wodę do wstrzykiwań należy wprowadzić bezpośrednio do fiołki. Podczas rozpuszczania produktu leczniczego, można delikatnie przekręcać i obracać zawartością fiołki. Nie powinno się potrząsać ani mocno poruszać fiołką. Rozpuszczenie produktu Nplate trwa przeciętnie mniej niż 2 minuty. Przed podaniem roztworu należy go obejrzeć i sprawdzić, czy nie ma w nim zanieczyszczeń lub przebarwień. Rozpuszczony roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie powinien być podawany, jeśli stwierdzono w nim zanieczyszczenia i (lub) przebarwienia.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczenie (wymagane w przypadku gdy dawka obliczona dla indywidualnego pacjenta jest mniejsza niż 23 mcg)

Po wstępnym rozpuszczeniu romiplostymu z użyciem odpowiedniej objętości jałowej wody do wstrzykiwań w przypadku wszystkich wielkości fiolek uzyskuje się stężenie 500 mcg/ml. Jeśli dawka obliczona dla indywidualnego pacjenta jest mniejsza niż 23 mcg (patrz punkt 4.2), konieczne jest dodatkowe rozcieńczenie roztworu w celu uzyskania stężenia 125 mcg/ml z użyciem **niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań**, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki (patrz: tabela poniżej).

Zasady rozcieńczenia produktu leczniczego:

| Npłate fiolka jednorazowego użytku | Objętość niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, którą należy dodać do fiołki zawierającej rozpuszczony produkt leczniczy . | Stężenie po rozcieńczeniu |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 125 mcg | 1,38 ml | 125 mcg/ml |
| 250 mcg | 2,25 ml | 125 mcg/ml |
| 500 mcg | 3,75 ml | 125 mcg/ml |

Do rozcieńczenia produktu leczniczego można używać wyłącznie niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań. W celu rozcieńczenia nie należy stosować wodnego roztworu glukozy (5%) ani jałowej wody do wstrzykiwań. Nie przeprowadzono badań dla innych rozcieńczalników.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu rozpuszczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 lutego 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Styczeń 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nplate 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu.

Nplate 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 500 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 500 mcg romiplostymu.

Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sprężania płynu do wstrzykiwań).

Proszek jest koloru białego.

Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nplate jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych.

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawka początkowa

Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem dokładnej masy ciała pacjenta na początku leczenia.

Obliczenie dawki

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu: | Masa ciała* w kg x dawka w mcg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w mcg |
| Otrzymana objętość: | Dawka w mcg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}}$ = objętość do wstrzyknięcia w ml |
| Przykład: | Początkowa dawka romiplostymu dla pacjenta o masie ciała 75 kg wynosi 1 mcg/kg mc. Indywidualna dawka dla pacjenta = 75 kg x 1 mcg/kg mc. = 75 mcg Odpowiednia objętość roztworu Nplate, którą należy wstrzyknąć = 75 mcg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}}$ = 0,15 ml |
| *Przy obliczaniu dawki romiplostymu należy wziąć pod uwagę zawsze masę ciała pacjenta na początku leczenia. Późniejsze dostosowania dawki są dokonywane tylko na podstawie zmian w liczbie płytek krwi i polegają na zwiększeniu o 1 mcg/kg mc. (patrz tabela poniżej). | |

Dostosowanie dawki

Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 mcg/kg mc.

Dostosowanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad:

| Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /l) | Działanie |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 | Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. |
| > 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni | Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. |
| > 250 | Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10 ⁹ /l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc. |

Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 x 10⁹/l. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi przy których zmniejsza się dawkę (200 x 10⁹/l) lub przerywa leczenie (400 x 10⁹/l) według oceny lekarza.

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn (patrz punkt 4.4, Utrata odpowiedzi na romiplostym).

Przerwanie stosowania produktu leczniczego

Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku < 65 oraz ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1). Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność romiplostymu 250 mcg lub 500 mcg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, stosowanego również do samodzielnego podawania u spełniających odpowiednie kryteria dorosłych pacjentów, nie zostały określone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Samodzielne podawanie romiplostymu w grupie dzieci i młodzieży jest niedozwolone. Dane na ten temat nie są dostępne. Dla dzieci i młodzieży bardziej odpowiednie do podania mogą być inne postaci farmaceutyczne i moce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny (TPO) (patrz punkt 4.4).

Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate u tych pacjentów.

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Po rekonstytucji proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji jej w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Pacjenci, u których stała liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymuje się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki, mogą, pod kontrolą lekarza prowadzącego, samodzielnie podawać sobie roztwór do wstrzykiwań Nplate. Pacjenci zakwalifikowani do samodzielnego podawania produktu Nplate, powinni zostać przeszkoleni w zakresie tej techniki.

