

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawka początkowa

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

Obliczenie dawki

Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:	Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg
Otrzymana objętość:	$\text{dawka w } \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ } \mu\text{g}} = \text{objętość do wstrzyknięcia w ml}$

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

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad:

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

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

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

Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Po rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany jest podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. Należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia produktu Nplate przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

Nplate nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma żadnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E. coli*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały opracowane na podstawie obserwacji lub na podstawie potencjalnych efektów klasy, bazujących na farmakologicznym mechanizmie działania stymulatorów receptora trombopoetyny.

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu leku

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciw płytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

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

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Przy liczbie płytek krwi przekraczającej normę istnieje teoretyczne zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi/zakrzepowo-zatorowymi. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych była podobna zarówno w przypadku romiplostymu, jak i placebo. Nie zaobserwowano też związku pomiędzy tymi zdarzeniami a zwiększoną liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej/urazie, pacjentom otyłym i palącym.

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

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

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

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych. Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub

nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej. W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania stwierdzono większą liczbę pacjentów z ramienia romiplostymu, u których doszło do progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej (placebo 2/72, romiplostym 9/147) i zwiększenia liczby obwodowych komórek blastycznych do więcej niż 10% (placebo 3/72, romiplostym 25/147). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-I niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku.

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

Utrata odpowiedzi na romiplostym

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

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach. Nie zanotowano ich u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie romiplostymu.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, taki jak pasaż przezłożyskowy i zwiększenie liczby płytek krwi we krwi płodowej szczurów (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować romiplostymu w czasie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania romiplostymu do mleka ludzkiego. Jednak przenikanie do mleka ludzkiego jest możliwe i nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Decyzję o tym czy kontynuować (przerwać) karmienie piersią lub kontynuować (przerwać) leczenie romiplostymem należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być jednak poinformowani o tym, że w badaniach klinicznych u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy. Mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość*	Niedokrwistość Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia oka			Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania	Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Słuczenie	

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne			Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Osłabiony apetyt Odwodnienie Dna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości	Sztywność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Migreny Parestezje	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Depresja Nieprawidłowe marzenia sennie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Obecność białka w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z pochwy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zatorowość płucna*	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wybroczyny Wysypka	Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbiczka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica

* patrz punkt 4.4

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

c. Omówienie wybranych działań niepożądanych

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

Trombocytoza

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

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania leku

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

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych

W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej i przypadki przemijającego zwiększenia liczby

komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem (9/147) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2/72). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku (patrz punkt 4.4). Całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez ostrej białaczki szpikowej były podobne jak dla placebo. U pacjentów otrzymujących placebo zgłaszano większą liczbę zgonów spowodowanych krwotokiem. U pacjentów leczonych romiplostymem obserwowano zmniejszone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych oraz przypadków trasfuzji płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

Immunogenność

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

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

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

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych:

Częstość występowania działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których nie zgłaszano podczas badań klinicznych nie może być określona (częstość występowania: nieznana). Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą:

Zaburzenia naczyniowe: erytromelalgia.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04

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

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

Dane kliniczne

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

Wyniki kluczowych badań kontrolowanych placebo

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

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

W badaniu S2 (105) oceną objęto pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których w dalszym ciągu utrzymywała się małopłytkowość. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 8 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania, oprócz splenektomii, pacjenci przeszli średnio 6 terapii (między 3 a 10) związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wcześniejsze leczenie obejmowało kortykosteroidy (98% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (97%), rytuksymab (71%), danazol

(37%), terapie cytotoksyczne (68%) oraz azatioprynę (24%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła $14 \times 10^9/l$.

Obydwa badania zostały zaplanowane w podobny sposób. Pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do dwóch ramion, gdzie w jednym ramieniu otrzymali początkową dawkę romiplostymu w wysokości $1 \mu g/kg$ mc., a w drugim placebo. Pacjenci otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie podskórne raz w tygodniu przez okres 24 tygodni. Dawki zostały dostosowane, aby utrzymać liczbę płytek krwi (50 do $200 \times 10^9/l$). W obydwu badaniach skuteczność określano na podstawie zwiększenia odsetka pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź płytkową. Średnia przeciętna tygodniowa dawka u pacjentów, którzy przeszli splenektomię wynosiła $3 \mu g/kg$ mc., a u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła $2 \mu g/kg$ mc.

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

Zestawienie najważniejszych wyników skuteczności z badań kontrolowanych placebo

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

	Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii		Badanie 2 pacjenci po splenektomii		Badania 1 i 2 łącznie	
	romiplostym (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 83)	placebo (n = 42)
wartość p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią i stałą dawką^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% przedział ufności)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
wartość p	0,0001		0,0046		< 0,0001	
^a Trwała odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako liczba płytek krwi w oznaczeniu cotygodniowym wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w 6 lub więcej oznaczeniach wykonanych w tygodniach badania 18.-25., przy jednoczesnym braku doraźnego leczenia ratunkowego przez cały okres leczenia.						
^b Ogólna odpowiedź płytkowa została zdefiniowana jako uzyskanie trwałej lub przemijającej odpowiedzi. Przemijająca odpowiedź płytkowa została określona jako liczba płytek krwi w oznaczeniu cotygodniowym wynosząca $\geq 50 \times 10^9/l$ w 4 lub więcej oznaczeniach wykonanych podczas tygodni badania 2.-25., jednak bez wystąpienia trwałej odpowiedzi płytkowej. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakiegokolwiek produktu leczniczego w ramach doraźnego leczenia ratunkowego.						
^c Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową została zdefiniowana jako liczba tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2.-25. tygodniu badania. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakichkolwiek produktów leczniczych w ramach doraźnego leczenia ratunkowego.						
^d Doraźne leczenie ratunkowe zostało określone jako jakiegokolwiek leczenie podawane w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Pacjenci wymagający leczenia produktami leczniczymi stosowanymi jako doraźne leczenie ratunkowe nie zostali uwzględnieni w grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową. Dozwolone w badaniu doraźne leczenie ratunkowe obejmuje dożylne immunoglobuliny, przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, immunoglobuliny anty-D oraz kortykosteroidy.						
^e Stała dawka została zdefiniowana jako dawka utrzymywana w granicach $\pm 1 \mu g/kg$ mc. w trakcie ostatnich 8 tygodni leczenia.						

Zmniejszenie liczby dozwolonych towarzyszących terapii w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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

Epizody w postaci krwawienia

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek romiplostymu prowadzono u szczurów przez 4 tygodnie oraz u małp przez okres do 6 miesięcy. Ogólnie działania zaobserwowane w trakcie tych

badan były związane z trombopoetycznym działaniem romiplostymu i były podobne niezależnie od czasu trwania badania. Odczyny w miejscu podawania wstrzyknięć były również związane z podawaniem romiplostymu. W przypadku wszystkich badanych dawek zaobserwowano zwłóknienie szpiku kostnego u szczurów. W badaniach tych nie stwierdzono zwłóknienia szpiku u zwierząt, które przebyły 4-tygodniowy okres rekonwalescencji po zakończeniu leczenia, co wskazuje na odwracalność.

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na to, że nie wykonano badań dotyczących zgodności farmaceutycznej, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 4 fiołki z 250 µg romiplostymu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 µg romiplostymu.

Do rozpuszczania produktu leczniczego nie powinno się używać roztworów chlorku sodu lub wody bakteriostatycznej.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/001
EU/1/08/497/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

4 lutego 2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawka początkowa

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

Obliczenie dawki

Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:	Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg
Otrzymana objętość:	$\text{dawka w } \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ } \mu\text{g}} = \text{objętość do wstrzyknięcia w ml}$

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

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad:

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

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

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

Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Po rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany jest podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. Należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia produktu Nplate przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

Nplate nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma żadnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E. coli*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały opracowane na podstawie obserwacji lub na podstawie potencjalnych efektów klasy, bazujących na farmakologicznym mechanizmie działania stymulatorów receptora trombopoetyny.

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu leku

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciw płytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

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

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Przy liczbie płytek krwi przekraczającej normę istnieje teoretyczne zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi/zakrzepowo-zatorowymi. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych była podobna zarówno w przypadku romiplostymu, jak i placebo. Nie zaobserwowano też związku pomiędzy tymi zdarzeniami a zwiększoną liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej/urazie, pacjentom otyłym i palącym.

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

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

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

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych. Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub

nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej. W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania stwierdzono większą liczbę pacjentów z ramienia romiplostymu, u których doszło do progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej (placebo 2/72, romiplostym 9/147) i zwiększenia liczby obwodowych komórek blastycznych do więcej niż 10% (placebo 3/72, romiplostym 25/147). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-I niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku.

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

Utrata odpowiedzi na romiplostym

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

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach. Nie zanotowano ich u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie romiplostymu.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, taki jak pasaż przezłożyskowy i zwiększenie liczby płytek krwi we krwi płodowej szczurów (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować romiplostymu w czasie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania romiplostymu do mleka ludzkiego. Jednak przenikanie do mleka ludzkiego jest możliwe i nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Decyzję o tym czy kontynuować (przerwać) karmienie piersią lub kontynuować (przerwać) leczenie romiplostymem należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być jednak poinformowani o tym, że w badaniach klinicznych u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy. Mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość*	Niedokrwistość Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia oka			Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania	Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Stłuczenie	

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne			Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Osłabiony apetyt Odwodnienie Dna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości	Sztywność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Migreny Parestezje	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Depresja Nieprawidłowe marzenia sennie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Obecność białka w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z pochwy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zatorowość płucna*	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wybroczyny Wysypka	Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbiczka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica

* patrz punkt 4.4

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

c. Omówienie wybranych działań niepożądanych

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

Trombocytoza

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

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania leku

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

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych

W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej i przypadki przemijającego zwiększenia liczby

komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem (9/147) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2/72). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku (patrz punkt 4.4). Całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez ostrej białaczki szpikowej były podobne jak dla placebo. U pacjentów otrzymujących placebo zgłaszano większą liczbę zgonów spowodowanych krwotokiem. U pacjentów leczonych romiplostymem obserwowano zmniejszone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych oraz przypadków trasfuzji płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

Immunogenność

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

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

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

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych:

Częstość występowania działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których nie zgłaszano podczas badań klinicznych nie może być określona (częstość występowania: nieznana). Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą:

Zaburzenia naczyniowe: erytromelalgia.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04

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

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

Dane kliniczne

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

Wyniki kluczowych badań kontrolowanych placebo

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

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

W badaniu S2 (105) oceną objęto pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których w dalszym ciągu utrzymywała się małopłytkowość. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 8 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania, oprócz splenektomii, pacjenci przeszli średnio 6 terapii (między 3 a 10) związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wcześniejsze leczenie obejmowało kortykosteroidy (98% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (97%), rytuksymab (71%), danazol

(37%), terapie cytotoksyczne (68%) oraz azatioprynę (24%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła $14 \times 10^9/l$.

