PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok
Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok
Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 125 µg romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,25 ml připraveného roztoku 125 µg (500 µg/ml) romiplostimu. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 125 µg romiplostimu.

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 µg romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 µg (500 µg/ml) romiplostimu. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 250 µg romoplostimu.

Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 µg romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 µg (500 µg/ml) romiplostimu. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 500 µg romiplostimu.

Romiplostim produkují bakterie *Escherichia coli* (*E. coli*) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí pacienti:

Nplate je určen k léčbě dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopenií (ITP), kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) (viz body 4.2 a 5.1).

Pediatričtí pacienti:

Nplate je indikován k léčbě chronické formy primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pediatrických pacientů ve věku od jednoho roku a starších, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.

Dávkování

Přípravek Nplate se podává jednou týdně ve formě subkutánní injekce.

Úvodní dávka

Úvodní dávka romiplostimu je 1 µg/kg aktuální tělesné hmotnosti.

Výpočet dávky

Objem podávaného romiplostimu se vypočítá na základě tělesné hmotnosti, požadované dávky a koncentrace přípravku.

Tabulka 1. Pokyny pro výpočet dávky a objemu romiplostimu pro podání jednotlivým pacientům

Individuální dávka pacienta (µg)	Individuální dávka pacienta (µg) = hmotnost (kg) x dávka v µg/kg Pro výpočet úvodní dávky při zahájení léčby má být vždy použita skutečná tělesná hmotnost. • U dospělých jsou další úpravy dávky založeny pouze na změnách počtu krevních destiček. • U pediatrických pacientů jsou další úpravy dávky založeny na změnách počtu krevních destiček a **změnách tělesné hmotnosti**. Přehodnocení tělesné hmotnosti se doporučuje každých 12 týdnů.
Individuální dávka pacienta ≥23 µg	Rekonstituujte lyofilizovaný přípravek, jak je popsáno v bodě 6.6. Výsledná koncentrace je 500 µg/ml. Objem k podání (ml) = individuální dávka pacienta (µg) / 500 µg/ml (zaokrouhlený objem na nejbližší setinu ml)
Individuální dávka pacienta <23 µg	K zajištění správného dávkování je nutné ředění. Rekonstituujte lyofilizovaný přípravek a poté ho zřeďte dle popisu v bodě 6.6. Výsledná koncentrace je 125 µg/ml. Objem k podání (ml) = individuální dávka pacienta (µg) / 125 µg/ml (zaokrouhlený objem na nejbližší setinu ml)
Příklad	10kg pacient má úvodní dávku romiplostimu 1 µg/kg. Individuální dávka pacienta (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Protože dávka je <23 µg, je třeba ředění k zajištění správného dávkování. Rozpusťte lyofylizovaný přípravek a pak ho rozřeďte, jak je popsáno v bodě 6.6. Výsledná koncentrace je 125 µg/ml. Objem k podání (ml) = 10 µg / 125 µg/ml = 0,08 ml

Úpravy dávky

Na počátku léčby se vychází při výpočtu dávky z aktuální tělesné hmotnosti pacienta. Dávka romiplostimu, podávaná jednou týdně, se zvyšuje postupně vždy o 1 µg/kg, dokud počet krevních destiček pacienta nebude ≥50 x 10^9/l. Počet krevních destiček má být vyšetřován každý týden až do dosažení stabilního počtu (≥50 x 10^9/l po dobu minimálně 4 týdnů bez úpravy dávky). Počet krevních

destiček se pak má kontrolovat jednou za měsíc a odpovídající úprava dávky se má provádět podle tabulky pro úpravu dávky (tabulka 2), aby byl počet destiček udržen v doporučeném rozmezí. Viz tabulka 2 níže pro úpravu a monitorování dávky. Nemá být překročena maximální týdenní dávka 10 µg/kg.

Tabulka 2. Pokyny pro úpravu dávky podle počtu krevních destiček

Počet krevních destiček (x 10^9/l)	**Úprava**
<50	Zvyšte týdenní dávku (podávanou jednou týdně) o 1 µg/kg
>150 během dvou po sobě následujících týdnů	Snižte týdenní dávku (podávanou jednou týdně) o 1 µg/kg
>250	Přípravek nepodávejte a pokračujte v kontrolách počtu destiček každý týden Při poklesu počtu krevních destiček <150 x 10^9/l pokračujte v týdenním podávání dávky snížené o 1 µg/kg

Vlivem rozdílné interindividuální odezvy krevních destiček může po snížení dávky nebo vysazení léku u některých pacientů dojít k náhlému snížení počtu krevních destiček pod 50 x 10^9/l. V těchto případech je, v závislosti na klinickém stavu, vhodné zvážit vyšší hladiny počtu krevních destiček pro snižování dávky (200 x 10^9/l) a pro vysazení léku (400 x 10^9/l).

Ztráta odpovědi na léčbu nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček při léčbě romiplostimem v doporučeném dávkování má být podnětem k pátrání po příčině tohoto stavu (viz bod 4.4 Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem).

Ukončení léčby

Léčba romiplostimem má být ukončena, pokud po 4 týdnech podávání romiplostimu v nejvyšší týdenní dávce 10 µg/kg nedojde ke zvýšení počtu krevních destiček na hodnotu, která je dostatečná k zabránění klinicky významnému krvácení.

Pacienti mají být pravidelně klinicky kontrolováni a ošetřující lékař má na základě individuálního posouzení rozhodnout o pokračování léčby; pacienty bez splenektomie je třeba posoudit z hlediska splenektomie. Po ukončení léčby je opětovný výskyt trombocytopenie pravděpodobný (viz bod 4.4).

Pacienti v pokročilém věku (≥65 let)

U pacientů ve věku ≥65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku při porovnání s pacienty ve věku <65 let (viz bod 5.1). Na podkladě těchto údajů není nutno u starších pacientů upravovat dávkování, doporučuje se však opatrnost vzhledem k nízkému počtu pacientů v pokročilém věku, dosud zahrnutých do klinických hodnocení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost romiplostimu u dětí mladších než 1 rok nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Romiplostim nemá být podáván pacientům se středně těžkým až závažným stupněm jaterní insuficience (skóre podle Childa a Pugha ≥7). Výjimkou je situace, kdy očekávaný prospěch z podání léku převáží odhadované riziko portální venózní trombózy u pacientů s trombocytopenií spojenou s jaterní nedostatečností, léčených agonisty trombopoetinových (TPO) receptorů (viz část 4.4).

Je-li léčba romiplostimem nezbytná, je nutné pečlivě sledovat počet krevních destiček pro snížení rizika tromboembolických komplikací na minimum.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V těchto skupinách pacientů se neuskutečnila žádná formální klinická hodnocení. Nplate má být u těchto pacientů používán se zvýšenou opatrností.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Po rekonstituci prášku se injekční roztok Nplate podává subkutánně. Objem určený k podání může být velmi malý. Výpočet dávky a rozpuštění ve správném objemu sterilní vody pro injekci při přípravě Nplate je nutno provést pečlivě. Pokud je vypočtená individuální dávka pacienta nižší než 23 µg, je nutné zředění fyziologickým roztokem o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervantu, aby bylo zajištěno přesné dávkování (viz bod 6.6). Zvláštní pozornost je třeba věnovat natažení správného objemu Nplate z injekční lahvičky pro subkutánní aplikaci - je třeba použít injekční stříkačku se stupnicí po 0,01 ml.

Svépomocné podávání přípravku Nplate u pediatrických pacientů není povoleno.

Pokyny pro rekonstituci tohoto léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na bílkoviny pocházející z *E. coli*.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Recidiva trombocytopenie a krvácení po vysazení léčby

Po ukončení léčby romiplostimem se trombocytopenie pravděpodobně objeví znovu. Podávání antikoagulancií nebo antiagregancií po ukončení léčby romiplostimem představuje zvýšené riziko krvácení. Pacienti mají být kvůli riziku případného poklesu počtu krevních destiček přísně sledováni, eventuelně léčeni, aby po ukončení léčby romiplostimem nedošlo ke krvácení. V případě ukončení léčby romiplostimem se doporučuje opět nasadit léčbu ITP podle aktuálních doporučených postupů. Doplňková léčba může zahrnovat vysazení antikoagulancí a/nebo antiagregační léčby, podání antagonistů antikoagulancií nebo podání krevních destiček.

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

Ke zvýšení retikulinu kostní dřeně dochází pravděpodobně následkem stimulace TPO receptorů, která vyvolává zvýšení počtu megakaryocytů v kostní dřeni, což pak může vést k uvolňování cytokinů. Zvýšení retikulinu mohou naznačovat morfologické změny v buňkách periferní krve a lze jej odhalit biopsií kostní dřeně. Doporučuje se proto před a v průběhu léčby romiplostimem vyšetřit kompletní krevní obraz a nátěr z periferní krve na přítomnost morfologických buněčných abnormalit. Informace o zvýšení retikulinu, pozorovaném při klinických hodnoceních romiplostimu, naleznete v bodě 4.8.

Pokud je u pacientů pozorována ztráta účinnosti a v nátěru periferní krve jsou přítomny abnormality, má být podávání romiplostimu zastaveno. Pacient má podstoupit lékařskou prohlídku a případně i

biopsii kostní dřeně s příslušným barvením na retikulin. Výsledek biopsie kostní dřeně je vhodné porovnat s výsledky předchozích vyšetření, pokud byly provedeny. V případě, že účinnost přípravku je zachována, ale nátěr z periferní krve je abnormální, má lékař posoudit klinický stav pacienta, zvážit biopsii kostní dřeně, poměr rizika a přínosu léčby romiplostimem a znovu přehodnotit možnosti alternativní léčby ITP.

Trombotické a tromboembolické komplikace

U populace ITP byly při užívání romiplostimu pozorovány trombotické/tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a infarktu myokardu. Tyto příhody se vyskytly bez ohledu na počet krevních destiček (viz bod 4.8). Výskyt trombotických/tromboembolických příhod pozorovaných v průběhu klinických hodnocení byl 6,0 % u romiplostimu a 3,6 % u placeba. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při podávání romiplostimu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolických komplikací jako jsou dědičné (t.j. Faktor V Leiden) nebo získané rizikové faktory (t.j. deficience ATIII, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, dlouhodobá imobilizace, malignity, užívání kontraceptiv nebo hormonální substituční léčby, stav po operaci/úrazu, obezita a kouření. Doporučuje se u pacientů sledovat známky a příznaky trombotických/tromboembolických příhod a tyto neprodleně léčit podle institucionálních pokynů a standardní lékařské praxe.

U pacientů s chronickým jaterním onemocněním léčených romiplostimem byly hlášeny případy tromboembolických příhod včetně portální venózní trombózy. U těchto skupin pacientů je nutné užívat romiplostim se zvýšenou opatrností. Je třeba dodržovat směrnice pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

Chyby medikace

U pacientů, kterým byl podáván Nplate, byly hlášeny chyby medikace zahrnující předávkování a poddávkování, je třeba provést výpočet dávky a dodržovat pokyny pro úpravu dávky. U některých pediatrických pacientů závisí přesné dávkování na dalším kroku ředění po rekonstituci, což může zvýšit riziko chyb medikace (viz bod 4.2).

Předávkování může vést k nadměrnému zvýšení počtu krevních destiček provázenému trombotickými a tromboembolickými komplikacemi. Pokud je počet destiček nadměrně zvýšen, přerušte podávání Nplate a sledujte počet destiček. V léčbě Nplate pokračujte dle doporučení pro dávkování a podávání. Poddávkování může vést k nižšímu počtu krevních destiček, než se očekává a možnému krvácení. U pacientů léčených Nplate je třeba počet destiček sledovat (viz body 4.2, 4.4 a 4.9).

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

Pozitivní poměr přínosu a rizika romiplostimu byl prokázán pouze u léčby trombocytopenie spojené s ITP (viz bod 4.1) a romiplostim se nesmí používat u jiných klinických stavů spojených s trombocytopenií.

Diagnóza ITP u dospělých a starších pacientů má být potvrzena vyloučením ostatních známých příčin prezentujících se trombocytopenií, obzvlášť vyloučením MDS. Před zahájením léčby romiplostimem a v průběhu nemoci a léčby je třeba zvážit provedení punkce a biopsie kostní dřeně u pacientů se systémovými symptomy nebo abnormálními příznaky, jako je zvýšení počtu periferních blastů.

V klinických hodnoceních romiplostimu u dospělých pacientů s myelodysplastickým syndromem byly pozorovány případy přechodného zvýšení počtu blastů a byly hlášeny případy progrese MDS do AML. V randomizované placebem kontrolované studii u MDS pacientů byla léčba romiplostimem předčasně ukončena z důvodu početního nárůstu progrese onemocnění do AML a zvýšení počtu blastů v oběhu o více než 10 % u pacientů léčených romiplostimem. V těchto případech byl přechod MDS do AML častěji pozorován u pacientů s klasifikací MDS RAEB-1 než u pacientů s nízkým rizikem MDS.

Romiplostim se s výjimkou klinických studií nesmí používat k léčbě trombocytopenie způsobené MDS nebo trombocytopenie způsobené jinak než ITP.

Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem

Ztráta odpovědi na léčbu nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček při léčbě romiplostimem v doporučeném dávkování má být podnětem k pátrání po příčině tohoto stavu, včetně vyšetření imunogenity (viz bod 4.8) a zvýšení retikulinu v kostní dřeni (viz výše).

Účinky romiplostimu na červené a bílé krvinky

V neklinických toxikologických studiích (na potkanech a opicích), a rovněž u pacientů s ITP, byly pozorovány změny parametrů červených (snížení) a bílých (zvýšení) krvinek. U pacientů se mohou nezávisle na statusu splenektomie vyskytnout souběžně anémie a leukocytóza (v období 4týdenního intervalu), častěji však byly pozorovány u pacientů po předchozí splenektomii. U pacientů léčených romiplostimem je třeba zvážit kontrolování těchto parametrů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Potenciální interakce romiplostimu se souběžně podávanými léčivými přípravky, vzniklé v důsledku vazby na plazmatické proteiny, zůstávají neznámé.

K léčbě ITP v klinických hodnoceních byly, v kombinaci s romiplostimem, používány kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin, intravenózní imunoglobulin (IVIG) a antiD imunoglobulin. Pokud je romiplostim podáván současně s jinými léky na léčbu ITP, je třeba sledovat počet krevních destiček, aby jejich množství nepřekročilo doporučená rozmezí (viz bod 4.2).

Dávka kortikosteroidů, danazolu a azathioprinu může být snížena nebo jejich podávání ukončeno, pokud jsou podávány v kombinaci s romiplostimem (viz bod 5.1). Snižujeme-li dávku nebo vysazujeme-li jiné léky na ITP, je třeba sledovat počet krevních destiček, aby jejich množství nekleslo pod doporučenou hodnotu (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro použití romiplostimu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jsou jen omezené údaje.

Studie na zvířatech prokázaly, že romiplostim prochází přes placentu a zvyšuje počet krevních destiček u plodů. Ve studiích na zvířatech byly také pozorovány postimplantační ztráty a mírný nárůst perinatální mortality mláďat (viz bod 5.3).

Není doporučeno podávat romiplostim v těhotenství a ženám, které neužívají antikoncepci a mohly by otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se romiplostim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Musí být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo ukončit/pozastavit léčbu romiplostimem posouzením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nplate mírně ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu klinických hodnocení pociťovali někteří pacienti lehké až středně závažné přechodné záchvaty závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Na základě analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří dostávali romiplostim ve čtyřech kontrolovaných a pěti nekontrolovaných klinických hodnoceních, byl celkový výskyt nežádoucích účinků u romiplostimem léčených pacientů 91,5 % (248/271). Průměrná délka expozice romiplostimu v této studijní populaci byla 50 týdnů.