Po pierwszych 4 tygodniach samodzielnego wstrzykiwania leku, sposób rekonstytucji i podawania produktu Nplate przez pacjenta powinien zostać jeszcze raz skontrolowany. Tylko pacjenci, którzy umieją właściwie rozpuszczać i wstrzykiwać samodzielnie Nplate będą mogli kontynuować ten sposób podawania.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na białka pochodzące z *E. coli*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwplatek, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W celu uzyskania informacji odnośnie obserwowanego zwiększenia ilości włókien retykulinowych w badaniach klinicznych z romiplostymem, patrz punkt 4.8.

W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe

Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku

romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym.

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2).

Błędy medyczne

U pacjentów otrzymujących Nplate zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate należy kontrolować liczbę płytek krwi (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.9).

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS)

Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością.

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML).

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku.

Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych.

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym

immunogenności (patrz punkt 4.8) oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym (powyżej).

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od statusu wykonania splenektomii, jednakże stany te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Potencjalne interakcje romiplostymu z innymi podawanymi produktami leczniczymi spowodowane wiązaniami z białkami pozostają nieznane.

Produkty lecznicze stosowane w badaniach klinicznych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z romiplostymem obejmowały: kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny (IVIg) oraz immunoglobuliny anty-D. W trakcie leczenia romiplostymem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy kontrolować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do jej wykroczenia poza zalecany zakres wartości (patrz punkt 4.2).

W trakcie leczenia skojarzonego z romiplostymem można zmniejszyć lub przerwać stosowanie kortykosteroidów, danazolu oraz azatiopryny (patrz punkt 5.1). Aby uniknąć zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej zalecanej normy, ich liczba powinna być kontrolowana podczas zmniejszania dawek lub po zaprzestaniu podawania innych leków stosowanych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania romiplostymu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że romiplostym przechodził przez łożysko oraz zwiększał liczbę płytek krwi w krwi płodowej. W badaniach na zwierzętach występowały również poimplantacyjna utrata płodu oraz niewielki wzrost śmiertelności okołoporodowej młodych (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania romiplostymu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy romiplostym i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią lub przerwać (wstrzymać) podawanie romiplostymu należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nplate wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów MedDRA oraz grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenie górnych dróg oddechowych | Zapalenie żołądka i jelit | Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość* Niedokrwistość | Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość** | Obrzęk naczynioruchowy | |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Zmniejszony apetyt Odwodnienie Dna |
| Zaburzenia psychiczne | | Bezsenna | Depresja Nieprawidłowe marzenia sennego |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Zawroty głowy Migrena Parestezje | Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej |
| Zaburzenia oka | | | Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepoty Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | Zawroty głowy |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie serca | Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca) | Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zapalenie żył Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych Zakrzepica Erytromelalgia |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Zatorowość płucna* | Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia żołądka i jelit | | Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność | Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Świąd Wybroczyny Wysypka | Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbączka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości | Sztywność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Obecność białka w moczu |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Krwawienie z pochwy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania | Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|-------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badania diagnostyczne | | | Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | Słuczenie | |

* patrz punkt 4.4.

** Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Ponadto działania przedstawione poniżej zostały uznane za związane z leczeniem romiplostymem.

Trombocytoza

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 3 przypadki trombocytozy, n = 271. U żadnego z 3 pacjentów nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi.

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania produktu leczniczego

Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych zaraportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, n = 271 (patrz punkt 4.4).

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS)

W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie romiplostymem, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (AML) i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku (patrz punkt 4.4). Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

W badaniach klinicznych u 4 spośród 271 pacjentów przerwano podawanie romiplostymu z powodu złożeń retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych pacjentów wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną badano przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi.

U 5,8% oraz 3,9% pacjentów stwierdzono powstawanie przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie, natomiast jedynie u 2 pacjentów (0,4%) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną (TPO). Po 4 miesiącach od zakończenia podawania produktu leczniczego u obu tych pacjentów uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko romiplostymowi. Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie wynosiła odpowiednio 8,0% i 5,4%.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał neutralizujących należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego (patrz punkt 6 Ulotki dla pacjenta) w celu uzyskania informacji dotyczących testów do oznaczania przeciwciał.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u szczurów po podaniu pojedynczej dawki 1000 mcg/kg mc. ani też u małp po wielokrotnym podaniu romiplostymu w dawce 500 mcg/kg mc. (po podaniu dawek odpowiednio 100 lub 50 razy większych niż maksymalna kliniczna dawka wynosząca 10 mcg/kg mc.).