Obydwa badania zostały zaplanowane w podobny sposób. Pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do dwóch ramion, gdzie w jednym ramieniu otrzymali początkową dawkę romiplostymu w wysokości $1 \mu g/kg$ mc., a w drugim placebo. Pacjenci otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie podskórne raz w tygodniu przez okres 24 tygodni. Dawki zostały dostosowane, aby utrzymać liczbę płytek krwi (50 do $200 \times 10^9/l$). W obydwu badaniach skuteczność określano na podstawie zwiększenia odsetka pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź płytkową. Średnia przeciętna tygodniowa dawka u pacjentów, którzy przeszli splenektomię wynosiła $3 \mu g/kg$ mc., a u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła $2 \mu g/kg$ mc.

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

Zestawienie najważniejszych wyników skuteczności z badań kontrolowanych placebo

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

	Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii		Badanie 2 pacjenci po splenektomii		Badania 1 i 2 łącznie	
	romiplostym (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 83)	placebo (n = 42)
wartość p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią i stałą dawką^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% przedział ufności)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
wartość p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

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

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

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

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

^e Stała dawka została zdefiniowana jako dawka utrzymywana w granicach $\pm 1 \mu g/kg$ mc. w trakcie ostatnich 8 tygodni leczenia.

Zmniejszenie liczby dozwolonych towarzyszących terapii w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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

Epizody w postaci krwawienia

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek romiplostymu prowadzono u szczurów przez 4 tygodnie oraz u małp przez okres do 6 miesięcy. Ogólnie działania zaobserwowane w trakcie tych

badan były związane z trombopoetycznym działaniem romiplostymu i były podobne niezależnie od czasu trwania badania. Odczyny w miejscu podawania wstrzyknięć były również związane z podawaniem romiplostymu. W przypadku wszystkich badanych dawek zaobserwowano zwłóknienie szpiku kostnego u szczurów. W badaniach tych nie stwierdzono zwłóknienia szpiku u zwierząt, które przebyły 4-tygodniowy okres rekonwalescencji po zakończeniu leczenia, co wskazuje na odwracalność.

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na to, że nie wykonano badań dotyczących zgodności farmaceutycznej, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Pudełko tekturowe zawierające 1 lub 4 fiołki z 500 µg romiplostymu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 µg romiplostymu.

Do rozpuszczania produktu leczniczego nie powinno się używać roztworów chlorku sodu lub wody bakteriostatycznej.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/002
EU/1/08/497/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

4 lutego 2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest koloru białego.

Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawka początkowa

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

Obliczenie dawki

Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:	Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg
Otrzymana objętość:	dawka w µg x <u>1 ml</u> = objętość do wstrzyknięcia w ml

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

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad:

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

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

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

Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Po rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany jest podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. Należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia produktu Nplate przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

Nplate nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma żadnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E. coli*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały opracowane na podstawie obserwacji lub na podstawie potencjalnych efektów klasy, bazujących na farmakologicznym mechanizmie działania stymulatorów receptora trombopoetyny.

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu leku

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciw płytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

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

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Przy liczbie płytek krwi przekraczającej normę istnieje teoretyczne zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi/zakrzepowo-zatorowymi. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych była podobna zarówno w przypadku romiplostymu, jak i placebo. Nie zaobserwowano też związku pomiędzy tymi zdarzeniami a zwiększoną liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej/urazie, pacjentom otyłym i palącym.

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

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

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

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych. Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub

nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej. W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania stwierdzono większą liczbę pacjentów z ramienia romiplostymu, u których doszło do progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej (placebo 2/72, romiplostym 9/147) i zwiększenia liczby obwodowych komórek blastycznych do więcej niż 10% (placebo 3/72, romiplostym 25/147). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku.

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

Utrata odpowiedzi na romiplostym

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

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach. Nie zanotowano ich u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie romiplostymu.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, taki jak pasaż przezłożyskowy i zwiększenie liczby płytek krwi we krwi płodowej szczurów (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować romiplostymu w czasie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania romiplostymu do mleka ludzkiego. Jednak przenikanie do mleka ludzkiego jest możliwe i nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Decyzję o tym czy kontynuować (przerwać) karmienie piersią lub kontynuować (przerwać) leczenie romiplostymem należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być jednak poinformowani o tym, że w badaniach klinicznych u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy. Mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość*	Niedokrwistość Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Obrzęk naczynioruchowy	

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia oka			Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania	Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Słuczenie	
Badania diagnostyczne			Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Osłabiony apetyt Odwodnienie Dna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości	Sztywność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Migreny Parestezje	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej
Zaburzenia psychiczne		Bezsensowność	Depresja Nieprawidłowe marzenia senne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Obecność białka w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z pochwy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zatorowość płucna*	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wybroczyny Wysypka	Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbączka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe		Nagle zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica

* patrz punkt 4.4

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

c. Omówienie wybranych działań niepożądanych

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

Trombocytoza

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

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania leku

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

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych

W oparciu o wstępne wyniki randomizowanego badania z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem (9/147) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2/72). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku (patrz punkt 4.4). Całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez ostrej białaczki szpikowej były podobne jak dla placebo. U pacjentów otrzymujących placebo zgłaszano większą liczbę zgonów spowodowanych krwotokiem. U pacjentów leczonych romiplostymem obserwowano zmniejszone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych oraz przypadków trasfuzji płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retikuliny w szpiku kostnym

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

Immunogenność

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

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

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

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych:

Częstość występowania działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których nie zgłaszano podczas badań klinicznych nie może być określona (częstość występowania: nieznana). Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą:

Zaburzenia naczyniowe: erytromelalgia.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; kod ATC: B02BX04

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

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

Dane kliniczne

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

Wyniki kluczowych badań kontrolowanych placebo

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

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

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

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

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

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

Zestawienie najważniejszych wyników skuteczności z badań kontrolowanych placebo

	Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii		Badanie 2 pacjenci po splenektomii		Badania 1 i 2 łącznie	
	romiplostym (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 83)	placebo (n = 42)
Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% przedział ufności)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
wartość p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Liczba (%) pacjentów z ogólną odpowiedzią płytkową^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% przedział ufności)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
wartość p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Średnia liczba tygodni z odpowiedzią płytkową^c	15	1	12	0	14	1
(odchylenie standardowe = SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
wartość p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Liczba (%) pacjentów wymagających doraźnego leczenia ratunkowego^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% przedział ufności)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
wartość p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Liczba (%) pacjentów z trwałą odpowiedzią i stałą dawką^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% przedział ufności)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
wartość p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

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

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

^c Liczba tygodni z odpowiedzią płytkową została zdefiniowana jako liczba tygodni, podczas których

	Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii		Badanie 2 pacjenci po splenektomii		Badania 1 i 2 łącznie	
	romiplostym (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 83)	placebo (n = 42)
liczba płytek krwi wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$ w 2.-25. tygodniu badania. U pacjentów może nie wystąpić odpowiedź tygodniowa przez 8 tygodni po otrzymaniu jakichkolwiek produktów leczniczych w ramach doraźnego leczenia ratunkowego. ^d Doraźne leczenie ratunkowe zostało określone jako jakiekolwiek leczenie podawane w celu zwiększenia liczby płytek krwi. Pacjenci wymagający leczenia produktami leczniczymi stosowanymi jako doraźne leczenie ratunkowe nie zostali uwzględnieni w grupie pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową. Dozwolone w badaniu doraźne leczenie ratunkowe obejmuje dożylnie immunoglobuliny, przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, immunoglobuliny anty-D oraz kortykosteroidy. ^e Stała dawka została zdefiniowana jako dawka utrzymywana w granicach $\pm 1 \mu g/kg$ mc. w trakcie ostatnich 8 tygodni leczenia.						

Zmniejszenie liczby dozwolonych towarzyszących terapii w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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

Epizody w postaci krwawienia

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

farmakodynamiczne działanie romiplostymu oraz działanie neutralizujące przeciwciał, nie można wiarygodnie oszacować marginesów bezpieczeństwa.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na to, że nie wykonano badań dotyczących zgodności farmaceutycznej, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek:

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

Rozpuszczalnik:

Ampułkostrzykawką (bezbarwne szkło Typu I z gumowym zamknięciem z bromobutylu) zawierająca 0,72 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia.

Wielkość opakowania:

Nplate jest dostarczany w opakowaniu z 1 zestawem lub w wielopaku zawierającym 4 zestawy. Każde opakowanie zawiera:

- 1 fiolkę z 250 mikrogramami romiplostymu
- 1 ampułkostrzykawkę zawierającą 0,72 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia
- 1 tłok do ampułkostrzykawki
- 1 sterylny łącznik fiolki
- 1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer
- 1 sterylną bezpieczną igłę
- 4 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

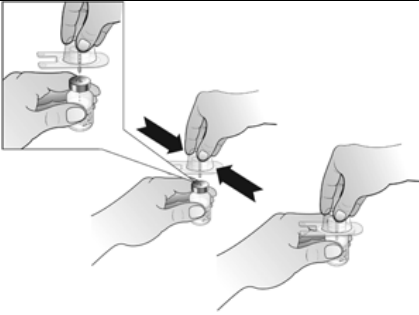
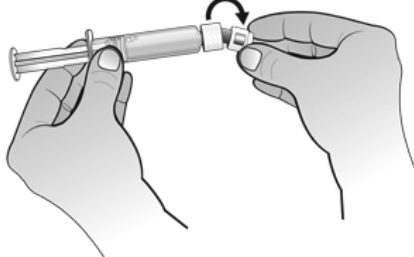
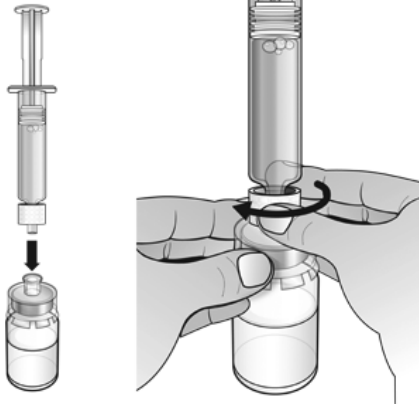
Nplate jest sterylnym, ale niezawierającym konserwantów produktem i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate powinien być rozpuszczany zgodnie z zasadami jałowości.