Nejzávažnější nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Nplate, zahrnují: recidivu trombocytopenie a krvácení po ukončení léčby, zvýšení retikulinu kostní dřeně, trombotické/tromboembolické komplikace, chyby medikace a progresi stávajícího MDS do AML. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnují hypersenzitivní reakce (včetně případů vyrážky, kopřivky a angioedému) a bolest hlavy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence byly definovány následujícím způsobem: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů podle MedDRA jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající incidence.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích Rinitida***	Gastroenteritida Faryngitida*** Konjunktivitida*** Infekce ucha*** Sinusitida***/**** Bronchitida****	Chřipka Lokalizovaná infekce Zánět nosohltanu
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Mnohočetný myelom Myelofibróza
Poruchy krve a lymfatického systému		Poruchy kostní dřeně* Trombocytopenie* Anémie	Aplastická anémie Selhání kostní dřeně Leukocytóza Splenomegalie Thrombocytémie Zvýšený počet krevních destiček Abnormální počet krevních destiček
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita**	Angioedém	
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance alkoholu Anorexie Snížená chuť k jídlu Dehydratace Dna
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Deprese Neobvyklé sny

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závratě Migréna Parestézie	Klonus Poruchy chuti Hypoestezie Hypogeuzie Periferní neuropatie Trombóza transverzálního sinu
Poruchy oka			Krvácení do spojivek Porucha akomodace Slepota Oční poruchy Svědění očí Zvýšené slzení Otok papily Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu			Závrať
Srdeční poruchy		Palpitace	Infarkt myokardu Zrychlená srdeční frekvence
Cévní poruchy		Zrudnutí Hluboká žilní trombóza	Hypotenze Periferní embólie Periferní ischémie Zánět žil Zánět povrchových žil Trombóza Erytromelalgie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest***	Plicní embólie*	Kašel Vodnatý výtok z nosu Suchost hrdla Dyspnoe Překrvení nosu Bolestivé dýchání
Gastrointestinální poruchy	Bolest nadbřišku***	Nauzea Průjem Bolest břicha Zácpa Dyspepsie	Zvracení Rektální krvácení Zápach z úst Dysfagie Gastroezofageální reflux Jasně červená krev ve stolici Krvácení v ústech Žaludeční dyskomfort Stomatitida Změna barvy zubů
Poruchy jater a žlučových cest			Trombóza vrátnicové žíly Zvýšená hladina transaminázy

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus Ekchymóza Vyrážka	Alopecie Přecitlivělost na světlo Akné Kontaktní dermatitida Suchost kůže Ekzém Erytém Odlupování kůže Nadměrný růst vlasů Prurigo Purpura Pupínková vyrážka Svědivá vyrážka Kožní uzlíky Neobvyklý zápach kůže Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Myalgie Svalové křeče Bolest končetin Bolest zad Bolest kostí	Svalové napětí Svalová slabost Bolest ramen Svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest			Bílkovina v moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vaginální krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Periferní edém Onemocnění podobné chřipce Bolest Astenie Horečka Zimnice Reakce v místě vpichu Periferní otok***	Krvácení v místě vpichu Bolest na hrudi Podrážděnost Nevolnost Otok obličeje Pocit horka Pocit paniky
Vyšetření			Zvýšený krevní tlak Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená tělesná teplota Snížená tělesná hmotnost Zvýšená tělesná hmotnost
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Zhmoždění	

* viz bod 4.4
** Hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky a angioedému
*** Další nežádoucí účinky pozorované v pediatrických studiích
**** Další nežádoucí účinky pozorované u dospělých pacientů s trváním ITP po dobu až 12 měsíců

Dospělá populace s trváním ITP po dobu až 12 měsíců

Bezpečnostní profil romiplostimu byl u dospělých pacientů celkově podobný bez ohledu na dobu trvání ITP. Konkrétně bylo do integrované analýzy ITP ≤ 12 měsíců (n = 311) zahrnuto 277 dospělých pacientů s trváním ITP po dobu ≤ 12 měsíců, kteří dostali alespoň jednu dávku romiplostimu v 9 studiích ITP (viz také bod 5.1). V této integrované analýze se u pacientů léčených romiplostimem s trváním ITP po dobu až 12 měsíců vyskytly následující nežádoucí účinky (nejméně 5% výskyt a nejméně o 5 % častěji u přípravku Nplate ve srovnání s placebem nebo standardem péče), ale nebyly pozorovány u dospělých pacientů s trváním ITP > 12 měsíců: bronchitida, sinusitida (hlášené často (≥ 1/100 až < 1/10)).

Pediatrická populace

V pediatrických hodnoceních 282 pediatrických subjektů s ITP bylo léčeno romiplostimem ve 2 kontrolovaných a 3 nekontrolovaných klinických hodnoceních. Medián trvání expozice byl 65,4 týdnů. Celkový bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých.

Pediatrické nežádoucí reakce jsou získány z každého randomizovaného souboru pediatrických pacientů s ITP s hodnocením bezpečnosti (2 kontrolovaná klinická hodnocení) a souboru pediatrických pacientů s ITP s hodnocením bezpečnosti (2 kontrolovaná a 3 nekontrolovaná klinická hodnocení), kde byl výskyt u subjektů minimálně o 5 % vyšší v rameni s romiplostimem v porovnání s placebem a minimálně 5% výskyt u subjektů léčených romiplostimem.

Nejčastější nežádoucí reakce u pediatrických pacientů s ITP ve věku 1 rok a starších byly infekce horních cest dýchacích, rhinitida, kašel, bolest oropharyngu, bolest v nadbřišku, průjem, vyrážka, pyrexie, pohmoždění (hlášena velmi často - ≥1/10) a pharyngitida, konjunktivitida, ušní infekce, gastroenteritida, sinusitida, purpura, kopřivka a periferní otoky (hlášené často - ≥1/100 až <1/10).

Bolest oropharyngu, bolest nadbřišku, rhinitida, pharyngitida, konjunktivitida, ušní infekce, sinusitida a periferní otoky byly další nežádoucí reakce pozorované v pediatrických hodnoceních v porovnání s nežádoucími reakcemi pozorovanými v hodnoceních u dospělých.

Některé z nežádoucích reakcí pozorované u dospělých byly hlášeny častěji u pediatrických subjektů, jako např. kašel, průjem, vyrážka, pyrexie a pohmoždění, které byly hlášeny velmi často (≥1/10) u pediatrických subjektů a purpura a kopřivka byly u pediatrických subjektů hlášeny často (≥1/100 až <1/10).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené účinky byly dále přisuzovány léčbě romiplostimem.

Krvácivé příhody

V celém klinickém programu u dospělých s ITP byl pozorován obrácený vztah mezi krvácivými příhodami a počtem trombocytů. Všechny klinicky významné (≥stupeň 3) krvácivé příhody vznikly při počtu trombocytů pod 30 x 10^9/l. Všechny krvácivé příhody ≥stupeň 2 byly pozorované při počtu trombocytů pod 50 x 10^9/l. Při léčbě přípravkem Nplate nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v celkovém výskytu krvácivých příhod v porovnání s placebem.

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u dospělých pacientů, 9 pacientů hlásilo krvácivou příhodu, která byla považována za závažnou (5 [6,0 %] při léčbě romiplostimem, 4 [9,8 %] při léčbě placebem; poměr šancí [romiplostim /placebo] = 0,59; 95% interval spolehlivosti CI = (0,15; 2,31)). Krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně byly hlášené u 15 % pacientů léčených romiplostimem a u 34 % pacientů léčených placebem (poměr šancí [romiplostim /placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

V pediatrickém hodnocení fáze 3 byl průměrný (SD) počet složených krvácivých epizod (viz 5.1) 1,9 (4,2) v rameni s romiplostimem a 4,0 (6,9) v rameni s placebem.

Trombocytóza

Na základě analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří dostávali romiplostim ve čtyřech kontrolovaných a pěti nekontrolovaných klinických hodnoceních, byly hlášeny 3 případy trombocytózy, n = 271. U žádného z těchto tří pacientů nebyly hlášeny žádné klinické následky v souvislosti se zvýšeným počtem krevních destiček.

Trombocytóza se u pediatrických subjektů vyskytla méně často (≥ 1/1 000 až < 1/100), s incidencí 1 (0,4 %). Incidence byla 1 (0,4 %) jak u stupně ≥ 3, tak i u závažné trombocytózy.

Trombocytopenie po ukončení léčby

Na základě analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří dostávali romiplostim ve čtyřech kontrolovaných a pěti nekontrolovaných klinických hodnoceních, byly hlášeny 4 případy trombocytopenie po ukončení léčby, n = 271 (viz bod 4.4).

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

V randomizovaném placebem kontrolovaném hodnocení u dospělých pacientů s MDS byla léčba romiplostimem předčasně ukončena z důvodu početního nárůstu progrese onemocnění do AML a přechodného nárůstu počtu blastů u pacientů léčených romiplostimem v porovnání s placebem. V těchto případech byl pozorován přechod MDS do AML častěji u pacientů s klasifikací MDS RAEB – 1 (viz bod 4.4). Celkové přežití bylo stejné v porovnání s placebem.

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

Léčba romiplostimem v klinických hodnoceních u dospělých pacientů byla u 4 z 271 pacientů ukončena kvůli hromadění retikulinu v kostní dřeni. U 6 dalších pacientů byl retikulin nalezen v punktátu kostní dřeně (viz bod 4.4).

V pediatrickém klinickém hodnocení (viz bod 5.1) se u subjektů s hodnotitelnou biopsií kostní dřeně provedenou během klinického hodnocení vyvinul zvýšený retikulin 1 rok po expozici romiplostimu u 5 z 27 subjektů (18,5 %) (v kohortě 1) a 2 roky po expozici romiplostimu u 17 z 36 subjektů (47,2 %) (v kohortě 2). U žádného subjektů ale nebyla prokázána abnormalita kostní dřeně, která by nebyla shodná se základní diagnózou ITP při vstupu do studie nebo při léčbě.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. V klinických hodnoceních u dospělých pacientů s ITP se zjišťovaly protilátky proti romiplostimu a TPO. U 5,7 % (60/1 046), respektive 3,2 % (33/1 046) hodnocených pacientů byla prokázána přítomnost protilátek vázajících se na romiplostim, respektive TPO. Pouze u 4 pacientů byly prokázány neutralizační protilátky proti romiplostimu, ale tyto protilátky nereagovaly zkříženě s endogenním TPO. Z těchto 4 pacientů byl u 2 testovaných pacientů průkaz neutralizačních protilátek proti romiplostimu negativní v posledním časovém bodě pacienta (přechodně pozitivní) a 2 pacienti zůstali pozitivní v posledním časovém bodě pacienta (trvale pozitivní). Výskyt preexistujících protilátek proti romiplostimu a TPO byl 3,3 % (35/1 046), respektive 3,0 % (31/1 046).

V pediatrických hodnoceních byl výskyt vazebných protilátek proti romiplostimu kdykoliv během jejich průběhu 9,6 % (27/282). Z 27 subjektů měly 2 subjekty přítomné vazebné non-neutralizační protilátky proti romiplostimu již při vstupu do studie. Dodatečně se u 2,8% (8/282) subjektů vytvořily neutralizační protilátky proti romiplostimu. Celkem 3,9% (11/282) subjektů mělo přítomné vazebné protilátky proti TPO kdykoliv během léčby romiplostimem. Z těchto 11 subjektů, byly u 2 již předtím přítomné vazebné non-neutralizační protilátky proti TPO. Jeden subjekt (0,35 %) měl po vstupu do

klinického hodnocení slabě pozitivní výsledek na neutralizační protilátky proti TPO během klinického hodnocení (trvale negativní na protilátky proti romiplostimu), přičemž při vstupu do studie měl výsledek negativní. Subjekt vykazoval přechodnou protilátkovou odpověď na neutralizační protilátky proti TPO, s negativním výsledkem v posledním časovém bodě subjektu testovaném v období studie.

Do postmarketingového registračního hodnocení bylo zařazeno 19 pediatrických pacientů s potvrzenou diagnózou. Výskyt vazebných protilátek proti romiplostimu po léčbě byl 16 % (3/19) a z nich 5,3 % (1/19) bylo pozitivních na neutralizační protilátky proti romiplostimu. Protilátky proti TPO nebyly zjištěny. Do tohoto hodnocení bylo celkem zařazeno 184 dospělých pacientů s potvrzenou diagnózou. U těchto pacientů byl výskyt vazebných protilátek proti romiplostimu po léčbě 3,8 % (7/184) a z nich 0,5 % (1/184) bylo pozitivních na neutralizační protilátky proti romiplostimu. U 2,2 % (4/184) dospělých pacientů se rozvinula vazebná non-neutralizační protilátka proti TPO.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U potkanů, kterým byla podána jednorázová dávka 1 000 µg/kg (100násobek maximální klinické dávky 10 µg/kg), ani u opic po opakovaném podání romiplostimu v dávce 500 µg/kg (50násobek maximální klinické dávky 10 µg/kg) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Při předávkování se může počet krevních destiček výrazně zvýšit a způsobit trombotické/tromboembolické komplikace. Pokud došlo k výraznému zvýšení počtu krevních destiček, Nplate vysaďte a kontrolujte počet krevních destiček. Při znovunasazení léčby Nplate se řiďte doporučeními pro dávkování a podání (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hemostyptika, jiná systémová hemostatika; ATC kód: B02BX04

Mechanismus účinku

Romiplostim je Fc-peptidový fúzní protein (peptilátka), který signalizuje a aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím TPO receptoru (označovaného také jako cMpl), čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček. Peptilátková (*peptibody*) molekula se skládá z Fc oblasti (domény) lidského imunoglobulinu IgG1, jehož každá jednořetězcová podjednotka se kovalentně váže C-koncem na peptidový řetězec obsahující 2 domény, které se vážou na TPO receptor (*TPO receptor-binding domain*).

Romiplostim nemá žádnou sekvenci aminokyselin shodnou s endogenním TPO. V předklinických a klinických hodnoceních nereagovaly žádné anti-romiplostimové protilátky zkříženě s endogenním TPO.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost romiplostimu byla hodnocena za období až 3 let kontinuální léčby.
V klinických hodnoceních vedla léčba romiplostimem ke zvýšení počtu krevních destiček, které záviselo na dávce. Dosažení maximálního účinku na počet krevních destiček trvá přibližně 10-14 dní a nezávisí na velikosti dávky. Po jednorázové subkutánní dávce romiplostimu 1 až 10 µg/kg, podané

pacientům s ITP, byl nejvyšší počet krevních destiček v průběhu 2 až 3 týdnů 1,3 až 14,9krát vyšší než počáteční počet krevních destiček a odpověď na léčbu byla u pacientů rozdílná. Počty krevních destiček u pacientů s ITP, kteří dostali 6 týdenních dávek romiplostimu 1 nebo 3 µg/kg, byly u většiny pacientů v rozmezí od 50 do 450 × 10^9/l. Z 271 pacientů, kteří dostali romiplostim v klinických hodnoceních léčby ITP, bylo 55 pacientů (20 %) ve věku 65 let a více a 27 pacientů (10 %) ve věku 75 let a více. V placebem-kontrolovaných studiích nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku mezi mladšími a staršími pacienty.

Výsledky hlavních (pivotních) placebem-kontrolovaných studií

Bezpečnost a účinnost romiplostimu byla hodnocena ve dvou placebem-kontrolovaných a dvojitě zaslepených studiích u dospělých pacientů s ITP, kteří před vstupem do studie absolvovali nejméně jednu léčbu a kteří reprezentovali celé spektrum těchto pacientů s ITP.

Studie S1 (20030212) hodnotila pacienty, kteří nepodstoupili splenektomii a nedostatečně reagovali nebo netolerovali předchozí léčbu. Pacienti měli v době vstupu do studie stanovenu diagnózu ITP po medián 2,1 roku (rozpětí 0,1 až 31,6). Pacienti před vstupem do studie absolvovali medián 3 (rozmezí od 1 do 7) terapie ITP. Předcházející léčebné postupy zahrnovaly použití kortikosteroidů (90 % všech pacientů), imunoglobulinů (76 %), rituximabu (29 %), cytotoxických přípravků (21 %), danazolu (11 %) a azathioprinu (5 %). Medián počtu krevních destiček při vstupu do studie byl 19 x 10^9/l.

Studie S2 (20030105) hodnotila pacienty po splenektomii s pokračující trombocytopenií. Pacienti měli v době vstupu do studie stanovenu diagnózu ITP po medián 8 let (rozmezí 0,6 až 44,8). Kromě splenektomie absolvovali před vstupem do studie medián 6 (rozmezí od 3 do 10) terapií ITP. Předcházející léčebné postupy zahrnovaly použití kortikosteroidů (98 % všech pacientů), imunoglobulinů (97 %), rituximabu (71 %), danazolu (37 %), cytotoxických přípravků (68 %) a azathioprinu (24 %). Medián počtu krevních destiček při vstupu do studie byl 14 x 10^9/l.

Uspořádání obou studií bylo podobné. Pacienti (ve věku ≥18 let) byli randomizováni v poměru 2 : 1 pro užívání úvodní dávky romiplostimu 1 µg/kg nebo placeba. Pacienti dostávali jednu subkutánní injekci týdně po dobu 24 týdnů. Dávky byly upravovány tak, aby udržely počet krevních destiček v požadovaném rozmezí (50 až 200 x 10^9/l). V obou studiích byla účinnost přípravku stanovena podle zvýšení podílu pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé odpovědi krevních destiček. Medián průměrné týdenní dávky přípravku činil 3 µg/kg u splenektomovaných pacientů a 2 µg/kg u pacientů bez splenektomie.