W przypadku przedawkowania liczba płytek krwi może zwiększyć się nadmiernie i spowodować powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe. Jeśli liczba płytek krwi zwiększy się nadmiernie, należy przerwać stosowanie produktu Nplate i kontrolować liczbę płytek krwi. Należy wznowić leczenie produktem Nplate zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki hemostatyczne; kod ATC: B02BX04

Mechanizm działania

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym (przeciwciałem peptydowym) złożonym z peptydu przyłączonego do fragmentu Fc, które sygnalizuje i aktywuje za pomocą receptora trombopoetyny (znanego również jako cMpl) wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Częsteczką przeciwciała składa się z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1, której jednołańcuchowe podjednostki przyłączone są za pomocą wiązania kowalencyjnego do końca C łańcucha peptydowego, zawierającego 2 domeny wiążące receptory trombopoetyny.

Sekwencja aminokwasowa romiplostymu nie jest homologiczna z sekwencją endogennej trombopoetyny. W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania romiplostymu były oceniane przez okres do trzech lat ciągłego leczenia. W badaniach klinicznych leczenie za pomocą romiplostymu powodowało uzależnione od dawki zwiększenie liczby płytek krwi. Czas do osiągnięcia maksymalnego działania, jeżeli chodzi o liczbę płytek krwi, wynosi w przybliżeniu 10-14 dni i jest niezależny od dawki. Po podskórnym podaniu pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną pojedynczej dawki romiplostymu w zakresie 1 do 10 mcg/kg mc., największa liczba płytek krwi w okresie 2 do 3 tygodni była 1,3 do 14,9 razy większa niż początkowa liczba płytek krwi, a reakcja wśród pacjentów była zmienna. Liczba płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy otrzymali 6 tygodniowych dawek romiplostymu w wysokości 1 do 3 mcg/kg mc. znajdowała się u większości pacjentów w przedziale 50 do 450 x 10⁹/l. Spośród 271 pacjentów, którzy otrzymywali romiplostym w ramach badań klinicznych obejmujących pierwotną małopłytkowość immunologiczną, 55 (20%) było w wieku 65 lat lub starszych, a 27 (10%) było w wieku 75 lub powyżej. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności stosowania produktu pomiędzy pacjentami starszymi i młodszymi.

Wyniki kluczowych badań kontrolowanych placebo

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania romiplostymu zostało ocenione w dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej placebo, obejmujących dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy przed włączeniem do badania zakończyli co najmniej jedno leczenie, i którzy są reprezentatywni dla całego zakresu pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

W badaniu S1 (212) ocenie poddano pacjentów z zachowaną śledzioną, u których nie wystąpiła wystarczająca reakcja lub, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 2 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania pacjenci przeszli średnio 3 (między 1 a 7) terapie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Wcześniejsze terapie obejmowały kortykosteroidy (90% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (76%), rytuksymab (29%), terapie cytotoksyczne (21%), danazol (11%) oraz azatioprynę (5%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła 19 x 10⁹/l.

W badaniu S2 (105) oceną objęto pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których w dalszym ciągu utrzymywała się małopłytkowość. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 8 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania, oprócz splenektomii, pacjenci przeszli średnio 6 terapii (między 3 a 10) związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wcześniejsze leczenie obejmowało kortykosteroidy (98% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (97%), rytuksymab (71%), danazol (37%), terapie cytotoksyczne (68%) oraz azatioprynę (24%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła 14 x 10⁹/l.

Obydwa badania zostały zaplanowane w podobny sposób. Pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do dwóch ramion, gdzie w jednym ramieniu otrzymali początkową dawkę romiplostymu w wysokości 1 mcg/kg mc., a w drugim placebo. Pacjenci otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie podskórne raz w tygodniu przez okres 24 tygodni. Dawki zostały dostosowane, aby utrzymać liczbę płytek krwi (50 do 200 x 10⁹/l). W obydwu badaniach skuteczność określano na podstawie zwiększenia odsetka pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź płytkową. Średnia przeciętna tygodniowa dawka u pacjentów, którzy przeszli splenektomię wynosiła 3 mcg/kg mc., a u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła 2 mcg/kg mc.

W obu badaniach trwałą odpowiedź płytkową uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej romiplostym niż w grupie placebo. Po 4 pierwszych tygodniach badania romiplostym utrzymywał liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 50 \times 10^9/l$ u 50% do 70% pacjentów w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia w badaniach kontrolowanych placebo. W grupie placebo 0% do 7% pacjentów było w stanie uzyskać odpowiedź płytkową w ciągu 6 miesięcy leczenia. Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych kryteriów oceny skuteczności.