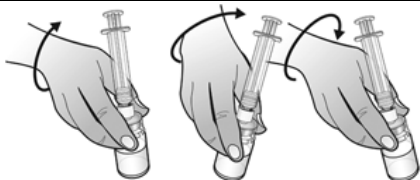
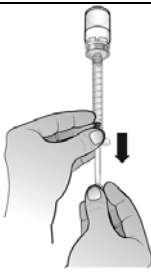
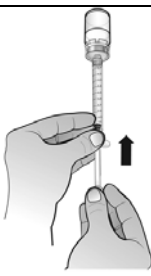
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

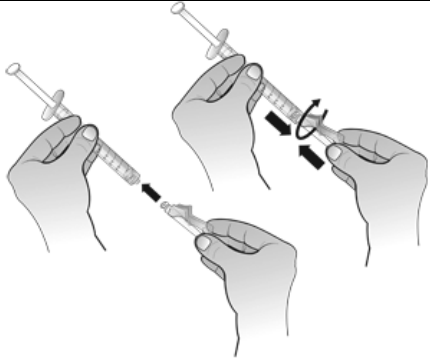
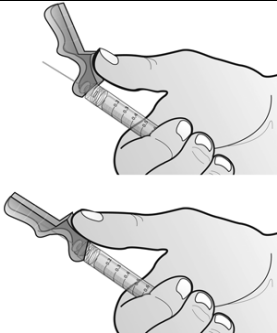
- **Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 µg romiplostymu.
- lub
- **Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 µg romiplostymu.

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

1.	Usunąć plastikowe zamknięcie z fiolki zawierającej Nplate w postaci proszku i za pomocą sterylnego gazika dostarczonego w zestawie przetrzeć korek fiolki.	
----	--	--

2. Umieścić łącznik w fiolce zawierającej Nplate poprzez oderwanie tylnego papierowego fragmentu łącznika, pozostawiając jednocześnie łącznik w opakowaniu. Trzymając fiolkę na stole, wciskać łącznik w centralny punkt fiolki aż zostanie on pewnie umocowany. Uwaga: Aby uniknąć zanieczyszczenia produktu, nie dotykać iglicy łącznika fiolki i końcówki typu Luer.	
3. Sprzątnąć i wyrzucić opakowanie po łączniku fiolki.	
4. Połączyć tłok z ampulkostrzykawką zawierającą wodę do wstrzykiwań wkręcając go w zamknięcie strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do momentu wyczucia nieznacznego oporu.	
5. Trzymając ampulkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań w jednej dłoni, drugą dłonią odgiąć w dół końcówkę białego, plastikowego zamknięcia. Uszczelka białego, plastikowego zamknięcia złamie się. Kiedy uszczelka zostanie odłamana, zdjąć zamknięcie oddzielając szarą, gumową nasadkę od przezroczystej, plastikowej końcówki strzykawki.	
6. Trzymając fiolkę na stole, przyłączyć ampulkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań do łącznika fiolki: przytrzymując jedną dłonią zewnętrzną krawędź łącznika fiolki obracać drugą dłonią końcówką strzykawki w łączniku fiolki zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do wyczucia nieznacznego oporu.	

7. <u>Wolno i delikatnie wstrzyknąć wodę</u> do fiolki z proszkiem. Woda powinna powoli spływać na proszek. DELIKATNIE obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku i powstania przezroczystego, bezbarwnego płynu. <u>Nie</u> potrząsać ani mocno nie poruszać fiolką. Uwaga: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać od razu po rozpuszczeniu. Jeśli produkt nie jest wykorzystany od razu, strzykawka powinna pozostać w łączniku fiolki w celu zachowania mikrobiologicznej czystości.	 UWAGA: Całkowite rozpuszczenie proszku może trwać do 2 minut.
Przed wykonaniem dalszych czynności: Sporządzony roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie ma w nim zanieczyszczeń lub przebarwień. Sporządzony roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i nie powinien zostać podany, jeśli znajdują się w nim zanieczyszczenia i (lub) przebarwienia. Przed wyjęciem strzykawki upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu.	
8. Wyjąć pustą ampułkostrzykawkę z łącznika fiolki.	
9. Wyjąć z opakownia 1 ml strzykawkę, która posłuży do podania produktu leczniczego. Przyłączyć 1 ml strzykawkę do łącznika fiolki zawierającej <u>rozpuszczony roztwór</u>, obracając strzykawką w łączniku fiolki do momentu wyczucia nieznacznego oporu.	
10. Obrócić zestaw strzykawka-fiolka tak, aby fiolka z rozpuszczonym produktem znalazła się nad strzykawką. Pobrać cały roztwór z rozpuszczonym produktem leczniczym do strzykawki służącej do podania produktu.	
11. Upewnić się, że właściwa objętość roztworu, zgodna z dawką dla pacjenta, znajduje się w strzykawce poprzez wypchnięcie z powrotem do fiolki nadmiaru roztworu. Uwaga: Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza tak, aby mieć pewność, że w strzykawce znajduje się dokładna ilość roztworu.	

12. Odkręcić strzykawkę służącą do podania produktu od łącznika fiolki. Połączyć bezpieczną igłę z napełnioną strzykawką służącą do podania leku, wkręcając igłę w końcówkę strzykawki typu Luer zgodnie z ruchem wskazówek zegara.	
13. Przygotować miejsce wstrzyknięcia, przecierając je gazikiem nasączonym alkoholem. Odciągnąć różowe zabezpieczenie ochronne igły w stronę strzykawki i w kierunku od igły. Usunąć przezroczystą osłonkę z przygotowanej igły trzymając strzykawkę w jednej dłoni i ostrożnie, bez odciągania w bok, zdejmować osłonkę drugą dłonią.	
14. Wykonać wstrzyknięcie podskórne zgodnie z lokalnymi procedurami i zasadami aseptyki.	
15. Po wstrzyknięciu uruchomić różowe zabezpieczenie ochronne igły, popychając je do przodu tą samą dłonią, aż do usłyszenia i (lub) poczucia kliknięcia/zamknięcia.	
16. Natychmiast umieścić strzykawkę i igłę w odpowiednim Pojemniku na Przedmioty Ostre.	

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/005
EU/1/08/497/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA PODUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

4 lutego 2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest koloru białego.

Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Nplate można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, gdyż operacja ta jest u nich przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Nplate powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne.

Dawka początkowa

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

Obliczenie dawki

Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu:	Masa ciała* w kg x dawka w µg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w µg
Otrzymana objętość:	dawka w µg x <u>1 ml</u> = objętość do wstrzyknięcia w ml

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

Dostosowanie dawki

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

Dostosowanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad:

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

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

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

Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do podania podskórnego.

Po rozpuszczeniu proszku, Nplate w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany jest podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. Należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia produktu Nplate przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież

Nplate nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma żadnych zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E. coli*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały opracowane na podstawie obserwacji lub na podstawie potencjalnych efektów klasy, bazujących na farmakologicznym mechanizmie działania stymulatorów receptora trombopoetyny.

Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu leku

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatek. Pacjentów należy dokładnie obserwować czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciw płytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

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

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

Przy liczbie płytek krwi przekraczającej normę istnieje teoretyczne zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi/zakrzepowo-zatorowymi. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych była podobna zarówno w przypadku romiplostymu, jak i placebo. Nie zaobserwowano też związku pomiędzy tymi zdarzeniami a zwiększoną liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej/urazie, pacjentom otyłym i palącym.

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

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

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

Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych. Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub

nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia.

W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej. W oparciu o dostępne wyniki randomizowanego badania stwierdzono większą liczbę pacjentów z ramienia romiplostymu, u których doszło do progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej (placebo 2/72, romiplostym 9/147) i zwiększenia liczby obwodowych komórek blastycznych do więcej niż 10% (placebo 3/72, romiplostym 25/147). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-I niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku.

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

Utrata odpowiedzi na romiplostym

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

Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki

Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach. Nie zanotowano ich u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży narażonych na działanie romiplostymu.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, taki jak pasaż przezłożyskowy i zwiększenie liczby płytek krwi we krwi płodowej szczurów (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować romiplostymu w czasie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania romiplostymu do mleka ludzkiego. Jednak przenikanie do mleka ludzkiego jest możliwe i nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Decyzję o tym czy kontynuować (przerwać) karmienie piersią lub kontynuować (przerwać) leczenie romiplostymem należy podjąć po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być jednak poinformowani o tym, że w badaniach klinicznych u niektórych pacjentów występowały łagodne do umiarkowanych przejściowe zawroty głowy. Mogą one wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zaburzenia dotyczące szpiku kostnego* Małopłytkowość*	Niedokrwistość Niedokrwistość aplastyczna Niewydolność szpiku kostnego Leukocytoza Splenomegalia Nadpłytkowość Zwiększenie liczby płytek krwi Nieprawidłowa liczba płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość**	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego Zwiększona częstość akcji serca
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia oka			Krwotok spojówkowy Zaburzenia akomodacji Ślepotą Zaburzenia dotyczące oka Świąd oka Nasilenie łzawienia Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Biegunka Ból brzucha Zaparcia Niestrawność	Wymioty Krwotok z odbytnicy Przykry zapach z ust Dysfagia Refluks żołądkowo-przełykowy Obecność świeżej krwi w kale Krwotok z jamy ustnej Uczucie dyskomfortu w żołądku Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Przebarwienia zębów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia Obrzęk obwodowy Objawy grypopodobne Ból Osłabienie Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania	Krwotok w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Drażliwość Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Uczucie podenerwowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zakrzepica żyły wrotnej Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zakażenie umiejscowione Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Stłuczenie	
Badania diagnostyczne			Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie temperatury ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Nietolerancja alkoholu Brak łaknienia Osłabiony apetyt Odwodnienie Dna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Bóle mięśni Skurcze mięśni Bóle kończyn Bóle pleców Bóle kości	Sztywność mięśni Osłabienie mięśni Ból barku Drżenie mięśni
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Szpiczak mnogi Zwłóknienie szpiku
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Migreny Parestezje	Klonus Zaburzenia smaku Niedoczulica Zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych Neuropatia obwodowa Zakrzepica zatoki poprzecznej
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Depresja Nieprawidłowe marzenia sennie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Obecność białka w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z pochwy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zatorowość płucna*	Kaszel Wyciek wodnisty z nosa Suchość błony śluzowej gardła Duszność Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból podczas oddychania

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wybroczyny Wysypka	Łysienie Reakcja nadwrażliwości na światło Trądzik Kontaktowe zapalenie skóry Sucha skóra Egzema Rumień Wysypka złuszcząca Nieprawidłowy porost włosów Świerzbiczka Plamica Wysypka grudkowata Wysypka swędząca Guzki skórne Nieprawidłowy zapach skóry Pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie (Uderzenia gorąca)	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zatorowość naczyń obwodowych Niedokrwienie naczyń obwodowych Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych Zakrzepica

* patrz punkt 4.4

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

c. Omówienie wybranych działań niepożądanych

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

Trombocytoza

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

Małopłytkowość po przerwaniu stosowania leku

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

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych

W oparciu o wstępne wyniki randomizowanego badania z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej i przypadki przemijającego zwiększenia liczby

komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem (9/147) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (2/72). Wśród przypadków progresji zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niższym ryzyku (patrz punkt 4.4). Całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez ostrej białaczki szpikowej były podobne jak dla placebo. U pacjentów otrzymujących placebo zgłaszano większą liczbę zgonów spowodowanych krwotokiem. U pacjentów leczonych romiplostymem obserwowano zmniejszone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń krwotocznych oraz przypadków trasfuzji płytek krwi.

Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym

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

Immunogenność

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

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

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

Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych:

Częstość występowania działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których nie zgłaszano podczas badań klinicznych nie może być określona (częstość występowania: nieznana). Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą:

Zaburzenia naczyniowe: erytromelalgia.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; kod ATC: B02BX04

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

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

Dane kliniczne

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

Wyniki kluczowych badań kontrolowanych placebo

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

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

W badaniu S2 (105) oceną objęto pacjentów, którzy zostali poddani splenektomii, i u których w dalszym ciągu utrzymywała się małopłytkowość. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u poszczególnych pacjentów nastąpiło około 8 lat przed ich włączeniem do badania. Do czasu przystąpienia do badania, oprócz splenektomii, pacjenci przeszli średnio 6 terapii (między 3 a 10) związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Wcześniejsze leczenie obejmowało kortykosteroidy (98% wszystkich pacjentów), immunoglobuliny (97%), rytuksymab (71%), danazol

(37%), terapie cytotoksyczne (68%) oraz azatioprynę (24%). W momencie włączenia do badania średnia liczba płytek krwi u pacjentów wynosiła $14 \times 10^9/l$.

Obydwa badania zostały zaplanowane w podobny sposób. Pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do dwóch ramion, gdzie w jednym ramieniu otrzymali początkową dawkę romiplostymu w wysokości $1 \mu g/kg$ mc., a w drugim placebo. Pacjenci otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie podskórne raz w tygodniu przez okres 24 tygodni. Dawki zostały dostosowane, aby utrzymać liczbę płytek krwi (50 do $200 \times 10^9/l$). W obydwu badaniach skuteczność określano na podstawie zwiększenia odsetka pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź płytkową. Średnia przeciętna tygodniowa dawka u pacjentów, którzy przeszli splenektomię wynosiła $3 \mu g/kg$ mc., a u pacjentów z zachowaną śledzioną wynosiła $2 \mu g/kg$ mc.

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

Zestawienie najważniejszych wyników skuteczności z badań kontrolowanych placebo

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

	Badanie 1 pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii		Badanie 2 pacjenci po splenektomii		Badania 1 i 2 łącznie	
	romiplostym (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostym (n = 83)	placebo (n = 42)
pacjentów z trwałą odpowiedzią i stałą dawką^e						
(95% przedział ufności)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
wartość p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

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

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

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

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

^e Stała dawka została zdefiniowana jako dawka utrzymywana w granicach $\pm 1 \mu g/kg$ mc. w trakcie ostatnich 8 tygodni leczenia.

Zmniejszenie liczby dozwolonych towarzyszących terapii w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

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

Epizody w postaci krwawienia

W całym programie klinicznym związanym z pierwotną małopłytkowością immunologiczną zaobserwowano odwrotną proporcję pomiędzy epizodami krwawienia oraz liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3 . stopień) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej $< 30 \times 10^9/l$. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2 . stopnia wystąpiły przy liczbie płytek

krwi wynoszącej $< 50 \times 10^9/l$. Pomiędzy pacjentami leczonymi produktem Nplate a przyjmującymi placebo nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej liczbie krwawień.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na to, że nie wykonano badań dotyczących zgodności farmaceutycznej, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek:

Fiolka 5 ml (bezbarwne szkło Typu I) z korkiem (guma z chlorobutylu), kapsłem (aluminium) oraz zamknięciem typu flip-off (polipropylen).

Rozpuszczalnik:

Ampułkostrzykawka (bezbarwne szkło Typu I z gumowym zamknięciem z bromobutylu) zawierająca 1,2 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia.

Wielkość opakowania:

Nplate jest dostarczany w opakowaniu z 1 zestawem lub w wielopaku zawierającym 4 zestawy. Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z 500 mikrogramami romiplostymu

1 ampułkostrzykawka zawierająca 1,2 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia

1 tłok do ampułkostrzykawki

1 sterylny łącznik fiolki

1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer

1 sterylną bezpieczną igłę

4 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

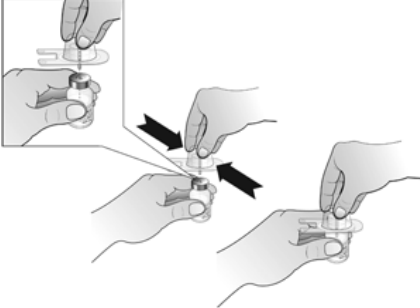
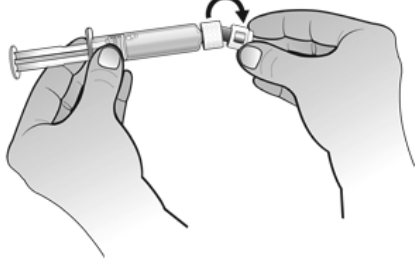
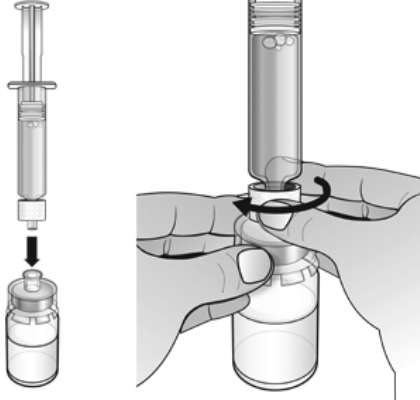
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

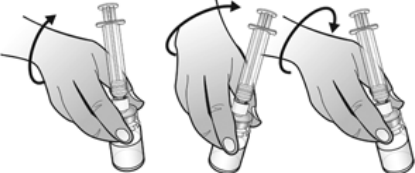
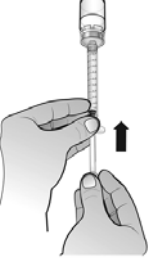
Nplate jest sterylnym, ale niezawierającym konserwantów produktem i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate powinien być rozpuszczany zgodnie z zasadami jałowości.

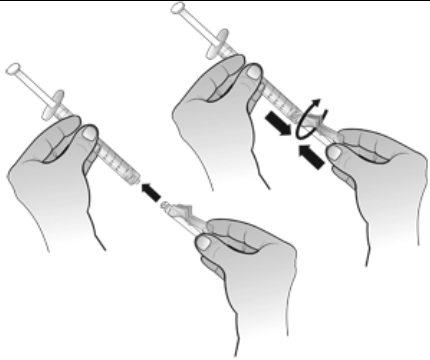
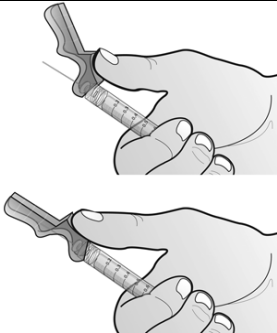
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

- **Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 µg romiplostymu.
- lub
- **Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 µg romiplostymu.

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

1. Usunąć plastikowe zamknięcie z fiolki zawierającej Nplate w postaci proszku i za pomocą sterylnego gazika dostarczonego w zestawie przetrzeć korek fiolki.	
2. Umieścić łącznik w fiolce zawierającej Nplate poprzez oderwanie tylnego papierowego fragmentu łącznika, pozostawiając jednocześnie łącznik w opakowaniu. Trzymając fiolkę na stole, wciskać łącznik w centralny punkt fiolki aż zostanie on pewnie umocowany. Uwaga: Aby uniknąć zanieczyszczenia produktu, nie dotykać iglicy łącznika fiolki i końcówki typu Luer.	
3. Sprzątnąć i wyrzucić opakowanie po łączniku fiolki.	
4. Połączyć tłok z ampulkostrzykawką zawierającą wodę do wstrzykiwań wkręcając go w zamknięcie strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do momentu wyczucia nieznacznego oporu.	
5. Trzymając ampulkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań w jednej dłoni, drugą dłonią odgiąć w dół końcówkę białego, plastikowego zamknięcia. Uszczelka białego, plastikowego zamknięcia złamie się. Kiedy uszczelka zostanie odłamana, zdjąć zamknięcie oddzielając szarą, gumową nasadkę od przezroczystej, plastikowej końcówki strzykawki.	
6. Trzymając fiolkę na stole, przyłączyć ampulkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań do łącznika fiolki: przytrzymując jedną dłonią zewnętrzną krawędź łącznika fiolki obracać drugą dłonią końcówką strzykawki w łączniku fiolki zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do wyczucia nieznacznego oporu.	

7. <u>Wolno i delikatnie wstrzyknąć wodę</u> do fiolki z proszkiem. Woda powinna powoli spływać na proszek. DELIKATNIE obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku i powstania przezroczystego, bezbarwnego płynu. <u>Nie potrząsać ani mocno nie poruszać fiolką.</u> Uwaga: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać od razu po rozpuszczeniu. Jeśli produkt nie jest wykorzystany od razu, strzykawka powinna pozostać w łączniku fiolki w celu zachowania mikrobiologicznej czystości.	 UWAGA: Całkowite rozpuszczenie proszku może trwać do 2 minut.
Przed wykonaniem dalszych czynności: Sporządzony roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie ma w nim zanieczyszczeń lub przebarwień. Sporządzony roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i nie powinien zostać podany, jeśli znajdują się w nim zanieczyszczenia i (lub) przebarwienia. Przed wyjęciem strzykawki upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu.	
8. Wyjąć pustą ampułkostrzykawkę z łącznika fiolki.	
9. Wyjąć z opakownia 1 ml strzykawkę, która posłuży do podania produktu leczniczego. Przyłączyć 1 ml strzykawkę do łącznika fiolki zawierającej <u>rozpuszczony roztwór</u>, obracając strzykawką w łączniku fiolki do momentu wycucia nieznacznego oporu.	
10. Obrócić zestaw strzykawka-fiolka tak, aby fiolka z rozpuszczonym produktem znalazła się nad strzykawką. Pobrać cały roztwór z rozpuszczonym produktem leczniczym do strzykawki służącej do podania produktu.	
11. Upewnić się, że właściwa objętość roztworu, zgodna z dawką dla pacjenta, znajduje się w strzykawce poprzez wypchnięcie z powrotem do fiolki nadmiaru roztworu. Uwaga: Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza tak, aby mieć pewność, że w strzykawce znajduje się dokładna ilość roztworu.	