Trvalé odpovědi krevních destiček dosáhl v obou studiích signifikantně větší podíl pacientů léčených romiplostimem (v porovnání s pacienty léčenými placebem). Po prvních 4 týdnech placebem kontrolovaných studií udržoval romiplostim (během šestiměsíčního období léčby) počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l u 50 % až 70 % pacientů. Ve skupině léčené placebem dosáhlo odpovědi krevních destiček během 6 měsíců léčby 0 % až 7 % pacientů. Souhrn hlavních cílových ukazatelů účinnosti je uveden níže.

Souhrn hlavních cílových ukazatelů účinnosti v placebem-kontrolovaných studiích

	Studie 1 Pacienti bez splenektomie		**Studie 2 Pacienti po splenektomii**		**Kombinace studií 1 & 2**	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Počet (%) pacientů s trvalou odpovědí krevních destiček[a]	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95% CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-hodnota	<0,0001		0,0013		<0,0001	
Počet (%) pacientů s celkovou odpovědí krevních destiček[b]	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95% CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-hodnota	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Průměrný počet týdnů s odpovědí krevních destiček[c]	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-hodnota	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Počet (%) pacientů vyžadujících záchrannou léčbu[d]	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95% CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-hodnota	0,001		0,0175		<0,0001	
Počet (%) pacientů s trvalou odpovědí krevních destiček při stabilní dávce[e]	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95% CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-hodnota	0,0001		0,0046		<0,0001	

[a] Trvalá odpověď krevních destiček byla definována jako týdenní počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l dosažený 6krát nebo vícekrát během 18.–25. týdne studie, přičemž v průběhu léčby nebyla ani jednou podána záchranná léčba.

[b] Celková odpověď krevních destiček je definována jako dosažení trvalé nebo přechodné odpovědi na léčbu. Přechodná odpověď krevních destiček byla definována jako týdenní počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l 4krát nebo vícekrát v průběhu 2. – 25. týdne studie bez trvalé odpovědi krevních destiček. Pacient nemusí mít týdenní odpověď během 8 týdnů po podání jakýchkoliv záchranných léků.

[c] Počet týdnů odpovědi krevních destiček je definován jako počet týdnů s počtem destiček ≥ 50 x 10^9/l v průběhu 2. – 25. týdne studie. Pacient nemusí mít týdenní odpověď během 8 týdnů po podání jakýchkoliv záchranných léků.
[d] Záchranná léčba je definována jako jakákoliv léčba podávaná pro zvýšení počtu krevních destiček. Pacienti, kteří potřebují záchranné léky, nebyli považováni za pacienty s trvalou odpovědí. Záchranná léčba povolená v této studii: IVIG, transfúze krevních destiček, antiD imunoglobulin a kortikosteroidy.
[e] Stabilní dávka je definována jako dávka udržovaná ± 1 µg/kg v průběhu posledních 8 týdnů léčby.

Výsledky studií u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou a perzistující ITP

Studie S3 (20080435) byla otevřená studie s jedním ramenem u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď (počet krevních destiček ≤ 30 x 10^9/l) na léčbu první linie. Do studie bylo zařazeno 75 pacientů, u nichž byl medián věku 39 let (rozmezí 19 až 85), a 59 % bylo žen.

Medián času od diagnózy ITP do zařazení do studie byl 2,2 měsíce (rozmezí 0,1 až 6,6). Šedesát procent pacientů (n = 45) mělo trvání ITP < 3 měsíce a 40 % (n = 30) mělo trvání ITP ≥ 3 měsíce. Medián počtu krevních destiček při screeningu byl 20 x 10^9/l. Předchozí léčby ITP zahrnovaly kortikosteroidy, imunoglobuliny a anti-D imunoglobuliny. Pacienti, kteří již dostávali léčebné terapie ITP při konstantním dávkovacím schématu, měli možnost během studií pokračovat v těchto léčebných postupech. Záchranné terapie byly povoleny (tj. kortikosteroidy, IVIG, transfuze krevních destiček, anti-D imunoglobulin, dapson, danazol a azathioprin).

Pacienti dostávali jednou týdně s.c. injekce romiplostimu po dobu 12 měsíců s individuální úpravou dávky pro udržení počtu krevních destiček (50 x 10^9/l až 200 x 10^9/l). Během studie byl medián týdenní dávky romiplostimu 3 µg/kg (25. až 75. percentil: 2–4 µg/kg).

Ze 75 pacientů zařazených do studie 20080435 mělo během 12měsíční léčby 70 (93 %) odpověď krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l. Průměrný počet měsíců s odpovědí krevních destiček během 12měsíčního období léčby byl 9,2 (95% CI: 8,3; 10,1) měsíců; medián byl 11 (95% CI: 10, 11) měsíců. Kaplanův-Meierův odhad mediánu doby do první odpovědi krevních destiček byl 2,1 týdne (95% CI: 1,1; 3,0). Dvacet čtyři (32 %) pacientů udržovalo remisi bez léčby, definovanou jako udržení počtů krevních destiček při všech vyšetřeních ≥ 50 x 10^9/l po dobu nejméně 6 měsíců v nepřítomnosti romiplostimu a jakýchkoli léčiv na ITP (souběžných nebo záchranných); medián doby do nástupu udržení počtu krevních destiček při všech vyšetřeních ≥ 50 x 10^9/l po dobu nejméně 6 měsíců činil 27 týdnů (rozmezí 6 až 57).

Do integrované analýzy účinnosti bylo zahrnuto 277 dospělých pacientů s trváním ITP ≤ 12 měsíců, kteří dostali alespoň jednu dávku romiplostimu v 9 studiích ITP (včetně studie S3). Z 277 pacientů léčených romiplostimem mělo 140 pacientů nově diagnostikovanou ITP (trvání ITP < 3 měsíce) a 137 pacientů mělo perzistující ITP (trvání ITP ≥ 3 až ≤ 12 měsíců). Procento pacientů, kteří dosáhli trvalé odpovědi krevních destiček, definované jako nejméně 6 týdenních vyšetření počtů krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l během 18. až 25. týdne léčby, bylo 50 % (95% CI: 41,4 % až 58,6 %) u 140 pacientů s nově diagnostikovanou ITP a 55 % (95% CI: 46,7 % až 64,0 %) u 137 pacientů s perzistující ITP. Medián (Q1, Q3) procenta času s odpovědí krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l byl 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) u pacientů s nově diagnostikovanou ITP a 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) u pacientů s perzistující ITP, v uvedeném pořadí. Záchranné léky rovněž vyžadovalo 47,4 % pacientů s nově diagnostikovanou ITP a 44,9 % pacientů s perzistující ITP.

Výsledky studií srovnávajících standardní péči (SP) u pacientů bez splenektomie

Studie S4 (20060131) byla otevřená randomizovaná 52týdenní studie u dospělých pacientů, kteří dostávali romiplostim nebo standardní léčbu (SP). Pacienti měli v době vstupu do studie stanovenu diagnózu ITP po medián přibližně 2 let (rozmezí 0,01 až 44,2). Tato studie hodnotila pacienty bez splenektomie s ITP a počtem krevních destiček <50 x 10^9/l. Romiplostim byl podáván 157 subjektům subkutánní (s.c.) injekcí jednou týdně s počáteční dávkou 3 µg/kg a upravenou v průběhu studie na rozmezí 1-10 µg/kg, aby byl udržen počet krevních destiček mezi 50 až 200 x 10^9/l, 77 subjektů dostávalo SP podle standardní praxe zdravotnického zařízení nebo léčebných doporučení.

Celková míra výskytu splenektomie byla 8,9 % (14 ze 157 subjektů) ve skupině s romiplostimem ve srovnání s 36,4 % (28 ze 77 subjektů) ve skupině se SP, s pravděpodobností (romiplostim vs SP) 0,17 (95% CI : 0,08; 0,35).

Celkový výskyt selhání léčby byl 11,5 % (18 ze 157 subjektů) ve skupině s romiplostimem v porovnání s 29,9 % (23 z 77 subjektů) ve skupině s SP, s pravděpodobností (romiplostim vs SP) 0,31 (95% CI : 0,15; 0,61).

Ze 157 subjektů randomizovaných do skupiny s romiplostimem tři pacienti nedostávali romiplostim. U 154 pacientů, kteří dostávali romiplostim, byl celkový medián expozice romiplostimu 52,0 týdnů a pohyboval se od 2 do 53 týdnů. Nejčastěji používaná týdenní dávka byla mezi 3-5 µg/kg (25. až 75. percentil v uvedeném pořadí; medián 3 µg/kg).

Ze 77 subjektů randomizovaných do skupiny se SP, dva pacienti nedostávali žádnou SP. U 75 pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku SP, byl celkový medián expozice SP 51 týdnů a pohyboval se v rozmezí od 0,4 do 52 týdnů.

Omezení povolených souběžných způsobů léčby ITP

V obou placebem-kontrolovaných a dvojitě zaslepených studiích u dospělých bylo pacientům, kteří již užívali léky na ITP v konstantním dávkování, umožněno užívat tyto léky i v průběhu studie (kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin). Dvacet jedna pacientů bez splenektomie a 18 pacientů po splenektomii užívalo již v době vstupu do studie léky na ITP (zejména kortikosteroidy). Všichni (100 %) splenektomovaní pacienti, kteří dostávali romiplostim, byli schopni na konci léčebného období studie snížit dávku o více než 25 % nebo vysadit souběžnou léčbu (v porovnání se 17 % pacientů léčených placebem). Sedmdesát tři procent pacientů bez splenektomie, léčených romiplostimem, bylo schopno na konci studie snížit dávku o více než 25 % nebo vysadit souběžnou léčbu ITP – v porovnání s 50 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.5).

Krvácivé příhody

V průběhu celého klinického programu léčby ITP u dospělých byl pozorován inverzní poměr mezi krvácivými příhodami a počtem krevních destiček. Všechny klinicky signifikantní (≥3. stupeň) krvácivé příhody se vyskytly u pacientů s počtem krevních destiček <30 x 10^9/l. Všechny krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně se vyskytly při počtu krevních destiček <50 x 10^9/l. Mezi pacienty léčenými romiplostimem a pacienty léčenými placebem nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v celkovém výskytu krvácivých příhod.

Ve dvou placebem-kontrolovaných studiích u dospělých byla u 9 pacientů hlášena krvácivá příhoda, která byla považována za závažnou (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně byly hlášeny u 15 % pacientů léčených romiplostimem a u 34 % pacientů léčených placebem (Odds Ratio; [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)).

<u>Pediatrická populace</u>

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění od povinnosti předložit data u dětí mladších 1 roku.

Bezpečnost a účinnost romiplostimu byla hodnocena ve dvou placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích. Studie S5 (20080279) byla studie fáze 3 hodnotící léčbu romiplostimem o trvání 24 týdnů a studie S6 (20060195) byla studie fáze 1/2 hodnotící léčbu romiplostimem o trvání 12 týdnů (až 16 týdnů u vhodných respondérů, kteří vstoupili do čtyřtýdenního období farmakokinetického hodnocení).

Do obou studií byly zařazené pediatrické subjekty (ve věku ≥1 rok až <18 let) s trombocytopenií (definovanou jako průměr 2 vyšetření počtu trombocytů s výsledkem ≤30 x 10^9/l, přičemž v žádné

z obou studií nebyl počet trombocytů vyšší než 35 x 10^9/l) u ITP bez ohledu na to, zda byla u subjektů provedena splenektomie.

Ve studii S5 bylo 62 subjektů randomizováno v poměru 2:1 k léčbě romiplostimem (n = 42) nebo placebem (n = 20) a stratifikováno do 1 ze 3 kohort podle věku. Zahajovací dávka romiplostimu byla 1 µg/kg a dávky byly upravovány tak, aby se udržel počet trombocytů (50 až 200 x 10^9/l). Nejčastěji používaná týdenní dávka byla 3-10 µg/kg a maximální povolená dávka ve studii byla 10 µg/kg. Pacienti dostávali jednu subkutánní injekci týdně po dobu 24 týdnů. Z 62 subjektů, mělo 48 ITP déle než 12 měsíců (32 subjektů dostávalo romiplostim a 16 subjektů dostávalo placebo).

Primárním cílovým parametrem byl výskyt trvalé odpovědi definované jako dosažení počtu trombocytů minimálně ≥50 x 10^9/l při šesti týdenních vyšetřeních v 18. - 25. týdnu léčby. Významně vyšší podíl subjektů v rameni s romiplostimem dosáhlo primárního cílového parametru v porovnání s placebovým ramenem (p = 0,0018). Trvalá odpověď trombocytů byla pozorována u 22 subjektů (52 %) v rameni s romiplostimem a u 2 subjektů (10 %) v placebovém rameni: ≥1 až < 6 let věku u 38 % oproti 25 %; ≥ 6 do < 12 let věku u 56 % oproti 11 %; ≥ 12 do <18 let věku u 56 % oproti 0.

V podskupině subjektů s ITP o trvání déle než 12 měsíců byl výskyt trvalé odpovědi rovněž významně vyšší v rameni s romiplostimem oproti placebovému rameni (p = 0,0022). Trvalá odpověď trombocytů byla pozorována u 17 subjektů (53,1 %) v rameni s romiplostimem a u 1 subjektu (6,3 %) v placebovém rameni: ≥1 až <6 let věku u 28,6 % oproti 25 %; ≥ 6 do <12 let věku u 63,6 % oproti 0 %; ≥ 12 do <18 let věku u 57,1 % oproti 0 %.

Složená krvácivá epizoda byla definovaná jako klinicky významné krvácivé příhody nebo použití záchranné medikace k zabránění vzniku klinicky významné krvácivé příhody v 2. až 25. týdnu léčebného období. Klinicky významná krvácivá příhoda byla definována jako krvácivá příhoda stupně ≥ 2 podle Obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) verze 3.0. Průměrný (SD) počet složených krvácivých epizod byl v rameni s romiplostimem 1,9 (4,2) a 4,0 (6,9) v placebovém rameni s mediánem (Q1, Q3) počtu krvácivých příhod 0,0 (0; 2) v rameni s romiplostimem a 0,5 (0; 4,5) v placebovém rameni. V podskupině subjektů s ITP o trvání déle než 12 měsíců byl průměrný (SD) počet složených krvácivých epizod v rameni s romiplostimem 2,1 (4,7) a 4,2 (7,5) v rameni s placebem s mediánem (Q1, Q3) počtu krvácivých příhod 0,0 (0; 2) v rameni s romiplostimem a 0,0 (0; 4) v placebovém rameni. Jelikož statistické testování výskytu použití záchranné medikace nebylo signifikantní, nebyl proveden žádný statistický test pro cílový parametr počtu složených krvácivých epizod.

Ve studii S6 bylo randomizováno 22 subjektů v poměru 3:1 k léčbě romiplostimem (n = 17) nebo placebem (n = 5). Dávky byly zvyšovány po 2 µg/kg každé 2 týdny a cílový počet trombocytů byl ≥50 x 10^9/l. Léčba romiplostimem vedla k statisticky významně vyššímu výskytu odpovědi trombocytů v porovnání s placebem (p = 0,0008). Z 22 subjektů, ITP trvala déle než 12 měsíců u 17 subjektů (14 subjektů dostávalo romiplostim a 3 subjekty užívaly placebo). Léčba romiplostimem vedla k statisticky významně vyššímu výskytu odpovědi trombocytů v porovnání s placebem (p = 0,0147).

Pediatrické subjekty, které dokončily předchozí studii s romiplostimem (včetně studie S5) mohly být zařazeny do studie S7 (20090340), což byla otevřená prodloužená studie hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobého dávkování romiplostimu u trombocytopenických pediatrických subjektů s ITP.

Do této studie bylo celkem zařazeno 66 subjektů včetně 54 subjektů (82 %), které dokončily studii S5. Z nich 65 subjektů (98,5 %) dostalo nejméně 1 dávku romiplostimu. Medián (Q1, Q3) trvání léčby byl 135,0 týdnů (95,0 týdnů, 184,0 týdnů). Medián (Q1, Q3) průměrné týdenní dávky byl 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) nejčastější dávky podávané subjektům v léčebném období byl 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Z 66 subjektů zařazených do studie, trvala ITP déle než 12 měsíců u 63 subjektů. Všech 63 subjektů dostalo nejméně 1 dávku romiplostimu. Medián (Q1, Q3) trvání léčby byl 138,0 týdnů (91,1 týdnů, 186,0 týdnů). Medián (Q1, Q3) průměrné týdenní dávky byl 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) nejčastější dávky podávané subjektům v léčebném období byl 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

Ve studii byl celkový výskyt odpovědi trombocytů u subjektů (1 nebo více nálezů počtu trombocytů ≥50 x 10^9/l při nepoužívání záchranné medikace) 93,8 % (n = 61) a tato odpověď byla obdobná ve všech věkových skupinách. U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) počtu měsíců s odpovědí trombocytů 30,0 měsíců (13,0 měsíců, 43,0 měsíců) a medián (Q1, Q3) doby ve studii byl 34,0 měsíců (24,0 měsíců, 46,0 měsíců). U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) procenta měsíců s odpovědí trombocytů 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a u všech věkových skupin byl obdobný.