Zestawienie najważniejszych wyników skuteczności z badań kontrolowanych placebo

| | Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii | | Badanie 2 pacjenci po splenektomii | | Badania 1 i 2 łącznie | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | romiplostym (n = 41) | placebo (n = 21) | romiplostym (n = 42) | placebo (n = 21) | romiplostym (n = 83) | placebo (n = 42) |
| Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową^a | 25 (61%) | 1 (5%) | 16 (38%) | 0 (0%) | 41 (50%) | 1 (2%) |
| (95% przedział ufności) | (45%, 76%) | (0%, 24%) | (24%, 54%) | (0%, 16%) | (38%, 61%) | (0%, 13%) |
| wartość p | < 0,0001 | | 0,0013 | | < 0,0001 | |
| Liczba (%) pacjentów z ogólną odpowiedzią płytkową^b | 36 (88%) | 3 (14%) | 33 (79%) | 0 (0%) | 69 (83%) | 3 (7%) |
| (95% przedział ufności) | (74%, 96%) | (3%, 36%) | (63%, 90%) | (0%, 16%) | (73%, 91%) | (2%, 20%) |
| wartość p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Średnia liczba tygodni z odpowiedzią płytkową^c | 15 | 1 | 12 | 0 | 14 | 1 |
| (odchylenie standardowe = SD) | 3,5 | 7,5 | 7,9 | 0,5 | 7,8 | 2,5 |
| wartość p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Liczba (%) pacjentów wymagających doraźnego leczenia ratunkowego^d | 8 (20%) | 13 (62%) | 11 (26%) | 12 (57%) | 19 (23%) | 25 (60%) |
| (95% przedział ufności) | (9%, 35%) | (38%, 82%) | (14%, 42%) | (34%, 78%) | (14%, 33%) | (43%, 74%) |
| wartość p | 0,001 | | 0,0175 | | < 0,0001 | |
| Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią i stałą dawką^e | 21 (51%) | 0 (0%) | 13 (31%) | 0 (0%) | 34 (41%) | 0 (0%) |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|----------|
| (95% przedział ufności) | (35%, 67%) | (0%, 16%) | (18%, 47%) | (0%, 16%) | (30%, 52%) | (0%, 8%) |
| wartość p | 0,0001 | | 0,0046 | | < 0,0001 | |
| <p>^a Trwała odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako liczba płytek krwi w oznaczeniu cotygodniowym wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w 6 lub więcej oznaczeniach wykonanych w tygodniach badania 18.-25., przy jednoczesnym braku doraźnego leczenia ratunkowego przez cały okres leczenia.</p> <p>^b Ogólna odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako uzyskanie trwałej lub przemijającej odpowiedzi. Przemijająca odpowiedź płytkowa została określona jako liczba płytek krwi w oznaczeniu cotygodniowym wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w 4 lub więcej oznaczeniach wykonanych podczas tygodni badania 2.-25., jednak bez wystąpienia trwałej odpowiedzi płytkowej. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego w ramach doraźnego leczenia ratunkowego.</p> <p>^c Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową została zdefiniowana jako liczba tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2.-25. tygodniu badania. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakiegokolwiek produktów leczniczych w ramach doraźnego leczenia ratunkowego.</p> <p>^d Doraźne leczenie ratunkowe zostało określone jako jakiegokolwiek leczenie podawane w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Pacjenci wymagający leczenia produktami leczniczymi stosowanymi jako doraźne leczenie ratunkowe nie zostali uwzględnieni w grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową. Dozwolone w badaniu doraźne leczenie ratunkowe obejmuje dożylną immunoglobulinę, przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, immunoglobulinę anty-D oraz kortykosteroidy.</p> <p>^e Stała dawka została zdefiniowana jako dawka utrzymywana w granicach ± 1 mcg/kg mc. w trakcie ostatnich 8 tygodni leczenia.</p> | | | | | | |

Wyniki badań dotyczących porównania z leczeniem standardowym (ang. standard of care, SOC) u pacjentów niepoddanych splenektomii

Badanie S3 (131) było 52-tygodniowym, otwartym, randomizowanym badaniem, prowadzonym z udziałem pacjentów otrzymujących romiplostym lub leczenie standardowe. W badaniu tym oceniono pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, niepoddanych splenektomii. Romiplostym w podskórnym wstrzyknięciu podawano 157 pacjentom raz na tydzień począwszy od dawki 3 mcg/kg mc., którą w trakcie badania modyfikowano od 1 do 10 mcg/kg mc. w celu uzyskania liczby płytek krwi w zakresie od 50 do $200 \times 10^9/l$. Leczenie standardowe zgodnie z praktyką obowiązującą w ośrodku lub wytycznymi terapeutycznymi otrzymało 77 pacjentów.

Ogólna częstość zastosowania splenektomii wyniosła 8,9% (14 ze 157 pacjentów) w grupie przyjmującej romiplostym w porównaniu z 36,4% (28 z 77 pacjentów) w grupie otrzymującej leczenie standardowe, przy ilorazie szans (romiplostym vs. SOC) wynoszącym 0,17 (CI 95%: 0,08; 0,35).

Ogólna częstość występowania niepowodzenia leczenia wyniosła 11,5% (18 ze 157 pacjentów) w grupie przyjmującej romiplostym w porównaniu z 29,9% (23 z 77 pacjentów) w grupie otrzymującej leczenie standardowe, przy ilorazie szans (romiplostym vs. SOC) wynoszącym 0,31 (CI 95%: 0,15; 0,61).