12. Odkręcić strzykawkę służącą do podania produktu od łącznika fiolki. Połączyć bezpieczną igłę z napełnioną strzykawką służącą do podania leku, wkręcając igłę w końcówkę strzykawki typu Luer zgodnie z ruchem wskazówek zegara.	
13. Przygotować miejsce wstrzyknięcia, przecierając je gazikiem nasączonym alkoholem. Odciągnąć różowe zabezpieczenie ochronne igły w stronę strzykawki i w kierunku od igły. Usunąć przezroczystą osłonkę z przygotowanej igły trzymając strzykawkę w jednej dłoni i ostrożnie, bez odciągania w bok, zdejmować osłonkę drugą dłonią.	
14. Wykonać wstrzyknięcie podskórne zgodnie z lokalnymi procedurami i zasadami aseptyki.	
15. Po wstrzyknięciu uruchomić różowe zabezpieczenie ochronne igły, popychając je do przodu tą samą dłonią, aż do usłyszenia i (lub) poczucia kliknięcia/zamknięcia.	
16. Natychmiast umieścić strzykawkę i igłę w odpowiednim Pojemniku na Przedmioty Ostre.	

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/007
EU/1/08/497/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA PODUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

4 lutego 2009

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Amgen, Inc.
5550 Airport Boulevard
Boulder, CO 80301
USA

Amgen Inc.
4000 Nelson Road
Longmont, CO 80503
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do sprzedaży powinien uzgodnić szczegóły programu edukacyjnego z lokalnym władzami rejestracyjnymi i musi wdrożyć ten program lokalnie, aby zapewnić wszystkim lekarzom dostęp do zestawu informacyjnego dla pracowników personelu medycznego zawierający:

- materiały edukacyjne
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), Ulotkę dla pacjenta i Oznakowanie opakowań

Główne informacje, które powinny być zawarte w materiałach edukacyjnych

- Dawkowanie
- Obowiązki lekarza związane z przepisywaniem romiplostymu i koniecznością wyczerpującego poinformowania pacjenta o stosunku ryzyko-korzyść.
- Materiały, które przedstawiają określone i możliwe ryzyko, jak poniżej:
 - częstość występowania trombocytopenii w badaniach klinicznych i prawdopodobieństwo nawrotu trombocytopenii po przerwaniu leczenia. Porada jak postępować z pacjentami, którzy zaprzestali stosowania romiplostymu.
 - podstawowe informacje o retykulinie w szpiku kostnym. Podstawowe współczynniki retykuliny w szpiku kostnym u pacjentów z pierwotną małopłytkowością

immunologiczną oraz obserwowana częstość i możliwy mechanizm działania powstałych złożeń retikuliny w szpiku w reakcji na romiplostym. Ostrzeżenie, że, chociaż brak danych, skutkiem powstania złożeń retikuliny w szpiku kostnym w reakcji na romiplostym może być zwłóknienie szpiku. Porada, kiedy dalsze badania i biopsja szpiku kostnego mogłyby być właściwe.

- częstość występowania powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych w badaniach klinicznych. Porada, aby przestrzegać wytycznych o dostosowywaniu dawki w celu uniknięcia liczby płytek krwi przekraczającej normę.
- romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej. Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.
- istnieje możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u tych pacjentów z przewlekłą, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których znane są czynniki ryzyka takich powikłań (np. czynnik V Leiden, niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy).
- częstość występowania neutralizujących przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi w badaniach klinicznych. Następstwa działania przeciwciał neutralizujących romiplostym reagujących krzyżowo z endogenną trombopoetyną. Dostępność badań przeciwciał na życzenie lekarza; dane kontaktowe dla przeprowadzenia tych badań.
- romiplostym może powodować progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego lub zespołów mielodysplastycznych. Dlatego nie powinien być stosowany w tych wskazaniach oprócz zastosowania w badaniach klinicznych. Dane z badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi dotyczące częstości zwiększenia liczby komórek blastycznych i progresji do ostrej białaczki szpikowej.
- powtórzenie, że stosunek ryzyko-korzyść dla leczenia trombocytopenii u pacjentów bez pierwotnej małopłytkowości immunologicznej nie był ustalony. Wyjaśnienie, że stosunek ryzyko-korzyść dla leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci nie był ustalony.
- częstość błędów leczenia w badaniach klinicznych. Przedstawienie kalkulacji dawkowania, aby ułatwić obliczenie prawidłowej dawki i instrukcja do wykonania prawidłowego rozpuszczenia i podawania.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 10.1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*) z dnia 20 czerwca 2011 r., przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, na plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań romiplostym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Fiolka zawierająca 250 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), sacharoza, l-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) i polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka.

4 fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Po rozpuszczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C lub w lodówce (2°C – 8°C), jeśli jest przechowywany w oryginalnej fiolce i chroniony przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nplate 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Nplate 250 µg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
romiplostim
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 µg

6. INNE

Amgen Europe B.V.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań romiplostym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Fiolka zawierająca 500 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E421), sacharoza, l-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) i polisorbat 20.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 fiolka.

4 fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Po rozpuszczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C lub w lodówce (2°C – 8°C), jeśli jest przechowywany w oryginalnej fiolce i chroniony przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Nplate 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Nplate 500 µg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
romiplostim
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 µg

6. INNE

Amgen Europe B.V.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE Z ZESTAWEM DO ROZPUSZCZENIA LEKU
BEZ 'BLUE BOX'****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nplata 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań romiplostym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Fiolka zawierająca 250 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: Mannitol (E421), sacharoza, l-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Wielopak zawierający 4 opakowania. Każde opakowanie zawiera:
1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawkę zawierającą 0,72 ml rozpuszczalnika
1 tłok do ampułkostrzykawki
1 sterylny łącznik fiolki
1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer
1 sterylną bezpieczną igłę
4 gaziki nasączone alkoholem.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozpuszczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C lub w lodówce (2°C – 8°C), jeśli jest przechowywany w oryginalnej fiolce i chroniony przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/006 – 1 pudełko

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nplate 250

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE Z ZESTAWEM DO ROZPUSZCZENIA LEKU Z 'BLUE BOX'****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Fiolka zawierająca 250 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: Mannitol (E421), sacharoza, l-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 pudełko zawiera:

Wielopak zawierający 4 opakowania, każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawkę zawierającą 0,72 ml rozpuszczalnika

1 tłok do ampułkostrzykawki

1 sterylny łącznik fiolki

1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer

1 sterylną bezpieczną igłę

4 gaziki nasączone alkoholem.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozpuszczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C lub w lodówce (2°C – 8°C), jeśli jest przechowywany w oryginalnej fiolce i chroniony przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/005 – 1 pudełko

EU/1/08/497/006 – 4 pudełka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nplate 250

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE Z ZESTAWEM DO ROZPUSZCZENIA LEKU
BEZ 'BLUE BOX'****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Fiolka zawierająca 500 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: Mannitol (E421), sacharoza, l-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Wielopak zawierający 4 opakowania. Każde opakowanie zawiera:
1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawkę zawierającą 1,2 ml rozpuszczalnika
1 tłok do ampułkostrzykawki
1 sterylny łącznik fiolki
1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer
1 sterylną bezpieczną igłę
4 gaziki nasączone alkoholem.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozpuszczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C lub w lodówce (2°C – 8°C), jeśli jest przechowywany w oryginalnej fiolce i chroniony przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/008 – 1 pudełko

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nplate 500

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE Z ZESTAWEM DO ROZPUSZCZENIA LEKU Z ‘BLUE BOX’****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Fiolka zawierająca 500 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: Mannitol (E421), sacharoza, l-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) i polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 pudełko zawiera:

Wielopak zawierający 4 opakowania, każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawkę zawierającą 1,2 ml rozpuszczalnika

1 tłok do ampułkostrzykawki

1 sterylny łącznik fiolki

1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer

1 sterylną bezpieczną igłę

4 gaziki nasączone alkoholem.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozpuszczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C lub w lodówce (2°C – 8°C), jeśli jest przechowywany w oryginalnej fiolce i chroniony przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/497/007 – 1 pudełko

EU/1/08/497/008 – 4 pudełka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nplate 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu Nplate
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,72 ml

1,2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Romiplostym

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Nplate i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nplate
3. Jak stosować lek Nplate
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nplate
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK NPLATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Nplate jest romiplostym, który jest białkiem stosowanym w celu leczenia małej liczby płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną). Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest schorzeniem, w którym układ odpornościowy organizmu niszczy własne płytki krwi. Płytki krwi są to komórki krwi, które uczestniczą w procesie gojenia ran i krzepnięcia krwi. Bardzo mała liczba płytek krwi może prowadzić do powstawania siniaków i ciężkich krwawień.

Nplate jest stosowany u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat bądź starszych), którym usunięto śledzionę z powodu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, i którzy poprzednio byli leczeni kortykosteroidami i immunoglobulinami, a u których leczenie to nie przynosi spodziewanego wyniku.

Nplate może być również stosowany u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat bądź starszych) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy poprzednio byli leczeni, i u których operacja jest przeciwwskazana.

Nplate działa poprzez pobudzenie szpiku kostnego (część kości, w której wytwarzane są komórki krwi) do zwiększonego wytwarzania płytek krwi. Powinno to zapobiegać powstawaniu siniaków oraz krwawień związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NPLATE

Kiedy NIE stosować leku Nplate

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na romiplostym lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nplate.
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne leki produkowane za pomocą technologii DNA z wykorzystaniem drobnoustrojów *Escherichia coli* (*E. coli*).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nplate

- Jeśli przyjmowanie leku Nplate zostanie przerwane, to istnieje prawdopodobieństwo, że nastąpi nawrót małopłytkowości (małej liczby płytek krwi). Jeśli przyjmowanie leku Nplate zostanie przerwane, to konieczne będzie kontrolowanie liczby płytek krwi u pacjenta. Lekarz prowadzący powinien omówić z pacjentem odpowiednie środki ostrożności.
- Jeśli u pacjenta występuje ryzyko tworzenia się skrzepów krwi lub jeśli skrzepy krwi często występują w rodzinie pacjenta. Ryzyko tworzenia się skrzepów krwi może być również zwiększone, jeśli:
 - pacjent ma zaburzenia czynności wątroby;
 - pacjent jest osobą w podeszłym wieku;
 - pacjent jest osobą leżącą;
 - pacjent ma nowotwór złośliwy;
 - pacjentka zażywa tabletki antykoncepcyjne lub stosuje hormonalną terapię zastępczą;
 - pacjent w ostatnim czasie przeszedł operację lub doznał urazu;
 - pacjent jest osobą otyłą (z nadwagą);
 - pacjent jest osobą palącą.Jeśli którakolwiek z tych sytuacji ma miejsce, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku Nplate.