V podskupině subjektů s ITP o trvání více než 12 měsíců byl celkový výskyt odpovědi trombocytů 93,7 % (n = 59) a u všech věkových skupin byl obdobný. U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) počtu měsíců s odpovědí trombocytů 30,0 měsíců (13,0 měsíců, 43,0 měsíců) a medián (Q1, Q3) doby ve studii byl 35,0 měsíců (23,0 měsíců, 47,0 měsíců). U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) procenta měsíců s odpovědí trombocytů 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a u všech věkových skupin byl obdobný.

Souběžnou léčbu ITP během studie užívalo celkem 31 subjektů (47,7 %) včetně 23 subjektů (35,4 %), které užívaly záchrannou léčbu a 5 subjektů (7,7 %), které užívaly souběžnou léčbu ITP při vstupu do studie. Prevalence subjektů se souběžnou léčbou ITP prokázala trend směrem ke snížení v průběhu studie: z 30,8 % (1. až 12. týden) na <20,0 % (13. až 240. týden) a poté 0 % od 240. týdne do konce studie.

V podskupině subjektů s trváním ITP více než 12 měsíců užívalo 29 subjektů (46,0 %) souběžnou léčbu ITP včetně 21 subjektů (33,3 %), které užívaly záchrannou léčbu a 5 subjektů (7,9 %), které užívaly souběžnou léčbu ITP při vstupu do studie. Prevalence subjektů se souběžnou léčbou ITP prokázala trend směrem ke snížení v průběhu studie: z 31,7 % (1. až 12. týden) na <20,0 % (13. až 240. týden) a poté 0 % od 240. týdne do konce studie.

Prevalence subjektů užívání záchranné léčby prokázala trend směrem ke snížení v průběhu studie: z 24,6 % (1. až 12. týden) na <13,0 % (13. až 216. týden) a poté 0 % od 216. týdne do konce studie. Obdobné snížení prevalence subjektů užívání záchranné léčby v průběhu studie bylo pozorováno v podskupině subjektů s trváním léčby ITP více než 12 měsíců: z 25,4 % (1. až 12. týden) na ≤13,1 % (13. až 216. týden) a poté 0 % od 216. týdne do konce studie.

Studie S8 (20101221) byla dlouhodobá, otevřená, multicentrická studie fáze 3 s jedním ramenem prováděná u 203 pediatrických pacientů s diagnostikovanou ITP po dobu nejméně 6 měsíců, kteří podstoupili alespoň 1 předchozí léčbu ITP (kromě romiplostimu) nebo nebyli způsobilí pro jiné terapie ITP. Romiplostim byl podáván každý týden subkutánní injekcí počínaje dávkou 1 µg/kg s týdenními přírůstky až na maximální dávku 10 µg/kg, aby bylo dosaženo cílového počtu krevních destiček mezi 50 x 10^9/l a 200 x 10^9/l. Medián věku pacientů byl 10 let (rozmezí 1 až 17 let) a medián doby léčby byl 155,9 (rozmezí 8,0 až 163,0) týdnů.

Průměr (SD) a medián procenta času s odpovědí krevních destiček (počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l) během prvních 6 měsíců od zahájení léčby romiplostimem bez použití záchranné léčby za poslední 4 týdny byl 50,57 % (37,01) a 50,0 %, v uvedeném pořadí. Šedesát (29,6 %) subjektů celkově dostalo záchranné léky. Povoleny byly záchranné léky (tj. kortikosteroidy, transfuze krevních destiček, IVIG, azathioprin, anti-D imunoglobulin a danazol).

Studie S8 také hodnotila kostní dřeň z hlediska tvorby retikulinu a kolagenu, jakož i abnormalit u pediatrických pacientů s ITP léčených romiplostimem. Pro hodnocení retikulinu a kolagenu byla použita modifikovaná stupnice klasifikace Bauermeister, zatímco k prokázání abnormalit kostní dřeně byla použita cytogenetika a fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Na základě přiřazení kohorty v době zařazení do studie byli pacienti hodnoceni na retikulin a kolagen v kostní dřeni v 1. roce (kohorta 1) nebo 2. roce (kohorta 2) ve srovnání s výchozím stavem kostní dřeně na začátku studie. Z celkového počtu 79 pacientů zařazených do 2 kohort mělo 27 ze 30 (90 %) pacientů v kohortě 1 a 36 ze 49 (73,5 %) pacientů v kohortě 2 hodnotitelné biopsie kostní dřeně ve studii. Zvýšená tvorba retikulinových vláken byla hlášena u 18,5 % (5 z 27) pacientů v kohortě 1 a 47,2 % (17 z 36) pacientů v kohortě 2. U žádného pacienta v ani jedné kohortě se nevyvinula kolagenová fibróza nebo abnormalita kostní dřeně, která nebyla v souladu se základní diagnózou ITP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika romiplostimu měla dispozici označovanou jako „*target mediated*", která je pravděpodobně zprostředkována TPO receptory na krevních destičkách a dalších buňkách trombopoetické vývojové řady, jako jsou např. megakaryocyty.

Absorpce

Po subkutánním podání romiplostimu v dávce 3 až 15 µg/kg byly maximální sérové hladiny u pacientů s ITP dosaženy za 7 až 50 hodin (medián 14 hodin). Sérové koncentrace se u jednotlivých pacientů lišily a nekorelovaly s podanou dávkou přípravku. Sérové hladiny romiplostimu jsou zřejmě v inverzním vztahu k počtu krevních destiček.

Distribuce

Distribuční objem romiplostimu po intravenózním podání romiplostimu zdravým subjektům klesal nelineárně ze 122, 78,8 resp. 48,2 ml/kg při intravenózních dávkách 0,3, 1,0 resp. 10 µg/kg. Tento nelineární pokles distribučního objemu je ve shodě s *„target-mediated"* vazbou romiplostimu (na megakaryocyty a krevní destičky), která se může při podávání vyšších dávek saturovat.

Eliminace

Eliminační poločas romiplostimu se u pacientů s ITP pohyboval od 1 do 34 dní (medián 3,5 dne).

Eliminace sérového romiplostimu je zčásti závislá na TPO receptorech na krevních destičkách. Po podané dávce byly u pacientů s vysokým počtem krevních destiček zjištěny nízké sérové koncentrace *a naopak*. V jiném klinickém hodnocení léčby ITP nebyla po 6 týdenních dávkách romiplostimu (3 µg/kg) pozorována žádná kumulace sérových koncentrací.

Zvláštní skupiny

Farmakokinetika romiplostimu u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater nebyla studována. Farmakokinetika romiplostimu není pravděpodobně klinicky významně ovlivněna věkem, tělesnou hmotností ani pohlavím.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje o romiplostimu byly získány ze dvou studií u 21 pediatrických subjektů s ITP. Ve studii S6 (20060195) byly koncentrace romiplostimu dostupné od 17 subjektů užívajících dávky od 1 do 10 µg/kg. Ve studii S7 (20090340) byly intenzivní koncentrace romiplostimu dostupné od 4 subjektů (od 2 subjektů při dávce 7 µg/kg a od dalších 2 subjektů při dávce 9 µg/kg). Koncentrace romiplostimu v séru u pediatrických subjektů s ITP byly v stejném rozmezí, jaký byl pozorován u dospělých pacientů s ITP používajících romiplostim ve stejném dávkovém rozmezí. Obdobně jako u dospělých pacientů s ITP, je farmakokinetika romiplostimu u pediatrických subjektů s ITP značně variabilní a není spolehlivá ani prediktivní. Údaje jsou ale nedostatečné k tomu, aby se z nich učinil smysluplný závěr týkající se vlivu dávky a věku na farmakokinetiku romiplostimu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie vícenásobné dávky romiplostimu probíhaly u potkanů po dobu 4 týdnů a u opic po dobu až 6 měsíců. Účinky pozorované v průběhu těchto studií se obecně týkaly trombopoetické aktivity romiplostimu a byly obdobné bez ohledu na délku trvání studie. Reakce v místě vpichu injekce rovněž souvisely s podáním romiplostimu. Myelofibróza kostní dřeně byla pozorována u potkanů při všech testovaných dávkách. Při těchto studiích nebyla myelofibróza za 4 týdny po ukončení léčby u zvířat pozorována, což poukazuje na reverzibilitu.

Při toxikologických studiích na potkanech a opicích, které probíhaly po dobu 1 měsíce, byl pozorován lehký pokles počtu červených krvinek, hematokritu a hemoglobinu. Byl zjištěn také stimulační účinek na tvorbu leukocytů, neboť došlo k lehkému vzestupu počtu neutrofilů, lymfocytů, monocytů a eosinofilů. V déletrvající chronické studii na opicích s podáváním romiplostimu po dobu 6 měsíců nebyl pozorován vliv na erytroidní či leukocytární řadu, přičemž frekvence podávání romiplostimu třikrát týdně byla snížena na podání jednou týdně. Navíc, ve fázi 3 pivotálních studií, romiplostim při porovnání se subjekty léčenými placebem neovlivňoval červenou a bílou krevní řadu.

V důsledku vytváření neutralizujících protilátek docházelo často u potkanů při dlouhodobém podávání k poklesu farmakodynamických účinků. Toxikokinetické studie nevykázaly žádnou interakci protilátek s měřenými koncentracemi. Přestože byly vysoké dávky testovány ve studiích na zvířatech, nelze, vzhledem k rozdílům mezi laboratorními zvířaty a lidmi (pokud jde o citlivost vůči farmakodynamickému účinku romiplostimu a účinku neutralizujících protilátek), spolehlivě stanovit hranice bezpečnosti přípravku.

Kancerogeneze

Kancerogenní potenciál romiplostimu nebyl hodnocen. Riziko potenciální kancerogenity romiplostimu pro člověka zůstává proto neznámé.

Reprodukční toxikologie

Ve všech vývojových studiích se vytvářely neutralizující protilátky, které mohou inhibovat účinky romiplostimu. Ve studiích embryofetálního vývoje u myší a potkanů bylo pozorováno snížení mateřské tělesné hmotnosti pouze u myší. U myší byly prokázány zvýšené postimplantační ztráty. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů bylo zjištěno prodloužení doby gestace a lehký vzestup výskytu perinatální úmrtnosti mláďat. O romiplostimu je známo, že proniká placentární bariérou u potkanů a může být přenášen z matky na vyvíjející se plod a stimulovat fetální tvorbu krevních destiček. Nebyl pozorován žádný účinek romiplostimu na fertilitu potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
Sacharóza
Histidin
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Po rekonstituci: chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 ºC a na dobu 24 hodin při 2 ºC – 8 ºC, pokud byl přípravek chráněn před světlem a uchováván v původní injekční lahvičce.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a tato

doba normálně nemá být delší než 24 hodin při pokojové teplotě (25 °C) nebo 24 hodin v chladničce (2 ºC – 8 ºC), pokud byl přípravek chráněn před světlem.

Po zředění: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při 25 °C, pokud byl zředěný přípravek uchováván v jednorázové injekční stříkačce nebo 4 hodiny v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud byl zředěný přípravek uchováván v původní injekční lahvičce.

Z mikrobiologického hlediska má být zředěný léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a tato doba normálně nemá být delší než 4 hodiny při teplotě 25 °C v jednorázových injekčních stříkačkách nebo 4 hodiny v chladničce (2 °C – 8 °C) v původních injekčních lahvičkách, pokud byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC – 8 ºC).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Může být vyndán z chladničky na dobu 30 dnů při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud je uchováván v původním obalu.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a zředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázová injekční lahvička (čiré sklo třídy I) o objemu 5 ml se zátkou (chlorobutylová pryž), s hliníkovým pertlem a odtrhovacím (flip-off) víčkem (polypropylen). Víčko 125 µg injekční lahvičky je béžové, 250 µg injekční lahvičky červené a 500 µg injekční lahvičky modré.

Krabička obsahující 1 nebo 4 injekční lahvičky s romiplostimem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Nplate je sterilní léčivý přípravek, neobsahuje však žádný konzervační prostředek a je určen k jednorázovému použití. Při rekonstituci přípravku Nplate dodržujte správné zásady asepse.

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok se rekonstituuje v 0,44 ml sterilní vody pro injekci, čímž se získá aplikovatelný objem 0,25 ml. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že může být podáno 125 µg romiplostimu (viz tabulka obsah injekční lahvičky níže).

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok se rekonstituuje v 0,72 ml sterilní vody pro injekci, čímž se získá aplikovatelný objem 0,5 ml. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že může být podáno 250 µg romiplostimu (viz tabulka obsah injekční lahvičky níže).

Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok

Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok se rekonstituuje v 1,2 ml sterilní vody pro injekci, čímž se získá aplikovatelný objem 1 ml. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že může být podáno 500 µg romiplostimu (viz tabulka obsah injekční lahvičky níže).

Obsah injekční lahvičky:

Nplate injekční lahvička k jednorázovému použití	**Celkový obsah romiplostimu v injekční lahvičce**		**Objem sterilní vody pro injekci**		**Aplikovatelné množství přípravku a objem**	**Výsledná koncentrace**
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg v 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

K rekonstituci tohoto léčivého přípravku použijte pouze sterilní vodu pro injekci. Při rekonstituci tohoto léku nesmí být použity roztoky chloridu sodného nebo bakteriostatická voda.

Vodu pro injekci je třeba vstříknout do injekční lahvičky. Obsah injekční lahvičky lze rozpustit jemným kroužením a převracením. Injekční lahvičkou silně netřepejte ani prudce nemíchejte. Rozpuštění přípravku Nplate netrvá obvykle déle než 2 minuty. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice nebo zda nezměnil zbarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý a nemá být podán, pokud obsahuje pevné částice a/nebo pokud změnil zbarvení.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ředění (je potřebné, pokud je vypočtená individuální dávka pacienta nižší než 23 µg)

Počáteční rekonstituce romiplostimu s udanými objemy sterilní vody pro injekci vede ke koncentraci 500 µg/ml u všech velikostí injekční lahvičky. Pokud je vypočtená individuální dávka pacienta nižší než 23 µg (viz bod 4.2), je nutný dodatečný krok ředění na koncentraci 125 µg/ml **sterilním fyziologickým roztokem o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervantu**, aby byl zajištěn přesný objem (viz tabulka níže).

Pokyny pro ředění:

Nplate injekční lahvička na jednorázové použití	**Do injekční lahvičky s rozpuštěným obsahem** přidejte tento objem sterilního fyziologického roztoku o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervantu	Koncentrace po zředění
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

K ředění musí být použit pouze sterilní fyziologický roztok o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervantu. Dextróza (5 %) ve vodě nebo sterilní voda pro injekci nesmí být k ředění použita. Žádná jiná ředidla nebyla testována.

Pro podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku po zředění viz bod 6.3.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. února 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

září 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 µg romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 µg (500 µg/ml) romiplostimu. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 250 µg romiplostimu.

Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 µg romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 µg (500 µg/ml) romiplostimu. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 500 µg romiplostimu.

Romiplostim produkují bakterie *Escherichia coli* (*E. coli*) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý.
Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nplate je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopenií (ITP), kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.

Dávkování

Přípravek Nplate se podává jednou týdně ve formě subkutánní injekce.

Úvodní dávka

Úvodní dávka romiplostimu je 1 µg/kg aktuální tělesné hmotnosti.

Výpočet dávky

Úvodní nebo následná dávka, podávaná jednou týdně:	Tělesná hmotnost* v kg x dávka v µg/kg = individuální dávka pro pacienta v µg
Objem určený k podání:	Dávka v µg x $\frac{1\ \text{ml}}{500\ \mu\text{g}}$ = objem určený k podání v ml
Příklad:	Pacient o hmotnosti 75 kg zahájí léčbu dávkou romiplostimu 1 µg/kg. Individuální dávka pro pacienta = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Odpovídající objem roztoku Nplate určený k podání = 75 µg x $\frac{1\ \text{ml}}{500\ \mu\text{g}}$ = 0,15 ml

*Při výpočtu dávky romiplostimu na počátku léčby je třeba vždy vycházet z aktuální tělesné hmotnosti pacienta. Další úpravy dávky jsou založeny pouze na změnách počtu krevních destiček a provádějí se postupně po 1 µg/kg (viz tabulka níže).

Úpravy dávky

Na počátku léčby se vychází při výpočtu dávky z aktuální tělesné hmotnosti pacienta. Dávka romiplostimu, podávaná jednou týdně, se zvyšuje postupně vždy o 1 µg/kg, dokud počet krevních destiček pacienta nebude ≥50 x 10^9/l. Počet krevních destiček má být vyšetřován každý týden až do dosažení stabilního počtu (≥50 x 10^9/l po dobu minimálně 4 týdnů bez úpravy dávky). Počet krevních destiček se pak má kontrolovat jednou za měsíc. Nemá být překročena maximální týdenní dávka 10 µg/kg.