Spośród 157 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej romiplostym trzy osoby nie otrzymały romiplostymu. Wśród 154 pacjentów, którzy otrzymali romiplostym, całkowita średnia ekspozycja na romiplostym wyniosła 52,0 tygodnie i mieściła się w zakresie od 2 do 53 tygodni. Najczęściej stosowana dawka tygodniowa wynosiła od 3 do 5 mcg/kg mc. (odpowiednio 25.-75. centyl; mediana 3 mcg/kg mc.).

Spośród 77 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej leczenie standardowe dwie osoby nie otrzymały żadnego leczenia standardowego. Wśród 75 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia standardowego, całkowita średnia ekspozycja na leczenie standardowe wyniosła 51 tygodni i mieściła się w zakresie od 0,4 do 52 tygodni.

Zmniejszenie liczby dozwolonych towarzyszących terapii w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

W obu badaniach kontrolowanych placebo i prowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby pacjenci, którzy już otrzymywali leczenie zachowawcze przeciw pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w stałym schemacie dawkowania mogli kontynuować to leczenie przez cały okres badania [kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna]. Dwudziestu jeden pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i 18 pacjentów po splenektomii otrzymało na początku badania leczenie zachowawcze związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (głównie kortykosteroidy). U wszystkich (100%) pacjentów, którzy przeszli splenektomię i którzy otrzymywali romiplostym dawkę można było zmniejszyć o ponad 25%, bądź też przerwać towarzyszące leczenie zachowawcze związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przed zakończeniem okresu leczenia, w porównaniu z 17% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U 73% pacjentów, którzy nie przeszli splenektomii i którzy otrzymywali romiplostym, dawkę można było zmniejszyć o ponad 25% lub przerwać towarzyszące terapię zachowawcze związane z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przed zakończeniem okresu leczenia, w porównaniu z 50% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.5).

Epizody krwawienia

W całym programie klinicznym związanym z pierwotną małopłytkowością immunologiczną zaobserwowano odwrotną proporcję pomiędzy epizodami krwawienia oraz liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3 . stopień) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 30 \times 10^9/l$. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2 . stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 50 \times 10^9/l$. Pomiedzy pacjentami leczonymi produktem Nplate a przyjmującymi placebo nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej liczbie krwawień.

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo u 9 pacjentów zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki (5 pacjentów [6,0%] przyjmujących romiplostym, 4 [9,8%] – placebo; iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Zdarzenia w postaci krwawień o stopniu nasilenia 2 lub więcej zgłosiło 15% pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 34% pacjentów otrzymujących placebo (iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Nplate w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (idiopatycznej) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na farmakokinetykę romiplostymu wpływa eliminacja za pomocą komórek docelowych, która jest prawdopodobnie regulowana przez receptory trombopoetyny na płytkach krwi i innych komórkach linii trombopoetycznej, takich jak megakariocyty.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu 3 do 15 mcg/kg mc. romiplostymu największe jego stężenie w surowicy pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną uzyskano po 7-50 godzinach (mediana 14 godzin). U tych pacjentów stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi było zróżnicowane i nie było powiązane z podaną dawką. Wydaje się, że stężenie romiplostymu w surowicy krwi jest odwrotnie proporcjonalne do liczby płytek krwi.

Dystrybucja

U zdrowych osób objętość dystrybucji romiplostymu po dożylnym podaniu romiplostymu zmniejszyła się nieliniowo z 122, 78,8, do 48,2 ml/kg mc. dla dożylnych dawek wynoszących odpowiednio 0,3,

1,0 oraz 10 mcg/kg mc. To nieliniowe zmniejszenie objętości dystrybucji jest zgodne z wiązaniem romiplostymu przez komórki docelowe (megakariocyty i płytki krwi), które może być wysyczone przy podaniu większych dawek.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji romiplostymu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mieścił się w przedziale od 1 do 34 dni (mediana 3,5 dnia). Eliminacja romiplostymu z surowicy krwi częściowo zależy od receptora trombopoetyny na płytkach krwi. W konsekwencji w przypadku określonej dawki wysoka liczba płytek krwi u pacjentów wiąże się z małym stężeniem osoczym i odwrotnie. W innym badaniu klinicznym, obejmującym pierwotną małopłytkowość immunologiczną nie zaobserwowano kumulacji stężenia osocznego po podaniu 6 tygodniowych dawek romiplostymu (3 mcg/kg mc.).