Jeśli pacjent ma bardzo dużą liczbę płytek krwi, może to zwiększyć ryzyko nadmiernego krzepnięcia krwi. Lekarz prowadzący dostosuje dawkę leku Nplate dla pacjenta, aby nie dopuścić do zbytniego zwiększenia liczby płytek krwi.

Zmiany w szpiku kostnym (zwiększenie ilości włókien retykulinowych i możliwe zwłóknienie szpiku kostnego)

Długoterminowe stosowanie leku Nplate może spowodować zmiany w szpiku kostnym. Zmiany te mogą prowadzić do powstawania nieprawidłowych komórek krwi lub zmniejszenia ich liczby. Łagodnym przejawem zmian w szpiku jest zwiększenie ilości włókien retykulinowych; zostało to zaobserwowane w badaniach klinicznych z lekiem Nplate. Nie wiadomo czy zmiany te mogą prowadzić do cięższej postaci, jaką jest zwłóknienie. Zmiany w szpiku kostnym mogą zostać zauważone jako nieprawidłowości w badaniach krwi. Lekarz zadecyduje, czy z powodu tych nieprawidłowości powinno się wykonać badania szpiku czy zaprzestać stosowania leku Nplate.

Progresja nowotworów krwi

Lekarz może zdecydować o wykonaniu biopsji szpiku kostnego, aby potwierdzić rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i wykluczyć występowanie innej choroby, np. MDS (zespołów mielodysplastycznych). Jeśli u pacjenta zdiagnozowano zespoły mielodysplastyczne oraz pacjent otrzymuje Nplate, może u niego wystąpić zwiększona liczba komórek blastycznych oraz nastąpić progresja zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej.

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Jeśli wystąpi utrata odpowiedzi na romiplostym lub niepowodzenie utrzymania odpowiedzi płytkowej podczas leczenia romiplostymem, lekarz postara się znaleźć przyczyny, dlaczego tak się dzieje. Przyczyną może być zwiększenie ilości włókien retykulinowych lub powstanie przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu.

Nplate nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli pacjent przyjmuje równocześnie leki zapobiegające krzepnięciu krwi (przeciwnkrzepliwe lub przeciwplatekcyjne), istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący omówi tę kwestię z pacjentem.

Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, które mogą być stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, to przy równoczesnym podawaniu leku Nplate można zmniejszyć ich dawkę lub przerwać ich stosowanie.

Ciąża i karmienie piersią

Ważne jest poinformowanie lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży bądź też podejrzewa lub planuje ciążę. Nie zaleca się stosowania leku Nplate w trakcie ciąży, chyba że jego stosowanie zostanie zalecone przez lekarza prowadzącego.

Nie wiadomo, czy romiplostym przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania leku Nplate w trakcie karmienia piersią. Decyzja o tym czy przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie romiplostymem powinna być podjęta po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn należy poradzić się lekarza, gdyż niektóre działania niepożądane (np. przejściowe zawroty głowy) mogą osłabić zdolność wykonywania tych czynności w sposób bezpieczny.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NPLATE

Nplate będzie podawany pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego, który będzie kontrolował podawaną pacjentowi dawkę leku.

Nplate jest podawany raz w tygodniu w postaci podskórnych wstrzyknięć (podskórnie).

Początkowa dawka leku Nplate wynosi 1 mikrogram na kilogram masy ciała raz w tygodniu. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jaką ilość leku powinien stosować. Nplate należy wstrzykiwać raz w tygodniu, aby nie doprowadzić do zmniejszenia liczby płytek krwi. Lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi, aby określić odpowiedź płytkową i, w razie konieczności, może zmodyfikować dawkę.

Po osiągnięciu kontroli nad liczbą płytek krwi, lekarz będzie w dalszym ciągu regularnie wykonywał badania krwi. Dawka leku może zostać zmodyfikowana jeszcze raz w celu utrzymania długoterminowej kontroli liczby płytek krwi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nplate

Lekarz prowadzący zapewni, że pacjent otrzyma właściwą dawkę leku Nplate. Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku może nie spowodować żadnych fizycznych objawów, niemniej jednak liczba płytek krwi może się zwiększyć do bardzo wysokiego poziomu a to może zwiększyć ryzyko krzepnięcia krwi. Dlatego, jeśli lekarz podejrzewa, że pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku

Nplate, zaleca się kontrolowanie czy u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy działań niepożądanych oraz zaleca się w związku z nimi zastosowanie u pacjenta natychmiast odpowiedniego leczenia.

Pominięcie zastosowania leku Nplate

W razie pominięcia jednej dawki leku, lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przyjąć kolejną dawkę.

Przerwanie stosowania leku Nplate

W razie przerwania stosowania leku może dojść do zmniejszenia liczby płytek krwi (nawrotu małopłytkowości). Lekarz prowadzący zdecyduje czy pacjent powinien przerwać stosowanie leku Nplate.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Nplate może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących Nplate):

- ból głowy;
- reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość).

Częste działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 100 osób przyjmujących Nplate):

- zaburzenia w szpiku kostnym, w tym zwiększenie ilości włókien w szpiku kostnym (retykuliny);
- zaburzenia snu (bezsenność);
- zawroty głowy;
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje);
- migreny;
- nagłe zaczerwienienie skóry (uderzenie krwi do głowy);
- skrzep krwi w tętnicy płucnej (zator tętnicy płucnej);
- nudności;
- biegunka;
- ból brzucha;
- niestrawność;
- zaparcia;
- swędzenie skóry (świąd);
- krwawienie podskórne (wybroczyny);
- siniaki (stłuczenia);
- wysypka;
- bóle stawów;
- bóle mięśni lub osłabienie mięśni;
- bóle w dłoniach i stopach;
- skurcze mięśni;
- bóle pleców;
- bóle kości;
- uczucie zmęczenia;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- obrzęk rąk i stóp (obrzęk obwodowy);
- objawy grypopodobne;
- ból;
- osłabienie;
- gorączka;

- dreszcze;
- stłuczenia;
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość) i mała liczba płytek krwi (małopłytkowość) po przerwaniu przyjmowania leku Nplate;
- nadmierna liczba płytek krwi (trombocytoza);
- opuchnięcie twarzy, warg, ust, języka lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

Niezbyt częste działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 1 000 osób przyjmujących Nplate):

- niewydolność szpiku kostnego; zaburzenia szpiku kostnego powodujące bliznowacenie (zwłóknienie szpiku); powiększenie śledziony (splenomegalia); krwawienie z pochwy, krwawienie z odbytnicy, krwawienie z jamy ustnej, krwawienie z miejsca wstrzyknięcia leku
- atak serca (zawał mięśnia sercowego); przyspieszenie pracy serca
- zawroty głowy lub uczucie wirowania
- problemy z oczami obejmujące: krwawienie w oku (krwotok spojówkowy), trudności ze skupieniem wzroku lub nieostre widzenie (zaburzenia akomodacji, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub zaburzenia dotyczące oka), ślepotą, swędzenie oka (świąd oka), nasilone łzawienie lub zaburzenia widzenia
- problemy z układem pokarmowym obejmujące: wymioty, przykry zapach z ust, trudności w połykaniu (dysfagia), niestrawność lub zgagę (reflaks żołądkowo-przełykowy), obecność świeżej krwi w kale, uczucie dyskomfortu w żołądku, owrzodzenia jamy ustnej lub pęcherze w jamie ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), przebarwienia zębów
- zmniejszenie masy ciała; zwiększenie masy ciała; nietolerancja alkoholu; utrata apetytu (brak apetytu lub zmniejszony apetyt); odwodnienie
- złe samopoczucie ogólne; ból w klatce piersiowej; drażliwość; obrzęk twarzy; uczucie gorąca; zwiększenie temperatury ciała; uczucie podenerwowania
- grypa; zakażenie umiejscowione; zapalenie przewodów nosa i gardła (zapalenie jamy nosowo-gardłowej)
- problemy dotyczące nosa i gardła, w tym: kaszel, katar (wyciek wodnisty z nosa), suchość błony śluzowej gardła, duszność lub trudności z oddychaniem, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból podczas oddychania
- ból i obrzęk stawów wywołany przez kwas moczowy (produkt rozkładu pokarmu) (dna)
- sztywność mięśni; osłabienie mięśni; ból w barku; drżenie mięśni
- problemy dotyczące układu nerwowego w tym mimowolne skurcze mięśni (klonus), zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie odczuwania smaku, zmniejszona wrażliwość, zwłaszcza skóry (niedoczulica); zmiany w funkcjonowaniu nerwów górnych i dolnych kończyn (neuropatia obwodowa), skrzeplina w zatoce poprzecznej (zakrzepica zatoki poprzecznej)
- depresja; nieprawidłowe marzenia senne
- łysienie; nadwrażliwość na światło; trądzik; reakcja alergiczna skóry po zetknięciu się z alergenem (kontaktowe zapalenie skóry); objawy skórne z wysypką i obecnością pęcherzy (egzema); sucha skóra; zaczerwienienie skóry (rumień); wysypka z silnym złuszczeniem się skóry (wysypka złuszcząca); nieprawidłowy porost włosów; zgrubienie i swędzenie skóry spowodowane ciągłym drapaniem się (świerzbieżka); krwawienie pod powierzchnią skóry lub powstawanie siniaków pod skórą (plamica); grudkowata wysypka skórna; swędząca wysypka skórna; uogólniona swędząca wysypka (pokrzywka); nieprawidłowy zapach skóry
- problemy z krążeniem, w tym skrzeplina w żyłę wątroby (zakrzepica żyły wrotnej); zakrzepica żył głębokich; niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie); podwyższone ciśnienie krwi; niedrożność naczyń krwionośnych lub (zatorowość naczyń obwodowych); zmniejszony przepływ krwi w dłoniach, kostkach lub stopach (niedokrwienie naczyń obwodowych); opuchnięcie i skrzep w żyłę, mogące powodować bardzo silny ból przy dotknięciu (zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych); skrzeplina w naczyniach krwi (zakrzepica).

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą występować w badaniach krwi i moczu

(obserwowane u więcej niż 1 na 1 000 osób przyjmujących Nplate):

- niedokrwistość, w tym rzadki rodzaj niedokrwistości, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi (niedokrwistość aplastyczna); zwiększona liczba białych krwinek (leukocytoza); nadmierne wytwarzanie płytek krwi (nadpłytkowość); zwiększona liczba płytek krwi; nieprawidłowa liczba płytek krwi, które zapobiegają krwawieniom; zmiany w wynikach niektórych badań krwi (zwiększenie aktywności aminotransferaz; zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi) lub nowotwór złośliwy białych krwinek (szpiczak mnogi)
- obecność białka w moczu.

Inne działania niepożądane:

Rzadkie zaburzenie charakteryzujące się okresami piekącego bólu, zaczerwienienia i uczucia ciepła w stopach i dłoniach (erytromelalgia).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NPLATE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Nplate po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz etykiecie fiolki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Nplate

- Substancją czynną leku jest romiplostym.