Dávku upravujte následujícím způsobem:

Počet krevních destiček (x 10^9/l)	Úprava
<50	Zvyšte týdenní dávku (podávanou jednou týdně) o 1 µg/kg
>150 během dvou po sobě následujících týdnů	Snižte týdenní dávku (podávanou jednou týdně) o 1 µg/kg
>250	Přípravek nepodávejte a pokračujte v kontrolách počtu destiček každý týden Při poklesu počtu krevních destiček <150 x 10^9/l pokračujte v týdenním podávání dávky snížené o 1 µg/kg

Vlivem rozdílné interindividuální odezvy krevních destiček může po snížení dávky nebo vysazení léku u některých pacientů dojít k náhlému snížení počtu krevních destiček pod 50 x 10^9/l. V těchto případech je, v závislosti na klinickém stavu, vhodné zvážit vyšší hladiny počtu krevních destiček pro snižování dávky (200 x 10^9/l) a pro vysazení léku (400 x 10^9/l).

Ztráta odpovědi na léčbu nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček při léčbě romiplostimem v doporučeném dávkování má být podnětem k pátrání po příčině tohoto stavu (viz bod 4.4 Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem).

Ukončení léčby

Léčba romiplostimem má být ukončena, pokud po 4 týdnech podávání romiplostimu v nejvyšší týdenní dávce 10 µg/kg nedojde ke zvýšení počtu krevních destiček na hodnotu, která je dostatečná k zabránění klinicky významnému krvácení.

Pacienti mají být pravidelně klinicky kontrolováni a ošetřující lékař má na základě individuálního posouzení rozhodnout o pokračování léčby, pacienty bez splenektomie je třeba posoudit z hlediska splenektomie. Po ukončení léčby je opětovný výskyt trombocytopenie pravděpodobný (viz bod 4.4).

Pacienti v pokročilém věku (≥65 let)

U pacientů ve věku ≥65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku při porovnání s pacienty ve věku <65 let (viz bod 5.1). Na podkladě těchto údajů není nutno u starších pacientů upravovat dávkování, doporučuje se však opatrnost vzhledem k nízkému počtu pacientů v pokročilém věku, dosud zahrnutých do klinických hodnocení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost romiplostimu 250/500 µg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, který se rovněž používá pro svépomocné podání u vhodných dospělých pacientů, nebyla dosud stanovena u pacientů mladších 18 let. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Svépomocné podání romiplostimu u pediatrických pacientů není povoleno. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Pro podávání v této populaci mohou být vhodnější jiné lékové formy/síly.

Pacienti s poruchou funkce jater

Romiplostim nemá být podáván pacientům se středně těžkým až závažným stupněm jaterní insuficience (skóre podle Childa a Pugha ≥7). Výjimkou je situace, kdy očekávaný prospěch z podání léku převáží odhadované riziko portální venózní trombózy u pacientů s trombocytopenií spojenou s jaterní nedostatečností, léčených agonisty trombopoetinových (TPO) receptorů (viz část 4.4).

Je-li léčba romiplostimem nezbytná, je nutné pečlivě sledovat počet krevních destiček pro snížení rizika tromboembolických komplikací na minimum.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

V těchto skupinách pacientů se neuskutečnila žádná formální klinická hodnocení. Nplate má být u těchto pacientů používán se zvýšenou opatrností.

<u>Způsob podání</u>

Subkutánní podání.

Po rekonstituci prášku se injekční roztok Nplate podává subkutánně. Objem určený k podání může být velmi malý. Výpočet dávky a rozpuštění ve správném objemu sterilní vody pro injekci při přípravě Nplate je nutno provést pečlivě. Zvláštní pozornost je třeba věnovat natažení správného objemu Nplate z injekční lahvičky pro subkutánní aplikaci - je třeba použít injekční stříkačku se stupnicí po 0,01 ml.

Pacienti se stabilním počtem krevních destiček ≥50 x 10^9/l po dobu alespoň 4 týdnů bez úpravy dávky si mohou po uvážení lékaře podávat Nplate injekční roztok sami. Pacienti způsobilí podávat si Nplate sami mají být na tyto postupy školeni.

Po prvních 4 týdnech svépomocného podávání má být pacient při rekonstituci a podávání Nplate opět pod dohledem. Pouze pacienti, kteří prokážou schopnost sami si rozpustit a podat Nplate, mohou ve svépomocném podávání pokračovat.

Pokyny pro rekonstituci tohoto léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na bílkoviny pocházející z *E. coli*.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Recidiva trombocytopenie a krvácení po vysazení léčby

Po ukončení léčby romiplostimem se trombocytopenie pravděpodobně objeví znovu. Podávání antikoagulancií nebo antiagregancií po ukončení léčby romiplostimem představuje zvýšené riziko krvácení. Pacienti mají být kvůli riziku případného poklesu počtu krevních destiček přísně sledováni, eventuelně léčeni, aby po ukončení léčby romiplostimem nedošlo ke krvácení. V případě ukončení léčby romiplostimem se doporučuje opět nasadit léčbu ITP podle aktuálních doporučených postupů. Doplňková léčba může zahrnovat vysazení antikoagulancí a/nebo antiagregační léčby, podání antagonistů antikoagulancií nebo podání krevních destiček.

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

Ke zvýšení retikulinu kostní dřeně dochází pravděpodobně následkem stimulace TPO receptorů, která vyvolává zvýšení počtu megakaryocytů v kostní dřeni, což pak může vést k uvolňování cytokinů. Zvýšení retikulinu mohou naznačovat morfologické změny v buňkách periferní krve a lze jej odhalit biopsií kostní dřeně. Doporučuje se proto před a v průběhu léčby romiplostimem vyšetřit kompletní krevní obraz a nátěr z periferní krve na přítomnost morfologických buněčných abnormalit. Informace o zvýšení retikulinu, pozorovaném při klinických hodnoceních romiplostimu, naleznete v bodě 4.8.

Pokud je u pacientů pozorována ztráta účinnosti a v nátěru periferní krve jsou přítomny abnormality, má být podávání romiplostimu zastaveno. Pacient má podstoupit lékařskou prohlídku a případně i biopsii kostní dřeně s příslušným barvením na retikulin. Výsledek biopsie kostní dřeně je vhodné porovnat s výsledky předchozích vyšetření, pokud byly provedeny. V případě, že účinnost přípravku je zachována, ale nátěr z periferní krve je abnormální, má lékař posoudit klinický stav pacienta, zvážit biopsii kostní dřeně, poměr rizika a přínosu léčby romiplostimem a znovu přehodnotit možnosti alternativní léčby ITP.

Trombotické a tromboembolické komplikace

U populace ITP byly při užívání romiplostimu pozorovány trombotické/tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a infarktu myokardu. Tyto příhody se vyskytly bez ohledu na počet krevních destiček (viz bod 4.8). Výskyt trombotických/tromboembolických příhod pozorovaných v průběhu klinických hodnocení byl 6,0 % u romiplostimu a 3,6 % u placeba. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při podávání romiplostimu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolických komplikací jako jsou dědičné (t.j. Faktor V Leiden) nebo získané rizikové faktory (t.j. deficience ATIII, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, dlouhodobá imobilizace, malignity, užívání kontraceptiv nebo hormonální substituční léčby, stav po operaci/úrazu, obezita a kouření. Doporučuje se u pacientů sledovat známky a příznaky trombotických/tromboembolických příhod a tyto neprodleně léčit podle institucionálních pokynů a standardní lékařské praxe.

U pacientů s chronickým jaterním onemocněním léčených romiplostimem byly hlášeny případy tromboembolických příhod včetně portální venózní trombózy. U těchto skupin pacientů je nutné užívat romiplostim se zvýšenou opatrností. Je třeba dodržovat směrnice pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

Chyby medikace

U pacientů, kterým byl podáván Nplate, byly hlášeny chyby medikace zahrnující předávkování a poddávkování, je třeba provést výpočet dávky a dodržovat pokyny pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

Předávkování může vést k nadměrnému zvýšení počtu krevních destiček provázenému trombotickými a tromboembolickými komplikacemi. Pokud je počet destiček nadměrně zvýšen, přerušte podávání Nplate a sledujte počet destiček. V léčbě Nplate pokračujte dle doporučení pro dávkování a podávání. Poddávkování může vést k nižšímu počtu krevních destiček, než se očekává a možnému krvácení. U pacientů léčených Nplate je třeba počet destiček sledovat (viz body 4.2, 4.4 a 4.9).

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

Pozitivní poměr přínosu a rizika romiplostimu byl prokázán pouze u léčby trombocytopenie spojené s ITP (viz bod 4.1) a romiplostim se nesmí používat u jiných klinických stavů spojených s trombocytopenií.

Diagnóza ITP u dospělých a starších pacientů má být potvrzena vyloučením ostatních známých příčin prezentujících se trombocytopenií, obzvlášť vyloučením MDS. Před zahájením léčby romiplostimem a v průběhu nemoci a léčby je třeba zvážit provedení punkce a biopsie kostní dřeně u pacientů se systémovými symptomy nebo abnormálními příznaky, jako je zvýšení počtu periferních blastů.

V klinických hodnoceních romiplostimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem byly pozorovány případy přechodného zvýšení počtu blastů a byly hlášeny případy progrese MDS do AML. V randomizované placebem kontrolované studii u MDS pacientů byla léčba romiplostimem předčasně ukončena z důvodu početního nárůstu progrese onemocnění do AML a zvýšením počtu blastů v oběhu o více než 10 % u pacientů léčených romiplostimem. V těchto případech byl přechod MDS do AML častěji pozorován u pacientů s klasifikací MDS RAEB – 1 než u pacientů s nízkým rizikem MDS.

Romiplostim se s výjimkou klinických studií nesmí používat k léčbě trombocytopenie způsobené MDS nebo trombocytopenie způsobené jinak než ITP.

Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem

Ztráta odpovědi na léčbu nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček při léčbě romiplostimem v doporučeném dávkování má být podnětem k pátrání po příčině tohoto stavu, včetně vyšetření imunogenity (viz bod 4.8) a zvýšení retikulinu v kostní dřeni (viz výše).

Účinky romiplostimu na červené a bílé krvinky

V neklinických toxikologických studiích (na potkanech a opicích), a rovněž u pacientů s ITP, byly pozorovány změny parametrů červených (snížení) a bílých (zvýšení) krvinek. U pacientů se mohou nezávisle na statusu splenektomie vyskytnout souběžně anémie a leukocytóza (v období 4týdenního intervalu), častěji však byly pozorovány u pacientů po předchozí splenektomii. U pacientů léčených romiplostimem je třeba zvážit kontrolování těchto parametrů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Potenciální interakce romiplostimu se souběžně podávanými léčivými přípravky, vzniklé v důsledku vazby na plazmatické proteiny, zůstávají neznámé.

K léčbě ITP v klinických hodnoceních byly, v kombinaci s romiplostimem, používány kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin, intravenózní imunoglobulin (IVIG) a antiD imunoglobulin. Pokud je romiplostim podáván současně s jinými léky na léčbu ITP, je třeba sledovat počet krevních destiček, aby jejich množství nepřekročilo doporučená rozmezí (viz bod 4.2).

Dávka kortikosteroidů, danazolu a azathioprinu může být snížena nebo jejich podávání ukončeno, pokud jsou podávány v kombinaci s romiplostimem (viz bod 5.1). Snižujeme-li dávku nebo vysazujeme-li jiné léky na ITP, je třeba sledovat počet krevních destiček, aby jejich množství nekleslo pod doporučenou hodnotu (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro použití romiplostimu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jsou jen omezené údaje.

Studie na zvířatech prokázaly, že romiplostim prochází přes placentu a zvyšuje počet krevních destiček u plodů. Ve studiích na zvířatech byly také pozorovány postimplantační ztráty a mírný nárůst perinatální mortality mláďat (viz bod 5.3).

Není doporučeno podávat romiplostim v těhotenství a ženám, které neužívají antikoncepci a mohly by otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se romiplostim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Musí být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo ukončit/pozastavit léčbu romiplostimem posouzením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nplate mírně ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu klinických hodnocení pociťovali někteří pacienti lehké až středně závažné přechodné záchvaty závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Na základě analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří dostávali romiplostim ve čtyřech kontrolovaných a pěti nekontrolovaných klinických hodnoceních, byl celkový výskyt nežádoucích účinků u romiplostimem léčených pacientů 91,5 % (248/271). Průměrná délka expozice romiplostimu v této studijní populaci byla 50 týdnů.

Nejzávažnější nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Nplate, zahrnují: recidivu trombocytopenie a krvácení po ukončení léčby, zvýšení retikulinu kostní dřeně, trombotické/tromboembolické komplikace, chyby medikace a progresi stávajícího MDS do AML. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnují hypersenzitivní reakce (včetně případů vyrážky, kopřivky a angioedému) a bolest hlavy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence byly definovány následujícím způsobem: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů podle MedDRA jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající incidence.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích Rinitida***	Gastroenteritida Faryngitida*** Konjunktivitida*** Infekce ucha*** Sinusitida***/**** Bronchitida****	Chřipka Lokalizovaná infekce Zánět nosohltanu
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Mnohočetný myelom Myelofibróza
Poruchy krve a lymfatického systému		Poruchy kostní dřeně* Trombocytopenie* Anémie	Aplastická anémie Selhání kostní dřeně Leukocytóza Splenomegalie Thrombocytémie Zvýšený počet krevních destiček Abnormální počet krevních destiček
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita**	Angioedém	
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance alkoholu Anorexie Snížená chuť k jídlu Dehydratace Dna
Psychiatrické poruchy		Nespavost	Deprese Neobvyklé sny
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závratě Migréna Parestézie	Klonus Poruchy chuti Hypoestezie Hypogeuzie Periferní neuropatie Trombóza transverzálního sinu
Poruchy oka			Krvácení do spojivek Porucha akomodace Slepota Oční poruchy Svědění očí Zvýšené slzení Otok papily Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu			Závrať
Srdeční poruchy		Palpitace	Infarkt myokardu Zrychlená srdeční frekvence
Cévní poruchy		Zrudnutí Hluboká žilní trombóza	Hypotenze Periferní embólie Periferní ischémie Zánět žil Zánět povrchových žil Trombóza Erytromelalgie

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest***	Plicní embólie*	Kašel Vodnatý výtok z nosu Suchost hrdla Dyspnoe Překrvení nosu Bolestivé dýchání
Gastrointestinální poruchy	Bolest nadbřišku***	Nauzea Průjem Bolesti břicha Zácpa Dyspepsie	Zvracení Rektální krvácení Zápach z úst Dysfagie Gastroezofageální reflux Jasně červená krev ve stolici Krvácení v ústech Žaludeční dyskomfort Stomatitida Změna barvy zubů
Poruchy jater a žlučových cest			Trombóza vrátnicové žíly Zvýšená hladina transaminázy
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus Ekchymóza Vyrážka	Alopecie Přecitlivělost na světlo Akné Kontaktní dermatitida Suchost kůže Ekzém Erytém Odlupování kůže Nadměrný růst vlasů Prurigo Purpura Pupínková vyrážka Svědivá vyrážka Kožní uzlíky Neobvyklý zápach kůže Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Myalgie Svalové křeče Bolesti končetin Bolesti zad Bolesti kostí	Svalové napětí Svalová slabost Bolest ramen Svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest			Bílkovina v moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vaginální krvácení

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Periferní edém Onemocnění podobné chřipce Bolest Astenie Horečka Zimnice Reakce v místě vpichu Periferní otok***	Krvácení v místě vpichu Bolest na hrudi Podrážděnost Nevolnost Otok obličeje Pocit horka Pocit paniky
Vyšetření			Zvýšený krevní tlak Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená tělesná teplota Snížená tělesná hmotnost Zvýšená tělesná hmotnost
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Zhmoždění	

* viz bod 4.4
** Hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky a angioedému
*** Další nežádoucí účinky pozorované v pediatrických studiích
**** Další nežádoucí účinky pozorované u dospělých pacientů s trváním ITP po dobu až 12 měsíců

Dospělá populace s trváním ITP po dobu až 12 měsíců

Bezpečnostní profil romiplostimu byl u dospělých pacientů celkově podobný bez ohledu na dobu trvání ITP. Konkrétně bylo do integrované analýzy ITP ≤ 12 měsíců (n = 311) zahrnuto 277 dospělých pacientů s trváním ITP po dobu ≤ 12 měsíců, kteří dostali alespoň jednu dávku romiplostimu v 9 studiích ITP (viz také bod 5.1). V této integrované analýze se u pacientů léčených romiplostimem s trváním ITP po dobu až 12 měsíců vyskytly následující nežádoucí účinky (nejméně 5% výskyt a nejméně o 5 % častěji u přípravku Nplate ve srovnání s placebem nebo standardem péče), ale nebyly pozorovány u dospělých pacientů s trváním ITP > 12 měsíců: bronchitida, sinusitida (hlášené často (≥ 1/100 až < 1/10)).