Szczególne populacje

Nie badano farmakokinetyki romiplostymu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Stwierdzono, że na farmakokinetykę romiplostymu nie mają znaczącego wpływu klinicznego - wiek, masa ciała i płeć.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek romiplostymu prowadzono u szczurów przez 4 tygodnie oraz u małp przez okres do 6 miesięcy. Ogólnie działania zaobserwowane w trakcie tych badań były związane z trombopoetycznym działaniem romiplostymu i były podobne niezależnie od czasu trwania badania. Odczyny w miejscu podawania wstrzyknięć były również związane z podawaniem romiplostymu. W przypadku wszystkich badanych dawek zaobserwowano zwłóknienie szpiku kostnego u szczurów. W badaniach tych nie stwierdzono zwłóknienia szpiku u zwierząt, które przeżyły 4-tygodniowy okres rekonwalescencji po zakończeniu leczenia, co wskazuje na odwracalność.

W 1-miesięcznych badaniach toksykologicznych z udziałem szczurów i małp zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby erytrocytów, hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Stwierdzono również stymulujący wpływ na produkcję leukocytów, gdyż w niewielkim stopniu wzrosła liczba neutrofilii, limfocytów, monocytów i eozynofili we krwi obwodowej. W czasie długotrwałego badania na małpach stwierdzono brak wpływu na linie erytroidalną i leukocytarną, jeśli romiplostym podawany był przez 6 miesięcy, a dawkowanie zmniejszyło się z 3 razy na tydzień do raz na tydzień. Ponadto w kluczowych badaniach III fazy romiplostym nie wpływał na populację erytrocytów i leukocytów w porównaniu z osobnikami otrzymującymi placebo.

Ze względu na wytwarzanie neutralizujących przeciwciał działanie farmakodynamiczne romiplostymu u szczurów często zmniejszało się podczas wydłużonego okresu podawania leku. Badania toksykokinetyczne wykazały brak interakcji pomiędzy przeciwciałami a oznaczonymi stężeniami. Choć w badaniach na zwierzętach stosowano duże dawki, to ze względu na fakt, że gatunki zwierząt wykorzystywane w warunkach laboratoryjnych i ludzie mają różną wrażliwość na farmakodynamiczne działanie romiplostymu oraz działanie neutralizujące przeciwciał, nie można wiarygodnie oszacować marginesów bezpieczeństwa.

Karcynogeneza

Karcynogenność potencjału romiplostymu nie był badany. Dlatego też, ryzyko potencjalnego karcynogennego działania romiplostymu u ludzi pozostaje nieznanne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

We wszystkich badaniach rozwojowych wytwarzane były neutralizujące przeciwciała mogące hamować działanie romiplostymu. W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego u myszy i szczurów,

jedynie u myszy stwierdzono zmniejszenie masy ciała matek. W przypadku myszy stwierdzono zwiększenie liczby poronień w okresie poimplantacyjnym. W badaniach rozwoju przedporodowego i poporodowego u szczurów stwierdzono wydłużenie okresu ciąży oraz niewielki wzrost śmiertelności okołoporodowej młodych. Wiadomo, że romiplostym przenika przez barierę łożyskową u szczurów i może być przekazywany przez matkę rozwijającemu się płodowi oraz stymulować produkcję płytek krwi w organizmie płodu. Po zastosowaniu romiplostymu nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sacharoza
L-histydyna
Kwas solny (do ustalenia pH)
Polisorbat 20

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozpuszczeniu: wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie stosowania wynosi 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce (2°C – 8°C), jeśli produkt leczniczy jest chroniony przed światłem i przechowywany w oryginalnej fiolece.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy wykorzystać od razu. Jeśli produkt leczniczy nie jest wykorzystany od razu, wówczas za czas i warunki przechowywania do czasu użycia odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce (2°C – 8°C), przy zachowaniu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez 30 dni, jeśli jest przechowywany w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek:

Fiolka 5 ml, jednodawkowa (bezbarwne szkło Typu I) z korkiem (kauczuk chlorobutylowy), kapslem (aluminium) oraz zamknięciem typu flip-off (polipropylen).

Rozpuszczalnik:

Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Ampułka-strzykawka (bezbarwne szkło Typu I z gumowym zamknięciem z bromobutyłu) zawierająca 0,72 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia.

Nplate 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Ampułka-strzykawka (bezbarwne szkło Typu I z gumowym zamknięciem z bromobutyłu) zawierająca 1,2 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia.

Wielkość opakowania:

Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Nplate jest dostarczany w opakowaniu z 1 zestawem lub w wielopaku zawierającym 4 zestawy. Każde opakowanie zawiera:

- 1 fiolkę z 250 mikrogramami romiplostymu.
- 1 ampułko-strzykawkę zawierającą 0,72 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia.
- 1 tłok do ampułko-strzykawki.
- 1 jałowy łącznik fiolki.
- 1 jałową 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer.
- 1 jałową bezpieczną igłę.
- 4 gaziki nasączone alkoholem.