Każda fiolka leku Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

Każda fiolka leku Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

- Ponadto lek zawiera mannitol (E421), sacharoza, L-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) oraz polisorbát 20.

Jak wygląda lek Nplate i co zawiera opakowanie

Nplate jest białym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Jest dostarczany w szklanych fiolkach po 5 ml.

Opakowanie zawiera 1 lub 4 fiołki zawierające 250 mikrogramów lub 500 mikrogramów romiplostymu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 805 7020

Magyarország

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 5125 501

Österreich

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

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

Polska

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

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Nplate jest sterylnym, ale nie zawierającym konserwantów produktem i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate powinien być rozpuszczany zgodnie z zasadami jałowości.

- **Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 µg romiplostymu.
- lub
- **Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 µg romiplostymu.

Do rozpuszczania produktu leczniczego nie powinno się używać roztworów chlorku sodu lub wody bakteriostatycznej.

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Nplate i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nplate
3. Jak stosować lek Nplate
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nplate
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK NPLATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Substancją czynną leku Nplate jest romiplostym, który jest białkiem stosowanym w celu leczenia małej liczby płytek krwi u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (idiopatyczną). Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest schorzeniem, w którym układ odpornościowy organizmu niszczy własne płytki krwi. Płytki krwi są to komórki krwi, które uczestniczą w procesie gojenia ran i krzepnięcia krwi. Bardzo mała liczba płytek krwi może prowadzić do powstawania siniaków i ciężkich krwawień.

Nplate jest stosowany u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat bądź starszych), którym usunięto śledzionę z powodu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, i którzy poprzednio byli leczeni kortykosteroidami i immunoglobulinami, a u których leczenie to nie przynosi spodziewanego wyniku.

Nplate może być również stosowany u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat bądź starszych) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy poprzednio byli leczeni, i u których operacja jest przeciwwskazana.

Nplate działa poprzez pobudzanie szpiku kostnego (część kości, w której wytwarzane są komórki krwi) do zwiększonego wytwarzania płytek krwi. Powinno to zapobiegać powstawaniu siniaków oraz krwawień związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NPLATE

Kiedy NIE stosować leku Nplate

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na romiplostym lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nplate.
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne leki produkowane za pomocą technologii DNA z wykorzystaniem drobnoustrojów *Escherichia coli* (*E. coli*).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nplate

- Jeśli przyjmowanie leku Nplate zostanie przerwane, to istnieje prawdopodobieństwo, że nastąpi nawrót małopłytkowości (małej liczby płytek krwi). Jeśli przyjmowanie leku Nplate zostanie przerwane, to konieczne będzie kontrolowanie liczby płytek krwi u pacjenta. Lekarz prowadzący powinien omówić z pacjentem odpowiednie środki ostrożności.
- Jeśli u pacjenta występuje ryzyko tworzenia się skrzepów krwi lub jeśli skrzepy krwi często występują w rodzinie pacjenta. Ryzyko tworzenia się skrzepów krwi może być również zwiększone, jeśli:
 - pacjent ma zaburzenia czynności wątroby;
 - pacjent jest osobą w podeszłym wieku;
 - pacjent jest osobą leżącą;
 - pacjent ma nowotwór złośliwy;
 - pacjentka zażywa tabletki antykoncepcyjne lub stosuje hormonalną terapię zastępczą;
 - pacjent w ostatnim czasie przeszedł operację lub doznał urazu;
 - pacjent jest osobą otyłą (z nadwagą);
 - pacjent jest osobą palącą.Jeśli którakolwiek z tych sytuacji ma miejsce, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku Nplate.

Jeśli pacjent ma bardzo dużą liczbę płytek krwi, może to zwiększyć ryzyko nadmiernego krzepnięcia krwi. Lekarz prowadzący dostosuje dawkę leku Nplate dla pacjenta, aby nie dopuścić do zbytniego zwiększenia liczby płytek krwi.

Zmiany w szpiku kostnym (zwiększenie ilości włókien retykulinowych i możliwe zwłóknienie szpiku kostnego)

Długoterminowe stosowanie leku Nplate może spowodować zmiany w szpiku kostnym. Zmiany te mogą prowadzić do powstawania nieprawidłowych komórek krwi lub zmniejszenia ich liczby. Łagodnym przejawem zmian w szpiku jest zwiększenie ilości włókien retykulinowych; zostało to zaobserwowane w badaniach klinicznych z lekiem Nplate. Nie wiadomo czy zmiany te mogą prowadzić do cięższej postaci, jaką jest zwłóknienie. Zmiany w szpiku kostnym mogą zostać zauważone jako nieprawidłowości w badaniach krwi. Lekarz zdecyduje, czy z powodu tych nieprawidłowości powinno się wykonać badania szpiku czy zaprzestać stosowania leku Nplate.

Progresja nowotworów krwi

Lekarz może zdecydować o wykonaniu biopsji szpiku kostnego, aby potwierdzić rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i wykluczyć występowanie innej choroby, np. MDS (zespołów mielodysplastycznych). Jeśli u pacjenta zdiagnozowano zespoły mielodysplastyczne oraz pacjent otrzymuje Nplate, może u niego wystąpić zwiększona liczba komórek blastycznych oraz nastąpić progresja zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej.

Utrata odpowiedzi na romiplostym

Jeśli wystąpi utrata odpowiedzi na romiplostym lub niepowodzenie utrzymania odpowiedzi płytkowej podczas leczenia romiplostymem, lekarz postara się znaleźć przyczyny, dlaczego tak się dzieje. Przyczyną może być zwiększenie ilości włókien retykulinowych lub powstanie przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu.

Nplate nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli pacjent przyjmuje równocześnie leki zapobiegające krzepnięciu krwi (przeciwnkrzepliwe lub przeciwplatekcyjne), istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący omówi tę kwestię z pacjentem.

Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, które mogą być stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, to przy równoczesnym podawaniu leku Nplate można zmniejszyć ich dawkę lub przerwać ich stosowanie.

Ciąża i karmienie piersią

Ważne jest poinformowanie lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży bądź też podejrzewa lub planuje ciążę. Nie zaleca się stosowania leku Nplate w trakcie ciąży, chyba że jego stosowanie zostanie zalecone przez lekarza prowadzącego.

Nie wiadomo, czy romiplostym przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania leku Nplate w trakcie karmienia piersią. Decyzja o tym czy przerwać karmienie piersią lub przerwać leczenie romiplostymem powinna być podjęta po wzięciu pod uwagę korzyści płynących dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety z leczenia romiplostymem.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn należy poradzić się lekarza, gdyż niektóre działania niepożądane (np. przejściowe zawroty głowy) mogą osłabić zdolność wykonywania tych czynności w sposób bezpieczny.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NPLATE

Nplate będzie podawany pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego, który będzie kontrolował podawaną pacjentowi dawkę leku.

Nplate jest podawany raz w tygodniu w postaci podskórnych wstrzyknięć (podskórnie).

Początkowa dawka leku Nplate wynosi 1 mikrogram na kilogram masy ciała raz w tygodniu. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jaką ilość leku powinien stosować. Nplate należy wstrzykiwać raz w tygodniu, aby nie doprowadzić do zmniejszenia liczby płytek krwi. Lekarz będzie regularnie pobierał próbki krwi, aby określić odpowiedź płytkową i, w razie konieczności, może zmodyfikować dawkę.

Po osiągnięciu kontroli nad liczbą płytek krwi, lekarz będzie w dalszym ciągu regularnie wykonywał badania krwi. Dawka leku może zostać zmodyfikowana jeszcze raz w celu utrzymania długoterminowej kontroli liczby płytek krwi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nplate

Lekarz prowadzący zapewni, że pacjent otrzyma właściwą dawkę leku Nplate. Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku może nie spowodować żadnych fizycznych objawów, niemniej jednak liczba płytek krwi może się zwiększyć do bardzo wysokiego poziomu a to może zwiększyć ryzyko krzepnięcia krwi. Dlatego, jeśli lekarz podejrzewa, że pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku

Nplate, zaleca się kontrolowanie czy u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy działań niepożądanych oraz zaleca się w związku z nimi zastosowanie u pacjenta natychmiast odpowiedniego leczenia.

Pominięcie zastosowania leku Nplate

W razie pominięcia jednej dawki leku, lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przyjąć kolejną dawkę.

Przerwanie stosowania leku Nplate

W razie przerwania stosowania leku może dojść do zmniejszenia liczby płytek krwi (nawrotu małopłytkowości). Lekarz prowadzący zdecyduje czy pacjent powinien przerwać stosowanie leku Nplate.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Nplate może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących Nplate):

- ból głowy;
- reakcja uczuleniowa (nadwrażliwość).

Częste działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 100 osób przyjmujących Nplate):

- zaburzenia w szpiku kostnym, w tym zwiększenie ilości włókien w szpiku kostnym (retykuliny);
- zaburzenia snu (bezsenność);
- zawroty głowy;
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje);
- migreny;
- nagłe zaczerwienienie skóry (uderzenie krwi do głowy);
- skrzep krwi w tętnicy płucnej (zator tętnicy płucnej);
- nudności;
- biegunka;
- ból brzucha;
- niestrawność;
- zaparcia;
- swędzenie skóry (świąd);
- krwawienie podskórne (wybroczyny);
- siniaki (stłuczenia);
- wysypka;
- bóle stawów;
- bóle mięśni lub osłabienie mięśni;
- bóle w dłoniach i stopach;
- skurcze mięśni;
- bóle pleców;
- bóle kości;
- uczucie zmęczenia;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- obrzęk rąk i stóp (obrzęk obwodowy);
- objawy grypopodobne;
- ból;
- osłabienie;
- gorączka;

- dreszcze;
- stłuczenia;
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość) i mała liczba płytek krwi (małopłytkowość) po przerwaniu przyjmowania leku Nplate;
- nadmierna liczba płytek krwi (trombocytoza);
- opuchnięcie twarzy, warg, ust, języka lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

Niezbyt częste działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 na 1 000 osób przyjmujących Nplate):