Pediatrická populace

V pediatrických studiích bylo 282 pediatrických subjektů s ITP léčeno romiplostimem ve 2 kontrolovaných a 3 nekontrolovaných klinických hodnoceních. Medián trvání expozice byl 65,4 týdnů. Celkový bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých.

Pediatrické nežádoucí reakce jsou získány z každého randomizovaného souboru pediatrických pacientů s ITP s hodnocením bezpečnosti (2 kontrolovaná klinická hodnocení) a souboru pediatrických pacientů s ITP s hodnocením bezpečnosti (2 kontrolovaná a 3 nekontrolovaná klinická hodnocení), kde byl výskyt u subjektů minimálně o 5 % vyšší v rameni s romiplostimem v porovnání s placebem a minimálně 5% výskyt u subjektů léčených romiplostimem.

Nejčastější nežádoucí reakce u pediatrických pacientů s ITP ve věku 1 rok a starších byly infekce horních cest dýchacích, rhinitida, kašel, bolest orofaryngu, bolest v nadbřišku, průjem, vyrážka, pyrexie, pohmoždění (hlášena velmi často (≥1/10)) a faryngitida, konjunktivitida, ušní infekce, gastroenteritida, sinusitida, purpura, kopřivka a periferní otoky (hlášené často (≥1/100 až <1/10)).

Bolest oropharyngu, bolest nadbřišku, rhinitida, faryngitida, konjunktivitida, ušní infekce, sinusitida a periferní otoky byly další nežádoucí reakce pozorované v pediatrických studiích v porovnání s nežádoucími reakcemi pozorovanými ve studiích u dospělých.

Některé z nežádoucích reakcí pozorované u dospělých byly hlášeny častěji u pediatrických subjektů, jako např. kašel, průjem, vyrážka, pyrexie a pohmoždění, které byly hlášeny velmi často (≥1/10) u pediatrických subjektů a purpura a kopřivka byly u pediatrických subjektů hlášeny často (≥1/100 až <1/10).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené účinky byly dále přisuzovány léčbě romiplostimem.

Krvácivé příhody

V průběhu celého klinického programu léčby ITP u dospělých byl pozorován inverzní poměr mezi krvácivými příhodami a počtem krevních destiček. Všechny klinicky signifikantní (≥3. stupeň) krvácivé příhody se vyskytly u pacientů s počtem krevních destiček <30 x 10^9/l. Všechny krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně se vyskytly při počtu krevních destiček <50 x 10^9/l. Mezi pacienty léčenými přípravkem Nplate a pacienty léčenými placebem nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v celkovém výskytu krvácivých příhod.

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů, 9 pacientů hlásilo krvácivou příhodu, která byla považována za závažnou (5 [6,0 %] při léčbě romiplostimem, 4 [9,8 %] při léčbě placebem; poměr šancí [romiplostim /placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně byly hlášené u 15 % pacientů léčených romiplostimem a u 34 % pacientů léčených placebem (poměr šancí [romiplostim /placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

V pediatrickém hodnocení fáze 3 byl průměrný (SD) počet složených krvácivých epizod (viz 5.1) 1,9 (4,2) v rameni s romiplostimem a 4,0 (6,9) v rameni s placebem.

Trombocytóza

Na základě analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří dostávali romiplostim ve čtyřech kontrolovaných a pěti nekontrolovaných klinických hodnoceních, byly hlášeny 3 případy trombocytózy, n = 271. U žádného z těchto tří pacientů nebyly hlášeny žádné klinické následky v souvislosti se zvýšeným počtem krevních destiček.

Trombocytóza se u pediatrických subjektů vyskytla méně často (≥ 1/1 000 až < 1/100), s incidencí 1 (0,4 %). Incidence byla 1 (0,4 %) jak u stupně ≥ 3, tak i u závažné trombocytózy.

Trombocytopenie po ukončení léčby

Na základě analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří dostávali romiplostim ve čtyřech kontrolovaných a pěti nekontrolovaných klinických hodnoceních, byly hlášeny 4 případy trombocytopenie po ukončení léčby, n = 271 (viz bod 4.4).

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

V randomizovaném placebem kontrolovaném hodnocení u pacientů s MDS byla léčba romiplostimem předčasně ukončena z důvodu početního nárůstu progrese onemocnění do AML a přechodného nárůstu počtu blastů u pacientů léčených romiplostimem v porovnání s placebem. V těchto případech byl pozorován přechod MDS do AML častěji u pacientů s klasifikací MDS RAEB – 1 (viz bod 4.4). Celkové přežití bylo stejné v porovnání s placebem.

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

Léčba romiplostimem v klinických studiích byla u 4 z 271 pacientů ukončena kvůli hromadění retikulinu v kostní dřeni. U 6 dalších pacientů byl retikulin nalezen v punktátu kostní dřeně (viz bod 4.4).

V pediatrickém klinickém hodnocení (viz bod 5.1) se u subjektů s hodnotitelnou biopsií kostní dřeně provedenou během klinického hodnocení vyvinul zvýšený retikulin 1 rok po expozici romiplostimu u 5 z 27 subjektů (18,5 %) (kohorta 1) a 2 roky po expozici romiplostimu u 17 ze 36 subjektů (47,2 %) (kohorta 2). U žádného subjektu ale nebyla prokázána abnormalita kostní dřeně, která by nebyla shodná se základní diagnózou ITP při vstupu do studie nebo při léčbě.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. V klinických hodnoceních u dospělých pacientů s ITP se zjišťovaly protilátky proti romiplostimu a TPO. U 5,7 % (60/1 046), respektive 3,2 % (33/1 046) hodnocených pacientů byla prokázána přítomnost protilátek vázajících se na romiplostim, respektive TPO. Pouze u 4 pacientů byly prokázány neutralizační protilátky proti romiplostimu, ale tyto protilátky nereagovaly zkříženě s endogenním TPO. Z těchto 4 pacientů byl u 2 testovaných pacientů průkaz neutralizačních protilátek proti romiplostimu negativní v posledním časovém bodě pacienta (přechodně pozitivní) a 2 pacienti zůstali pozitivní v posledním časovém bodě pacienta (trvale pozitivní). Výskyt preexistujících protilátek proti romiplostimu a TPO byl 3,3 % (35/1 046), respektive 3,0 % (31/1 046).

V pediatrických studiích byl výskyt vazebných protilátek proti romiplostimu kdykoliv během jejich průběhu 9,6 % (27/282). Z 27 subjektů měly 2 subjekty přítomné vazebné non-neutralizační protilátky proti romiplostimu již při vstupu do studie. Dodatečně se u 2,8 % (8/282) subjektů vytvořily neutralizační protilátky proti romiplostimu. Celkem 3,9 % (11/282) subjektů mělo přítomné vazebné protilátky proti TPO kdykoliv během léčby romiplostimem. Z těchto 11 subjektů byly u 2 již předtím přítomné vazebné non-neutralizační protilátky proti TPO. Jeden subjekt (0,35 %) měl po vstupu do klinického hodnocení slabě pozitivní výsledek na neutralizační protilátky proti TPO během klinické studie (trvale negativní na protilátky proti romiplostimu), přičemž při vstupu do studie měl výsledek negativní. Subjekt vykazoval přechodnou protilátkovou odpověď na neutralizační protilátky proti TPO, s negativním výsledkem v posledním časovém bodě subjektu testovaném v období studie.

Do postmarketingového registračního hodnocení bylo zařazeno 19 pediatrických pacientů s potvrzenou diagnózou. Výskyt vazebných protilátek proti romiplostimu po léčbě byl 16 % (3/19) a z nich 5,3 % (1/19) bylo pozitivních na neutralizační protilátky proti romiplostimu. Protilátky proti TPO nebyly zjištěny. Do této studie bylo celkem zařazeno 184 dospělých pacientů s potvrzenou diagnózou. U těchto pacientů byl výskyt vazebných protilátek proti romiplostimu po léčbě 3,8 % (7/184) a z nich 0,5 % (1/184) bylo pozitivních na neutralizační protilátky proti romiplostimu. U 2,2 % (4/184) dospělých pacientů se rozvinula vazebná non-neutralizační protilátka proti TPO.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U potkanů, kterým byla podána jednorázová dávka 1 000 µg/kg (100násobek maximální klinické dávky 10 µg/kg), ani u opic po opakovaném podání romiplostimu v dávce 500 µg/kg (50násobek maximální klinické dávky 10 µg/kg) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Při předávkování se může počet krevních destiček výrazně zvýšit a způsobit trombotické/tromboembolické komplikace. Pokud došlo k výraznému zvýšení počtu krevních destiček, Nplate vysaďte a kontrolujte počet krevních destiček. Při znovunasazení léčby Nplate se řiďte doporučeními pro dávkování a podání (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hemostyptika, jiná systémová hemostatika; ATC kód: B02BX04

Mechanismus účinku

Romiplostim je Fc-peptidový fúzní protein (peptilátka), který signalizuje a aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím TPO receptoru (označovaného také jako cMpl), čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček. Peptilátková (*peptibody*) molekula se skládá z Fc oblasti (domény) lidského imunoglobulinu IgG1, jehož každá jednořetězcová podjednotka se kovalentně váže C-koncem na peptidový řetězec obsahující 2 domény, které se vážou na TPO receptor (*TPO receptor-binding domain*).

Romiplostim nemá žádnou sekvenci aminokyselin shodnou s endogenním TPO. V předklinických a klinických hodnoceních nereagovaly žádné anti-romiplostimové protilátky zkříženě s endogenním TPO.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost romiplostimu byla hodnocena za období až 3 let kontinuální léčby.
V klinických hodnoceních vedla léčba romiplostimem ke zvýšení počtu krevních destiček, které záviselo na dávce. Dosažení maximálního účinku na počet krevních destiček trvá přibližně 10 – 14 dní a nezávisí na velikosti dávky. Po jednorázové subkutánní dávce romiplostimu 1 až 10 µg/kg, podané pacientům s ITP, byl nejvyšší počet krevních destiček v průběhu 2 až 3 týdnů 1,3 až 14,9krát vyšší než počáteční počet krevních destiček a odpověď na léčbu byla u pacientů rozdílná. Počty krevních destiček u pacientů s ITP, kteří dostali 6 týdenních dávek romiplostimu 1 nebo 3 µg/kg, byly u většiny pacientů v rozmezí od 50 do 450 x 10^9/l. Z 271 pacientů, kteří dostali romiplostim v klinických hodnoceních léčby ITP, bylo 55 pacientů (20 %) ve věku 65 let a více a 27 pacientů (10 %) ve věku 75 let a více. V placebem-kontrolovaných studiích nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku mezi mladšími a staršími pacienty.

Výsledky hlavních (pivotních) placebem-kontrolovaných studií

Bezpečnost a účinnost romiplostimu byla hodnocena ve dvou placebem-kontrolovaných a dvojitě zaslepených studiích u dospělých pacientů s ITP, kteří před vstupem do studie absolvovali nejméně jednu léčbu a kteří reprezentovali celé spektrum těchto pacientů s ITP.

Studie S1 (20030212) hodnotila pacienty, kteří nepodstoupili splenektomii a nedostatečně reagovali nebo netolerovali předchozí léčbu. Pacienti měli v době vstupu do studie stanovenu diagnózu ITP po medián 2,1 roku (rozpětí 0,1 až 31,6). Pacienti před vstupem do studie absolvovali medián 3 (rozmezí od 1 do 7) terapie ITP. Předcházející léčebné postupy zahrnovaly použití kortikosteroidů (90 % všech pacientů), imunoglobulinů (76 %), rituximabu (29 %), cytotoxických přípravků (21 %), danazolu (11 %) a azathioprinu (5 %). Medián počtu krevních destiček při vstupu do studie byl 19 x 10^9/l.

Studie S2 (20030105) hodnotila pacienty po splenektomii s pokračující trombocytopenií. Pacienti měli v době vstupu do studie stanovenu diagnózu ITP po medián 8 let (rozpětí 0,6 až 44,8). Kromě splenektomie absolvovali před vstupem do studie medián 6 (rozmezí od 3 do 10) terapií ITP. Předcházející léčebné postupy zahrnovaly použití kortikosteroidů (98 % všech pacientů),

imunoglobulinů (97 %), rituximabu (71 %), danazolu (37 %), cytotoxických přípravků (68 %) a azathioprinu (24 %). Medián počtu krevních destiček při vstupu do studie byl 14 x 10^9/l.

Uspořádání obou studií bylo podobné. Pacienti (ve věku ≥18 let) byli randomizováni v poměru 2 : 1 pro užívání úvodní dávky romiplostimu 1 µg/kg nebo placeba. Pacienti dostávali jednu subkutánní injekci týdně po dobu 24 týdnů. Dávky byly upravovány tak, aby udržely počet krevních destiček v požadovaném rozmezí (50 až 200 x 10^9/l). V obou studiích byla účinnost přípravku stanovena podle zvýšení podílu pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé odpovědi krevních destiček. Medián průměrné týdenní dávky přípravku činil 3 µg/kg u splenektomovaných pacientů a 2 µg/kg u pacientů bez splenektomie.

Trvalé odpovědi krevních destiček dosáhl v obou studiích signifikantně větší podíl pacientů léčených romiplostimem (v porovnání s pacienty léčenými placebem). Po prvních 4 týdnech placebem kontrolovaných studií udržoval romiplostim (během šestiměsíčního období léčby) počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l u 50 % až 70 % pacientů. Ve skupině léčené placebem dosáhlo odpovědi krevních destiček během 6 měsíců léčby 0 % až 7 % pacientů. Souhrn hlavních cílových ukazatelů účinnosti je uveden níže.

Souhrn hlavních cílových ukazatelů účinnosti v placebem-kontrolovaných studiích

	Studie 1 Pacienti bez splenektomie		**Studie 2 Pacienti po splenektomii**		**Kombinace studií 1 & 2**	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Počet (%) pacientů s trvalou odpovědí krevních destiček[a]	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95% CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-hodnota	<0,0001		0,0013		<0,0001	
Počet (%) pacientů s celkovou odpovědí krevních destiček[b]	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95% CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-hodnota	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Průměrný počet týdnů s odpovědí krevních destiček[c]	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-hodnota	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Počet (%) pacientů vyžadujících záchrannou léčbu[d]	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95% CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-hodnota	0,001		0,0175		<0,0001	

	Studie 1 Pacienti bez splenektomie		Studie 2 Pacienti po splenektomii		Kombinace studií 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Počet (%) pacientů s trvalou odpovědí krevních destiček při stabilní dávce[e]	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95% CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-hodnota	0,0001		0,0046		<0,0001	

[a] Trvalá odpověď krevních destiček byla definována jako týdenní počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l dosažený 6krát nebo vícekrát během 18.–25. týdne studie, přičemž v průběhu léčby nebyla ani jednou podána záchranná léčba.
[b] Celková odpověď krevních destiček je definována jako dosažení trvalé nebo přechodné odpovědi na léčbu. Přechodná odpověď krevních destiček byla definována jako týdenní počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l 4krát nebo vícekrát v průběhu 2. – 25. týdne studie bez trvalé odpovědi krevních destiček. Pacient nemusí mít týdenní odpověď během 8 týdnů po podání jakýchkoliv záchranných léků.
[c] Počet týdnů odpovědi krevních destiček je definován jako počet týdnů s počtem destiček ≥ 50 x 10^9/l v průběhu 2. – 25. týdne studie. Pacient nemusí mít týdenní odpověď během 8 týdnů po podání jakýchkoliv záchranných léků.
[d] Záchranná léčba je definována jako jakákoliv léčba podávaná pro zvýšení počtu krevních destiček. Pacienti, kteří potřebují záchranné léky, nebyli považováni za pacienty s trvalou odpovědí. Záchranná léčba povolená v této studii: IVIG, transfúze krevních destiček, antiD imunoglobulin a kortikosteroidy.
[e] Stabilní dávka je definována jako dávka udržovaná ± 1 µg/kg v průběhu posledních 8 týdnů léčby.

Výsledky studií u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou a perzistující ITP

Studie S3 (20080435) byla otevřená studie s jedním ramenem u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď (počet krevních destiček ≤ 30 x 10^9/l) na léčbu první linie. Do studie bylo zařazeno 75 pacientů, u nichž byl medián věku 39 let (rozmezí 19 až 85), a 59 % bylo žen.