Nplate 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Nplate jest dostarczany w opakowaniu z 1 zestawem lub w wielopaku zawierającym 4 zestawy. Każde opakowanie zawiera:

- 1 fiolkę z 500 mikrogramami romiplostymu.
- 1 ampułko-strzykawkę zawierającą 1,2 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia.
- 1 tłok do ampułko-strzykawki.
- 1 jałowy łącznik fiolki.
- 1 jałową 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer.
- 1 jałową bezpieczną igłę.
- 4 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nplate jest jałowym, ale niezawierającym konserwantów produktem leczniczym i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate powinien być rekonstruowany zgodnie z zasadami jałowości.

Nplate 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml roztworu do podania. Każda fiołka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 mcg romiplostymu (patrz: poniższa tabela z podaną zawartością fiolki).

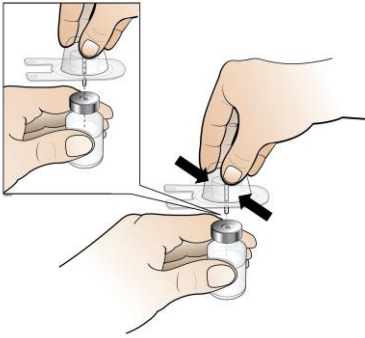

Nplate 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

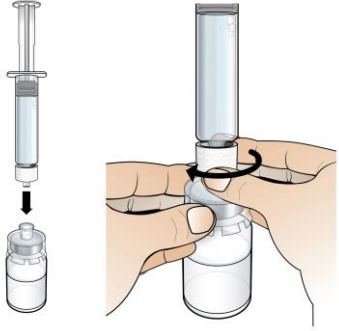

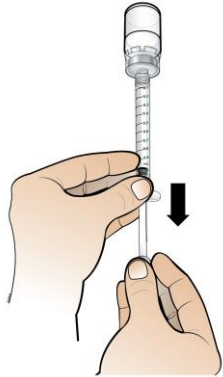
Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml roztworu do podania. Każda fiołka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 mcg romiplostymu (patrz: poniższa tabela z podaną zawartością fiolki).

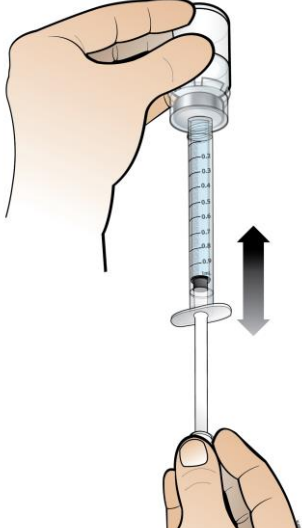
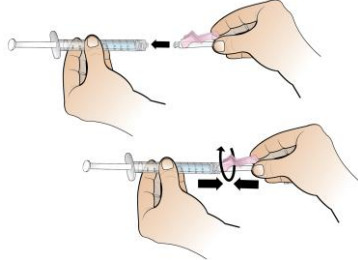
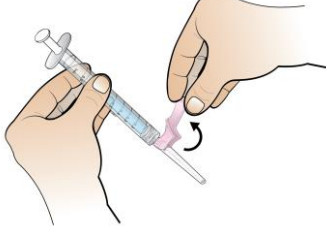
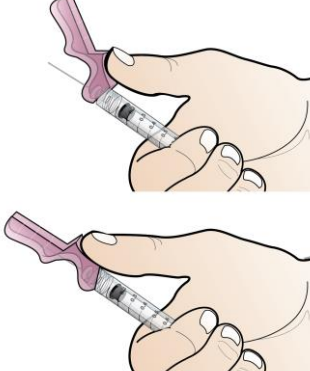
Zawartość fiołki:

| Nplata fiołka jednorazowego użytku | Całkowita zawartość romiplostymu w fiołce | | Objętość jałowej wody do wstrzykiwań | | Dostarczana ilość produktu i objętość | Końcowe stężenie |
|------------------------------------|-------------------------------------------|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|------------------|
| 250 mcg | 375 mcg | + | 0,72 ml | = | 250 mcg w 0,50 ml | 500 mcg/ml |
| 500 mcg | 625 mcg | + | 1,20 ml | = | 500 mcg w 1,00 ml | 500 mcg/ml |