Medián času od diagnózy ITP do zařazení do studie byl 2,2 měsíce (rozmezí 0,1 až 6,6). Šedesát procent pacientů (n = 45) mělo trvání ITP < 3 měsíce a 40 % (n = 30) mělo trvání ITP ≥ 3 měsíce. Medián počtu krevních destiček při screeningu byl 20 x 10^9/l. Předchozí léčby ITP zahrnovaly kortikosteroidy, imunoglobuliny a anti-D imunoglobuliny. Pacienti, kteří již dostávali léčebné terapie ITP při konstantním dávkovacím schématu, měli možnost během studií pokračovat v těchto léčebných postupech. Záchranné terapie byly povoleny (tj. kortikosteroidy, IVIG, transfuze krevních destiček, anti-D imunoglobulin, dapson, danazol a azathioprin).

Pacienti dostávali jednou týdně s.c. injekce romiplostimu po dobu 12 měsíců s individuální úpravou dávky pro udržení počtu krevních destiček (50 x 10^9/l až 200 x 10^9/l). Během studie byl medián týdenní dávky romiplostimu 3 µg/kg (25. až 75. percentil: 2–4 µg/kg).

Ze 75 pacientů zařazených do studie 20080435 mělo během 12měsíční léčby 70 (93 %) odpověď krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l. Průměrný počet měsíců s odpovědí krevních destiček během 12měsíčního období léčby byl 9,2 (95% CI: 8,3; 10,1) měsíců; medián byl 11 (95% CI: 10, 11) měsíců. Kaplanův-Meierův odhad mediánu doby do první odpovědi krevních destiček byl 2,1 týdne (95% CI: 1,1; 3,0). Dvacet čtyři (32 %) pacientů udržovalo remisi bez léčby, definovanou jako udržení všech vyšetření počtů krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l po dobu nejméně 6 měsíců v nepřítomnosti romiplostimu a jakýchkoli léčiv na ITP (souběžných nebo záchranných); medián doby do nástupu udržení všech vyšetření počtu krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l na minimálně 6 měsíců činil 27 týdnů (rozmezí 6 až 57).

Do integrované analýzy účinnosti bylo zahrnuto 277 dospělých pacientů s trváním ITP po dobu ≤ 12 měsíců, kteří dostali alespoň jednu dávku romiplostimu v 9 studiích ITP (včetně studie S3). Z 277 pacientů léčených romiplostimem mělo 140 pacientů nově diagnostikovanou ITP (trvání ITP < 3 měsíce) a 137 pacientů mělo perzistující ITP (trvání ITP ≥ 3 až ≤ 12 měsíců). Procento pacientů, kteří dosáhli trvalé odpovědi krevních destiček, definované jako nejméně 6 týdenních vyšetření počtů krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l během 18. až 25. týdne léčby, bylo 50 % (95% CI: 41,4 % až 58,6 %) u 140 pacientů s nově diagnostikovanou ITP a 55 % (95% CI: 46,7 % až 64,0 %) u 137 pacientů s perzistující ITP. Medián (Q1, Q3) procenta času s odpovědí krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l byl 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) u pacientů s nově diagnostikovanou ITP a 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) u pacientů s perzistující ITP, v uvedeném pořadí. Záchranné léky rovněž vyžadovalo 47,4 % pacientů s nově diagnostikovanou ITP a 44,9 % pacientů s perzistující ITP.

Výsledky studií srovnávajících standardní péči (SP) u pacientů bez splenektomie

Studie S4 (20060131) byla otevřená randomizovaná 52týdenní studie u pacientů, kteří dostávali romiplostim nebo standardní léčbu (SP). Pacienti měli v době vstupu do studie stanovenu diagnózu ITP po medián 2 let (rozmezí 0,01 až 44,2). Tato studie hodnotila pacienty bez splenektomie s ITP a počtem krevních destiček <50 x 10^9/l. Romiplostim byl podáván 157 subjektům subkutánní (s.c.) injekcí jednou týdně s počáteční dávkou 3 µg/kg a upravenou v průběhu studie na rozmezí 1-10 µg/kg, aby byl udržen počet krevních destiček mezi 50 až 200 x 10^9/l, 77 subjektů dostávalo SP podle standardní praxe zdravotnického zařízení nebo léčebných doporučení.

Celková míra výskytu splenektomie byla 8,9 % (14 ze 157 subjektů) ve skupině s romiplostimem ve srovnání s 36,4 % (28 ze 77 subjektů) ve skupině se SP, s pravděpodobností (romiplostim vs SP) 0,17 (95% CI : 0,08; 0,35).

Celkový výskyt selhání léčby byl 11,5 % (18 ze 157 subjektů) ve skupině s romiplostimem v porovnání s 29,9 % (23 z 77 subjektů) ve skupině s SP, s pravděpodobností (romiplostim vs SP) 0,31 (95% CI : 0,15; 0,61).

Ze 157 subjektů randomizovaných do skupiny s romiplostimem tři pacienti nedostávali romiplostim. U 154 pacientů, kteří dostávali romiplostim, byl celkový medián expozice romiplostimu 52,0 týdnů a pohyboval se od 2 do 53 týdnů. Nejčastěji používaná týdenní dávka byla mezi 3-5 µg/kg (25. až 75. percentil v uvedeném pořadí; medián 3 µg/kg).

Ze 77 subjektů randomizovaných do skupiny se SP, dva pacienti nedostávali žádnou SP. U 75 pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku SP, byl celkový medián expozice SP 51 týdnů a pohyboval se v rozmezí od 0,4 do 52 týdnů.

Omezení povolených souběžných způsobů léčby ITP

V obou placebem-kontrolovaných a dvojitě zaslepených studiích bylo pacientům, kteří již užívali léky na ITP v konstantním dávkování, umožněno užívat tyto léky i v průběhu studie (kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin). Dvacet jedna pacientů bez splenektomie a 18 pacientů po splenektomii užívalo již v době vstupu do studie léky na ITP (zejména kortikosteroidy). Všichni (100 %) splenektomovaní pacienti, kteří dostávali romiplostim, byli schopni na konci léčebného období studie snížit dávku o více než 25 % nebo vysadit souběžnou léčbu (v porovnání se 17 % pacientů léčených placebem). Sedmdesát tři procent pacientů bez splenektomie, léčených romiplostimem, bylo schopno na konci studie snížit dávku o více než 25 % nebo vysadit souběžnou léčbu ITP – v porovnání s 50 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.5).

Krvácivé příhody

V průběhu celého klinického programu léčby ITP byl pozorován inverzní poměr mezi krvácivými příhodami a počtem krevních destiček. Všechny klinicky signifikantní (≥3. stupeň) krvácivé příhody se vyskytly u pacientů s počtem krevních destiček <30 x 10^9/l. Všechny krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně se vyskytly při počtu krevních destiček <50 x 10^9/l. Mezi pacienty léčenými

romiplostimem a pacienty léčenými placebem nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v celkovém výskytu krvácivých příhod.

Ve dvou placebem-kontrolovaných studiích byla u 9 pacientů hlášena krvácivá příhoda, která byla považována za závažnou (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Krvácivé příhody 2. nebo vyššího stupně byly hlášeny u 15 % pacientů léčených romiplostimem a u 34 % pacientů léčených placebem (Odds Ratio; [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit data u dětí mladších 1 roku.

Bezpečnost a účinnost romiplostimu byla hodnocena ve dvou placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích. Studie S5 (20080279) byla studie fáze 3 hodnotící léčbu romiplostimem o trvání 24 týdnů a studie S6 (20060195) byla studie fáze 1/2 hodnotící léčbu romiplostimem o trvání 12 týdnů (až 16 týdnů u vhodných respondérů, kteří vstoupili do čtyřtýdenního období farmakokinetického hodnocení).

Do obou studií byly zařazeny pediatrické subjekty (ve věku ≥1 rok až <18 let) s trombocytopenií (definovanou jako průměr 2 vyšetření počtu trombocytů s výsledkem ≤30 x 10^9/l, přičemž v žádné z obou studií nebyl počet trombocytů vyšší než 35 x 10^9/l) u ITP bez ohledu na to, zda byla u subjektů provedena splenektomie.

Ve studii S5 bylo 62 subjektů randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě romiplostimem (n = 42), nebo placebem (n = 20) a stratifikováno do 1 ze 3 kohort podle věku. Zahajovací dávka romiplostimu byla 1 µg/kg a dávky byly upravovány tak, aby se udržel počet trombocytů (50 až 200 x 10^9/l). Nejčastěji používaná týdenní dávka byla 3–10 µg/kg a maximální povolená dávka ve studii byla 10 µg/kg. Pacienti dostávali jednu subkutánní injekci týdně po dobu 24 týdnů. Z 62 subjektů, mělo 48 ITP > než 12 měsíců (32 subjektů dostávalo romiplostim a 16 subjektů dostávalo placebo).

Primárním cílovým parametrem byl výskyt trvalé odpovědi definované jako dosažení počtu krevních destiček minimálně ≥ 50 x 10^9/l při šesti týdenních vyšetřeních v 18.–25. týdnu léčby. Významně vyšší podíl subjektů v rameni s romiplostimem dosáhlo primárního cílového parametru v porovnání s placebovým ramenem (p = 0,0018). Trvalá odpověď krevních destiček byla pozorována u 22 subjektů (52 %) v rameni s romiplostimem a u 2 subjektů (10 %) v placebovém rameni: ≥ 1 až < 6 let věku u 38 % oproti 25 %; ≥ 6 do < 12 let věku u 56 % oproti 11 %; ≥ 12 do < 18 let věku u 56 % oproti 0.

V podskupině subjektů s ITP trváním > než 12 měsíců byl výskyt trvalé odpovědi rovněž významně vyšší v rameni s romiplostimem oproti placebovému rameni (p = 0,0022). Trvalá odpověď krevních destiček byla pozorována u 17 subjektů (53,1 %) v rameni s romiplostimem a u 1 subjektu (6,3 %) v placebovém rameni: ≥ 1 až < 6 let věku u 28,6 % oproti 25 %; ≥ 6 do <12 let věku u 63,6 % oproti 0 %; ≥ 12 do <18 let věku u 57,1 % oproti 0 %.

Složená krvácivá epizoda byla definovaná jako klinicky významné krvácivé příhody nebo použití záchranné medikace k zabránění vzniku klinicky významné krvácivé příhody v 2. až 25. týdnu léčebného období. Klinicky významná krvácivá příhoda byla definována jako krvácivá příhoda stupně ≥ 2 podle Obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) verze 3.0. Průměrný (SD) počet složených krvácivých epizod byl v rameni s romiplostimem 1,9 (4,2) a 4,0 (6,9) v placebovém rameni s mediánem (Q1, Q3) počtu krvácivých příhod 0,0 (0; 2) v rameni s romiplostimem a 0,5 (0; 4,5) v placebovém rameni.
V podskupině subjektů s ITP o trvání déle než 12 měsíců byl průměrný (SD) počet složených krvácivých epizod v rameni s romiplostimem 2,1 (4,7) a 4,2 (7,5) v rameni s placebem s mediánem (Q1, Q3) počtu krvácivých příhod 0,0 (0; 2) v rameni s romiplostimem a 0,0 (0; 4) v placebovém

rameni. Jelikož statistické testování výskytu použití záchranné medikace nebylo signifikantní, nebyl proveden žádný statistický test pro cílový parametr počtu složených krvácivých epizod.

Ve studii S6 bylo randomizováno 22 subjektů v poměru 3 : 1 k léčbě romiplostimem (n = 17) nebo placebem (n = 5). Dávky byly zvyšovány po 2 µg/kg každé 2 týdny a cílový počet krevních destiček byl ≥ 50 x 10^9/l. Léčba romiplostimem vedla k statisticky významně vyššímu výskytu odpovědi krevních destiček v porovnání s placebem (p = 0,0008). Z 22 subjektů, ITP trvala déle než 12 měsíců u 17 subjektů (14 subjektů dostávalo romiplostim a 3 subjekty užívaly placebo). Léčba romiplostimem vedla k statisticky významně vyššímu výskytu odpovědi krevních destiček v porovnání s placebem (p = 0,0147).

Pediatrické subjekty, které dokončily předchozí studii s romiplostimem (včetně studie S5) mohly být zařazeny do studie S7 (20090340), což byla otevřená prodloužená studie hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobého dávkování romiplostimu u trombocytopenických pediatrických subjektů s ITP.

Do této studie bylo celkem zařazeno 66 subjektů včetně 54 subjektů (82 %), které dokončily studii S5. Z nich 65 subjektů (98,5 %) dostalo nejméně 1 dávku romiplostimu. Medián (Q1, Q3) trvání léčby byl 135,0 týdnů (95,0 týdnů, 184,0 týdnů). Medián (Q1, Q3) průměrné týdenní dávky byl 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) nejčastější dávky podávané subjektům v léčebném období byl 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Z 66 subjektů zařazených do studie, trvala ITP > než 12 měsíců u 63 subjektů. Všech 63 subjektů dostalo nejméně 1 dávku romiplostimu. Medián (Q1, Q3) trvání léčby byl 138,0 týdnů (91,1 týdnů, 186,0 týdnů). Medián (Q1, Q3) průměrné týdenní dávky byl 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) nejčastější dávky podávané subjektům v léčebném období byl 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

Ve studii byl celkový výskyt odpovědi krevních destiček u subjektů (1 nebo více nálezů počtu krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l při nepoužívání záchranné medikace) 93,8 % (n = 61) a tato odpověď byla obdobná ve všech věkových skupinách. U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) počtu měsíců s odpovědí krevních destiček 30,0 měsíců (13,0 měsíců, 43,0 měsíců) a medián (Q1, Q3) doby ve studii byl 34,0 měsíců (24,0 měsíců, 46,0 měsíců). U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) procenta měsíců s odpovědí krevních destiček 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a u všech věkových skupin byl obdobný.

V podskupině subjektů s ITP o trvání > 12 měsíců byl celkový výskyt odpovědi krevních destiček 93,7 % (n = 59) a u všech věkových skupin byl obdobný. U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) počtu měsíců s odpovědí krevních destiček 30,0 měsíců (13,0 měsíců, 43,0 měsíců) a medián (Q1, Q3) doby ve studii byl 35,0 měsíců (23,0 měsíců, 47,0 měsíců). U všech subjektů byl medián (Q1, Q3) procenta měsíců s odpovědí krevních destiček 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a u všech věkových skupin byl obdobný.

Souběžnou léčbu ITP během studie užívalo celkem 31 subjektů (47,7 %) včetně 23 subjektů (35,4 %), které užívaly záchrannou léčbu, a 5 subjektů (7,7 %), které užívaly souběžnou léčbu ITP při vstupu do studie. Prevalence subjektů se souběžnou léčbou ITP prokázala trend směrem ke snížení v průběhu studie: z 30,8 % (1. až 12. týden) na < 20,0 % (13. až 240. týden) a poté 0 % od 240. týdne do konce studie.

V podskupině subjektů s trváním ITP > 12 měsíců užívalo 29 subjektů (46,0 %) souběžnou léčbu ITP včetně 21 subjektů (33,3 %), které užívaly záchrannou léčbu a 5 subjektů (7,9 %), které užívaly souběžnou léčbu ITP při vstupu do studie. Prevalence subjektů se souběžnou léčbou ITP prokázala trend směrem ke snížení v průběhu studie: z 31,7% (1. až 12. týden) na < 20,0 % (13. až 240. týden) a poté 0 % od 240. týdne do konce studie.

Prevalence užívání záchranné léčby u subjektů prokázala trend směrem ke snížení v průběhu studie: z 24,6 % (1. až 12. týden) na < 13,0 % (13. až 216. týden) a poté 0 % od 216. týdne do konce studie. Obdobné snížení prevalence užívání záchranné léčby u subjektů v průběhu studie bylo pozorováno v podskupině subjektů s trváním léčby ITP > 12 měsíců: z 25,4 % (1. až 12. týden) na ≤ 13,1 % (13. až 216. týden) a poté 0 % od 216. týdne do konce studie.

Studie S8 (20101221) byla dlouhodobá, otevřená, multicentrická studie fáze 3 s jedním ramenem prováděná u 203 pediatrických pacientů s diagnostikovanou ITP po dobu nejméně 6 měsíců, kteří podstoupili alespoň 1 předchozí léčbu ITP (kromě romiplostimu) nebo nebyli způsobilí pro jiné terapie ITP. Romiplostim byl podáván každý týden subkutánní injekcí počínaje dávkou 1 µg/kg s týdenními přírůstky až na maximální dávku 10 µg/kg, aby bylo dosaženo cílového počtu krevních destiček mezi 50 x 10^9/l a 200 x 10^9/l. Medián věku pacientů byl 10 let (rozmezí 1 až 17 let) a medián trvání léčby byl 155,9 (rozmezí 8,0 až 163,0) týdnů.

Průměr (SD) a medián procenta času s odpovědí krevních destiček (počet krevních destiček ≥ 50 x 10^9/l) během prvních 6 měsíců od zahájení léčby romiplostimem bez použití záchranné léčby za poslední 4 týdny byl 50,57 % (37,01) a 50,0 % v uvedeném pořadí. Šedesát (29,6 %) subjektů celkově dostalo záchranné léky. Povoleny byly záchranné léky (tj. kortikosteroidy, transfuze krevních destiček, IVIG, azathioprin, anti-D imunoglobulin a danazol).

Studie S8 také hodnotila kostní dřeň z hlediska tvorby retikulinu a kolagenu, jakož i abnormalit u pediatrických pacientů s ITP léčených romiplostimem. Pro hodnocení retikulinu a kolagenu byla použita modifikovaná stupnice klasifikace Bauermeister, zatímco k prokázání abnormalit kostní dřeně byla použita cytogenetika a fluorescenční in situ hybridizace (FISH). Na základě přiřazení kohorty v době zařazení do studie byli pacienti hodnoceni na retikulin a kolagen v kostní dřeni v 1. roce (kohorta 1) nebo 2. roce (kohorta 2) ve srovnání s výchozím stavem kostní dřeně na začátku studie. Z celkového počtu 79 pacientů zařazených do 2 kohort mělo 27 ze 30 (90 %) pacientů v kohortě 1 a 36 ze 49 (73,5 %) pacientů v kohortě 2 hodnotitelné biopsie kostní dřeně ve studii. Zvýšená tvorba retikulinových vláken byla hlášena u 18,5 % (5 z 27) pacientů v kohortě 1 a 47,2 % (17 z 36) pacientů v kohortě 2. U žádného pacienta ani v jedné kohortě se nevyvinula kolagenová fibróza nebo abnormalita kostní dřeně, která nebyla v souladu se základní diagnózou ITP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika romiplostimu měla dispozici označovanou jako „*target mediated*", která je pravděpodobně zprostředkována TPO receptory na krevních destičkách a dalších buňkách trombopoetické vývojové řady, jako jsou např. megakaryocyty.

Absorpce

Po subkutánním podání romiplostimu v dávce 3 až 15 µg/kg byly maximální sérové hladiny u pacientů s ITP dosaženy za 7 až 50 hodin (medián 14 hodin). Sérové koncentrace se u jednotlivých pacientů lišily a nekorelovaly s podanou dávkou přípravku. Sérové hladiny romiplostimu jsou zřejmě v inverzním vztahu k počtu krevních destiček.

Distribuce

Distribuční objem romiplostimu po intravenózním podání romiplostimu zdravým subjektům klesal nelineárně ze 122, 78,8 resp. 48,2 ml/kg při intravenózních dávkách 0,3, 1,0 resp. 10 µg/kg. Tento nelineární pokles distribučního objemu je ve shodě s *„target-mediated"* vazbou romiplostimu (na megakaryocyty a krevní destičky), která se může při podávání vyšších dávek saturovat.

Eliminace

Eliminační poločas romiplostimu se u pacientů s ITP pohyboval od 1 do 34 dní (medián 3,5 dne). Eliminace sérového romiplostimu je zčásti závislá na TPO receptorech na krevních destičkách. Po podané dávce byly u pacientů s vysokým počtem krevních destiček zjištěny nízké sérové koncentrace *a naopak*. V jiném klinickém hodnocení léčby ITP nebyla po 6 týdenních dávkách romiplostimu (3 µg/kg) pozorována žádná kumulace sérových koncentrací.

Zvláštní skupiny

Farmakokinetika romiplostimu u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater nebyla studována. Farmakokinetika romiplostimu není pravděpodobně klinicky významně ovlivněna věkem, tělesnou hmotností ani pohlavím.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie vícenásobné dávky romiplostimu probíhaly u potkanů po dobu 4 týdnů a u opic po dobu až 6 měsíců. Účinky pozorované v průběhu těchto studií se obecně týkaly trombopoetické aktivity romiplostimu a byly obdobné bez ohledu na délku trvání studie. Reakce v místě vpichu injekce rovněž souvisely s podáním romiplostimu. Myelofibróza kostní dřeně byla pozorována u potkanů při všech testovaných dávkách. Při těchto studiích nebyla myelofibróza za 4 týdny po ukončení léčby u zvířat pozorována, což poukazuje na reverzibilitu.

Při toxikologických studiích na potkanech a opicích, které probíhaly po dobu 1 měsíce, byl pozorován lehký pokles počtu červených krvinek, hematokritu a hemoglobinu. Byl zjištěn také stimulační účinek na tvorbu leukocytů, neboť došlo k lehkému vzestupu počtu neutrofilů, lymfocytů, monocytů a eosinofilů. V déletrvající chronické studii na opicích s podáváním romiplostimu po dobu 6 měsíců nebyl pozorován vliv na erytroidní či leukocytární řadu, přičemž frekvence podávání romiplostimu třikrát týdně byla snížena na podání jednou týdně. Navíc, ve fázi 3 pivotálních studií, romiplostim při porovnání se subjekty léčenými placebem neovlivňoval červenou a bílou krevní řadu.

V důsledku vytváření neutralizujících protilátek docházelo často u potkanů při dlouhodobém podávání k poklesu farmakodynamických účinků. Toxikokinetické studie nevykázaly žádnou interakci protilátek s měřenými koncentracemi. Přestože byly vysoké dávky testovány ve studiích na zvířatech, nelze, vzhledem k rozdílům mezi laboratorními zvířaty a lidmi (pokud jde o citlivost vůči farmakodynamickému účinku romiplostimu a účinku neutralizujících protilátek), spolehlivě stanovit hranice bezpečnosti přípravku.

Kancerogeneze

Kancerogenní potenciál romiplostimu nebyl hodnocen. Riziko potenciální kancerogenity romiplostimu pro člověka zůstává proto neznámé.

Reprodukční toxikologie

Ve všech vývojových studiích se vytvářely neutralizující protilátky, které mohou inhibovat účinky romiplostimu. Ve studiích embryofetálního vývoje u myší a potkanů bylo pozorováno snížení mateřské tělesné hmotnosti pouze u myší. U myší byly prokázány zvýšené postimplantační ztráty. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů bylo zjištěno prodloužení doby gestace a lehký vzestup výskytu perinatální úmrtnosti mláďat. O romiplostimu je známo, že proniká placentární bariérou u potkanů a může být přenášen z matky na vyvíjející se plod a stimulovat fetální tvorbu krevních destiček. Nebyl pozorován žádný účinek romiplostimu na fertilitu potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
Sacharóza
Histidin
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Polysorbát 20

Rozpouštědlo:
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci: chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 ºC a na dobu 24 hodin při 2 ºC – 8 ºC, pokud byl přípravek chráněn před světlem a uchováván v původní injekční lahvičce.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a tato doba normálně nemá být delší než 24 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2 ºC – 8 ºC), pokud byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC – 8 ºC).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Může být vyndán z chladničky na dobu 30 dnů při pokojové teplotě (do 25 ºC), pokud je uchováván v původním obalu.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek:

Jednorázová injekční lahvička (čiré sklo třídy I) o objemu 5 ml se zátkou (chlorobutylová pryž), s hliníkovým pertlem a odtrhovacím (flip-off) víčkem (polypropylen).

Rozpouštědlo:

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: Předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s pryžovou zátkou (bromobutylová pryž) obsahující 0,72 ml vody pro injekci pro rekonstituci.

Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: Předplněná injekční stříkačka (sklo typu I) s pryžovou zátkou (bromobutylová pryž) obsahující 1,2 ml vody pro injekci pro rekonstituci.

Velikost balení:

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok:
Nplate je dodáván v balení s 1 nebo 4 sadami. Každá sada obsahuje:
1 lahvičku s 250 mikrogramy romiplostimu.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 0,72 ml vody pro injekci pro rekonstituci.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičku.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok:
Nplate je dodáván v balení s 1 nebo 4 sadami. Každá sada obsahuje:
1 lahvičku s 500 mikrogramy romiplostimu.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 1,2 ml vody pro injekci pro rekonstituci.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičku.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nplate je sterilní léčivý přípravek, neobsahuje však žádný konzervační prostředek a je určen k jednorázovému použití. Při rekonstituci přípravku Nplate dodržujte správné zásady asepse.

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok se rekonstituuje v 0,72 ml sterilní vody pro injekci, čímž se získá aplikovatelný objem 0,5 ml. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že může být podáno 250 µg romiplostimu (viz tabulka obsah injekční lahvičky níže).

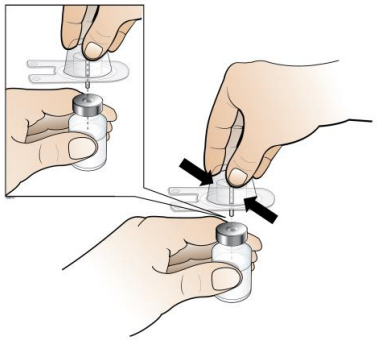
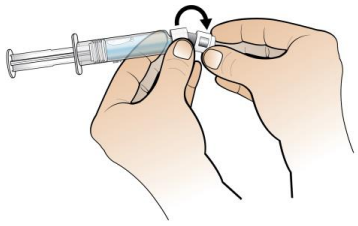
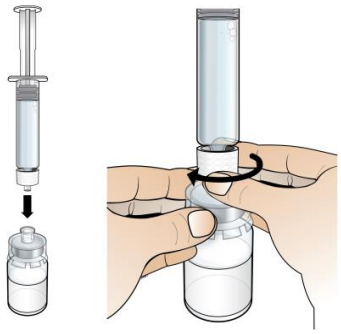
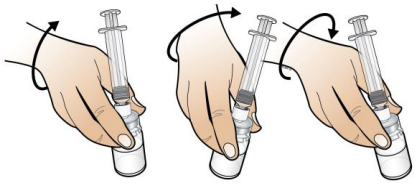
Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

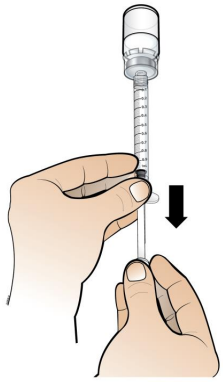
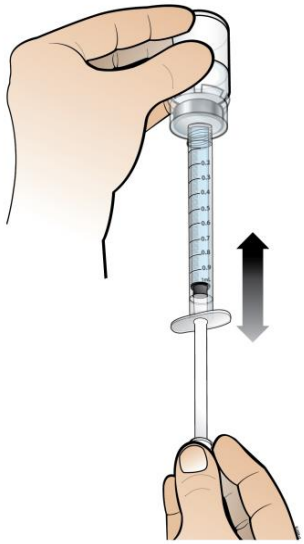
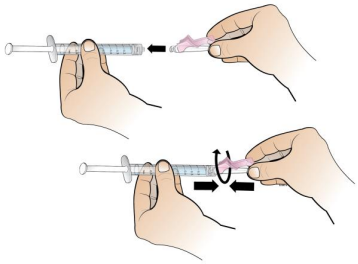
Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok se rekonstituuje v 1,2 ml sterilní vody pro injekci, čímž se získá aplikovatelný objem 1 ml. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že může být podáno 500 µg romiplostimu (viz tabulka obsah injekční lahvičky níže).

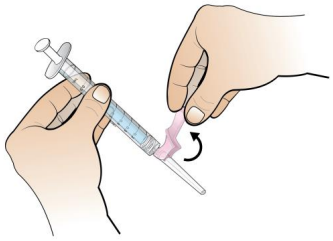
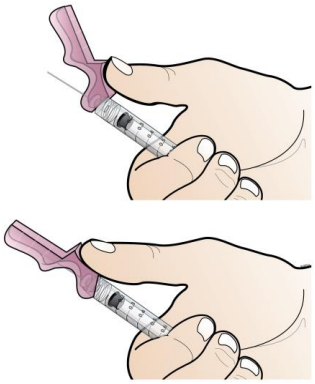
Obsah injekční lahvičky:

Nplate injekční lahvička k jednorázovému použití	**Celkový obsah romiplostimu v injekční lahvičce**		**Objem sterilní vody pro injekci**		**Aplikovatelné množství přípravku a objem**	**Výsledná koncentrace**
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a tato doba normálně nemá být delší než 24 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2 ºC – 8 ºC), pokud byl přípravek chráněn před světlem.

1.	Sejměte z injekční lahvičky s Nplate v prášku kryt z umělé hmoty a vyčistěte zátku alkoholovým tampónem, který je součástí sady.	
2.	Odtrhněte **z adaptéru na injekční lahvičky papírový kryt, přičemž nevyndávejte adaptér z obalu. <u>Injekční lahvičku</u>** držte **na stole** a zatlačením nasaďte adaptér do středu zátky lahvičky až na doraz. **Pozn.: Abyste předešli možné kontaminaci přípravku, nedotýkejte se zátky injekční lahvičky ani špičky adaptéru.**	
3.	**Odstraňte a zlikvidujte obal adaptéru.**	
4.	**Nasaďte táhlo pístu na předplněnou injekční stříkačku s vodou na injekce** otáčením po směru hodinových ručiček, dokud neucítíte slabý odpor.	
5.	**Držte předplněnou injekční stříkačku s vodou na injekce jednou rukou a druhou rukou ohněte špičku bílého uzávěru z plastické hmoty dolů. Tím se rozlomí spoj bílého plastikového uzávěru. Poté odtrhněte uzávěr a oddělte šedý pryžový uzávěr od bezbarvé plastikové špičky injekční stříkačky.**	
6.	**Injekční lahvičku položte na stůl a nasaďte injekční stříkačku naplněnou vodou na injekce do adaptéru na lahvičky:** držte vnější konec adaptéru jednou rukou a druhou rukou nasaďte špičku injekční stříkačky na adaptér a otáčejte jí po směru hodinových ručiček, dokud neucítíte slabý odpor.	
7.	**<u>Velmi pomalu a opatrně vstříkněte všechnu vodu z injekční stříkačky</u>** do lahvičky s práškem. Voda má do prášku téct pomalu. LEHCE lahvičkou kružte, dokud se všechen prášek nerozpustí v tekutině a dokud není tekutina v lahvičce čirá a bezbarvá. <u>Injekční lahvičkou **netřepejte.**</u> **Pozn.: Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po rekonstituci, Pokud rekonstituovaný přípravek není použit okamžitě, injekční stříkačka nemá být oddělena od adaptéru lahvičky, aby byla zachována mikrobiologická nezávadnost.**	 **Pozn.:** Může trvat až 2 minuty, než se prášek úplně rozpustí.

Než budete pokračovat: Rekonstituovaný roztok **prohlédněte**, zda neobsahuje pevné částice nebo zda nezměnil zbarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý a nemá být podán, pokud obsahuje pevné částice a/nebo pokud změnil zbarvení. Před vyjmutím injekční stříkačky se **ujistěte**, že prášek je zcela rozpuštěn.		
8.	Prázdnou předplněnou injekční stříkačku vyjměte z adaptéru na lahvičky a vyhoďte.	
9.	**Vyjměte 1 ml injekční stříkačku z obalu. Nasaďte ji** do adaptéru na lahvičky s rekonstituovaným přípravkem tak, že špičku injekční stříkačky našroubujete do adaptéru. Točte, dokud neucítíte slabý odpor.	
10.	**Převraťte injekční stříkačku spojenou s injekční lahvičkou tak,** aby byla injekční lahvička nad injekční stříkačkou. **Natáhněte všechen** roztok léčivého přípravku do injekční stříkačky k podání. **Dbejte** na to, aby píst zůstal ve stříkačce.	
11.	**Ujistěte se,** že v injekční stříkačce pro podání přípravku je **správné množství roztoku** odpovídající pacientově dávce. Případný nadbytečný roztok vytlačte zpět do lahvičky. **Pozn.: Odstraňte z injekční stříkačky všechny vzduchové bubliny, aby bylo množství roztoku v injekční stříkačce přesné.**	
12.	**Vyšroubujte injekční stříkačku z adaptéru na lahvičky.** **Nasaďte bezpečnostní jehlu** na naplněnou injekční stříkačku otáčením jehlou **po směru hodinových ručiček** tak, aby zapadla na hrot Luer konektoru.	

13.	Připravte si místo aplikace injekce novým alkoholovým tampónem. Tahem směřujícím k injekční stříkačce a od jehly **odklopte růžový bezpečnostní kryt**. Uchopte injekční stříkačku do jedné ruky a druhou rukou opatrně **přímým tahem z jehly sejměte průsvitný chránič.**	
14.	**Injekci podejte subkutánně** podle místních pravidel a v souladu se správnou aseptickou metodou.	
15.	**Po podání injekce nasaďte růžový bezpečnostní kryt.** Stejnou rukou jej tlačte k jehle, dokud neuslyšíte nebo neucítíte cvaknutí/zaklapnutí.	
16.	**Injekční stříkačku a jehlu okamžitě vyhoďte** do schválené nádoby na ostré předměty.	

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozpuštění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. února 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

září 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.