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać od razu. Jeśli produkt nie jest wykorzystany od razu, wówczas za czas i warunki przechowywania do czasu użycia odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny zarówno w temperaturze 25°C, jak i w lodówce (2°C – 8°C), przy zachowaniu ochrony przed światłem.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Usunąć plastikowe zamknięcie z fiołki zawierającej Nplata w postaci proszku i za pomocą jałowego gazika dostarczonego w zestawie przetrzeć korek fiołki. | |
| 2. Umieścić łącznik w fiołce zawierającej Nplata poprzez oderwanie tylnego papierowego fragmentu łącznika, pozostawiając jednocześnie łącznik w opakowaniu. Trzymając fiołkę na stole , wciskać łącznik w centralny punkt fiołki aż zostanie on pewnie umocowany. Uwaga: Aby uniknąć zanieczyszczenia produktu, nie dotykać iglicy łącznika fiołki i końcówki typu Luer. |  |
| 3. Sprzątnąć i wyrzucić opakowanie po łączniku fiołki. | |
| 4. Połączyć tłok z ampulko-strzykawką zawierającą wodę do wstrzykiwań, wkręcając go w zamknięcie strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do momentu wycucia nieznacznego oporu. | |
| 5. Trzymając ampulko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań w jednej dłoni, drugą dłonią odgiąć w dół końcówkę białego, plastikowego zamknięcia. Uszczelka białego, plastikowego zamknięcia złamie się. Kiedy uszczelka zostanie odłamana, zdjęć zamknięcie oddzielając szarą, gumową nasadkę od przezroczystej, plastikowej końcówki na strzykawce. |  |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6. Trzymając fiolkę na stole, przyłączyć ampulko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań do łącznika fiołki: przytrzymując jedną dłonią zewnętrzną krawędź łącznika fiołki, obracać drugą dłonią końcówką strzykawki w łączniku fiołki zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do wycucia nieznacznego oporu.</p> |  |
| <p>7. Wolno i delikatnie wstrzyknąć wodę do fiołki z proszkiem. Woda powinna powoli spływać na proszek. DELIKATNIE obracać fiołką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku i powstania przezroczystego, bezbarwnego płynu.</p> <p><u>Nie potrząsać fiołką.</u></p> <p>Uwaga: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać od razu po rozpuszczeniu. Jeśli produkt nie jest wykorzystany od razu, strzykawka powinna pozostać w łączniku fiołki w celu zachowania mikrobiologicznej czystości.</p> |  <p>Uwaga: Całkowite rozpuszczenie proszku może trwać do 2 minut.</p> |
| <p>Przed wykonaniem dalszych czynności:</p> <p>Sporządzony roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie ma w nim zanieczyszczeń lub przebarwień. Sporządzony roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i nie powinien zostać podany, jeśli znajdują się w nim zanieczyszczenia i (lub) przebarwienia.</p> <p>Przed wyjęciem strzykawki upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu.</p> | |
| <p>8. Wyjąć pustą ampulko-strzykawkę z łącznika fiołki.</p> | |
| <p>9. Wyjąć z opakowania 1 ml strzykawkę, która posłuży do podania produktu leczniczego. Przyłączyć 1 ml strzykawkę do łącznika fiołki zawierającej <u>rozpuszczony roztwór</u>, obracając strzykawkę w łączniku fiołki do momentu wycucia nieznacznego oporu.</p> | |
| <p>10. Obrócić zestaw strzykawka-fiołka tak, aby fiołka z rozpuszczonym produktem znalazła się nad strzykawką. Pobrać cały roztwór z rozpuszczonym produktem leczniczym do strzykawki służącej do podania produktu.</p> <p>Upewnić się, że tłok pozostaje w ampulko-strzykawce.</p> |  |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>11. Upewnić się, że właściwa objętość roztworu, zgodna z dawką dla pacjenta, znajduje się w strzykawce poprzez wstrzyknięcie nadmiaru roztworu z powrotem do fiolki.</p> <p>Uwaga: Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza tak, aby mieć pewność, że w strzykawce znajduje się dokładna ilość roztworu.</p> |  |
| <p>12. Odkręcić strzykawkę służącą do podania produktu od łącznika fiolki.</p> <p>Połączyć bezpieczną igłę z napełnioną strzykawką służącą do podania leku, wkręcając igłę w końcówkę strzykawki typu Luer zgodnie z ruchem wskazówek zegara.</p> |  |
| <p>13. Przygotować miejsce wstrzyknięcia, przecierając je gazikiem nasączonym alkoholem. Odciągnąć różowe zabezpieczenie ochronne igły w stronę strzykawki i w kierunku od igły.</p> <p>Usunąć przezroczystą osłonkę z przygotowanej igły trzymając strzykawkę w jednej dłoni i ostrożnie, bez odciągania w bok, zdejmować osłonkę drugą dłonią.</p> |  |
| <p>14. Wykonać wstrzyknięcie podskórne zgodnie z lokalnymi procedurami i zasadami aseptyki.</p> | |
| <p>15. Po wstrzyknięciu uruchomić różowe zabezpieczenie ochronne igły, popychając je do przodu tą samą dłonią, aż do usłyszenia i (lub) poczucia kliknięcia i zamknięcia.</p> |  |
| <p>16. Natychmiast umieścić strzykawkę i igłę w odpowiednim Pojemniku na Przedmioty Ostre.</p> | |

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 lutego 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Styczeń 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.