- niewydolność szpiku kostnego; zaburzenia szpiku kostnego powodujące bliznowacenie (zwłóknienie szpiku); powiększenie śledziony (splenomegalia); krwawienie z pochwy, krwawienie z odbytnicy, krwawienie z jamy ustnej, krwawienie z miejsca wstrzyknięcia leku
- atak serca (zawał mięśnia sercowego); przyspieszenie pracy serca
- zawroty głowy lub uczucie wirowania
- problemy z oczami obejmujące: krwawienie w oku (krwotok spojówkowy), trudności ze skupieniem wzroku lub nieostre widzenie (zaburzenia akomodacji, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub zaburzenia dotyczące oka), ślepotą, swędzenie oka (świąd oka), nasilone łzawienie lub zaburzenia widzenia
- problemy z układem pokarmowym obejmujące: wymioty, przykry zapach z ust, trudności w połykaniu (dysfagia), niestrawność lub zgagę (reflaks żołądkowo-przełykowy), obecność świeżej krwi w kale, uczucie dyskomfortu w żołądku, owrzodzenia jamy ustnej lub pęcherze w jamie ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), przebarwienia zębów
- zmniejszenie masy ciała; zwiększenie masy ciała; nietolerancja alkoholu; utrata apetytu (brak apetytu lub zmniejszony apetyt); odwodnienie
- złe samopoczucie ogólne; ból w klatce piersiowej; drażliwość; obrzęk twarzy; uczucie gorąca; zwiększenie temperatury ciała; uczucie podenerwowania
- grypa; zakażenie umiejscowione; zapalenie przewodów nosa i gardła (zapalenie jamy nosowo-gardłowej)
- problemy dotyczące nosa i gardła, w tym: kaszel, katar (wyciek wodnisty z nosa), suchość błony śluzowej gardła, duszność lub trudności z oddychaniem, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból podczas oddychania
- ból i obrzęk stawów wywołany przez kwas moczowy (produkt rozkładu pokarmu) (dna)
- sztywność mięśni; osłabienie mięśni; ból w barku; drżenie mięśni
- problemy dotyczące układu nerwowego w tym mimowolne skurcze mięśni (klonus), zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie odczuwania smaku, zmniejszona wrażliwość, zwłaszcza skóry (niedoczulica); zmiany w funkcjonowaniu nerwów górnych i dolnych kończyn (neuropatia obwodowa), skrzeplina w zatoce poprzecznej (zakrzepica zatoki poprzecznej)
- depresja; nieprawidłowe marzenia senne
- łysienie; nadwrażliwość na światło; trądzik; reakcja alergiczna skóry po zetknięciu się z alergenem (kontaktowe zapalenie skóry); objawy skórne z wysypką i obecnością pęcherzy (egzema); sucha skóra; zaczerwienienie skóry (rumień); wysypka z silnym złuszczeniem się skóry (wysypka złuszcząca); nieprawidłowy porost włosów; zgrubienie i swędzenie skóry spowodowane ciągłym drapaniem się (świerzbieżka); krwawienie pod powierzchnią skóry lub powstawanie siniaków pod skórą (plamica); grudkowata wysypka skórna; swędząca wysypka skórna; uogólniona swędząca wysypka (pokrzywka); nieprawidłowy zapach skóry
- problemy z krążeniem, w tym skrzeplina w żyłę wątroby (zakrzepica żyły wrotnej); zakrzepica żył głębokich; niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie); podwyższone ciśnienie krwi; niedrożność naczyń krwionośnych lub (zatorowość naczyń obwodowych); zmniejszony przepływ krwi w dłoniach, kostkach lub stopach (niedokrwienie naczyń obwodowych); opuchnięcie i skrzep w żyłach, mogące powodować bardzo silny ból przy dotknięciu (zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych); skrzeplina w naczyniach krwi (zakrzepica).

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą występować w badaniach krwi i moczu

(obserwowane u więcej niż 1 na 1 000 osób przyjmujących Nplate):

- niedokrwistość, w tym rzadki rodzaj niedokrwistości, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi (niedokrwistość aplastyczna); zwiększona liczba białych krwinek (leukocytoza); nadmierne wytwarzanie płytek krwi (nadpłytkowość); zwiększona liczba płytek krwi; nieprawidłowa liczba płytek krwi, które zapobiegają krwawieniom; zmiany w wynikach niektórych badań krwi (zwiększenie aktywności aminotransferaz; zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi) lub nowotwór złośliwy białych krwinek (szpiczak mnogi)
- obecność białka w moczu.

Inne działania niepożądane:

Rzadkie zaburzenie charakteryzujące się okresami piekącego bólu, zaczerwienienia i uczucia ciepła w stopach i dłoniach (erytromelalgia).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NPLATE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Nplate po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz etykiecie fiolki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE**Co zawiera lek Nplate**

- Substancją czynną leku jest romiplostym.

Każda fiolka leku Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

Każda fiolka leku Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mikrogramów romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów romiplostymu (500 mikrogramów/ml).

- Ponadto lek zawiera:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, L-histydyna, kwas solny (do ustalenia pH) oraz polisorbat 20.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nplate i co zawiera opakowanie

Nplate jest białym proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Jest dostarczany w szklanych fiolkach po 5 ml.

Nplate jest dostarczany w opakowaniu z 1 zestawem lub w wielopaku zawierającym 4 zestawy. Każde opakowanie zawiera:

- 1 fiolkę zawierającą 250 mikrogramów lub 500 mikrogramów romiplostymu
- 1 ampułkostrzykawkę zawierającą 0,72 lub 1,2 ml wody do wstrzykiwań służącej do rozpuszczenia
- 1 tłok do ampułkostrzykawki
- 1 sterylny łącznik fiolki
- 1 sterylną 1 ml strzykawkę z końcówką typu Luer
- 1 sterylną bezpieczną igłę
- 4 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

България
Амген България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 805 7020

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

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

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

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 5125 501

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

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

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

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Nplate jest sterylnym, ale nie zawierającym konserwantów produktem i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate powinien być rozpuszczany zgodnie z zasadami jałowości.

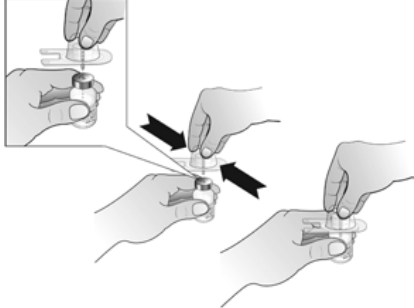
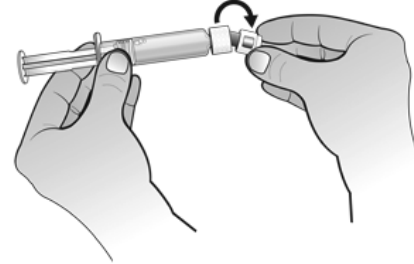
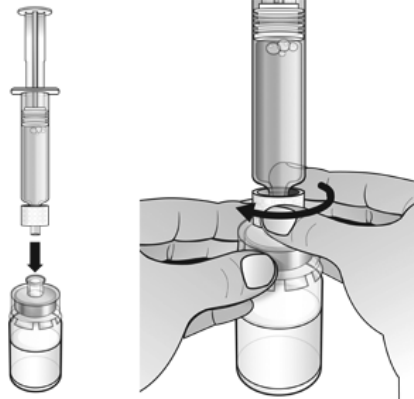
- **Nplate 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 µg romiplostymu.
- **Nplate 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 µg romiplostymu.

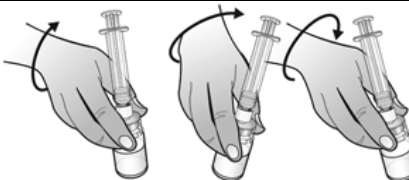
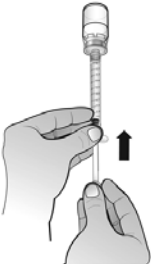
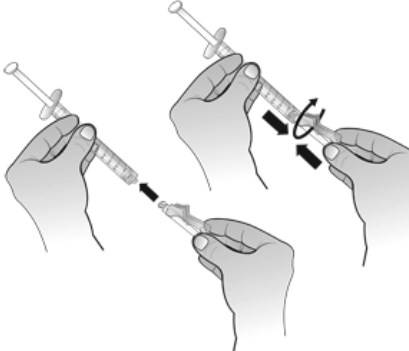
Do rozpuszczania produktu leczniczego nie powinno się używać roztworów chlorku sodu lub wody bakteriostatycznej. Wodę do wstrzykiwań należy wprowadzić bezpośrednio do fiolki. Podczas

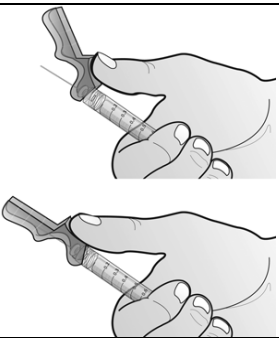
rozpuszczania można delikatnie przekręcać i obracać zawartością fiolki. **Nie powinno się potrząsać ani mocno poruszać fiolką.** Rozpuszczenie produktu Nplate trwa przeciętnie mniej niż 2 minuty. Przed podaniem roztworu należy go obejrzeć i sprawdzić, czy nie ma w nim zanieczyszczeń lub przebarwień.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

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

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

1. Usunąć plastikowe zamknięcie z fiolki zawierającej Nplate w postaci proszku i za pomocą sterylnego gazika dostarczonego w zestawie przetrzeć korek fiolki.	
2. Umieścić łącznik w fiolce zawierającej Nplate poprzez oderwanie tylnego papierowego fragmentu łącznika, pozostawiając jednocześnie łącznik w opakowaniu. Trzymając fiolkę na stole, wciskać łącznik w centralny punkt fiolki aż zostanie on pewnie umocowany. Uwaga: Aby uniknąć zanieczyszczenia produktu, nie dotykać iglicy łącznika fiolki i końcówki typu Luer.	
3. Sprzątnąć i wyrzucić opakowanie po łączniku fiolki.	
4. Połączyć tłok z ampulkostrzykawką zawierającą wodę do wstrzykiwań wkręcając go w zamknięcie strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do momentu wycucia nieznacznego oporu.	
5. Trzymając ampulkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań w jednej dłoni, drugą dłonią odgiąć w dół końcówkę białego, plastikowego zamknięcia. Uszczelka białego, plastikowego zamknięcia złamie się. Kiedy uszczelka zostanie odłamana, zdjąć zamknięcie oddzielając szarą, gumową nasadkę od przezroczystej, plastikowej końcówki strzykawki.	
6. Trzymając fiolkę na stole, przyłączyć ampulkostrzykawkę z wodą do wstrzykiwań do łącznika fiolki: przytrzymując jedną dłonią zewnętrzną krawędź łącznika fiolki obracać drugą dłonią końcówką strzykawki w łączniku fiolki zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do wycucia nieznacznego oporu.	

7. <u>Wolno i delikatnie wstrzyknąć wodę</u> do fiolki z proszkiem. Woda powinna powoli spływać na proszek. DELIKATNIE obracać fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia proszku i powstania przezroczystego, bezbarwnego płynu. <u>Nie potrząsać ani mocno nie poruszać fiolką.</u> Uwaga: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać od razu po rozpuszczeniu. Jeśli produkt nie jest wykorzystany od razu, strzykawka powinna pozostać w łączniku fiolki w celu zachowania mikrobiologicznej czystości.	 UWAGA: Całkowite rozpuszczenie proszku może trwać do 2 minut.
Przed wykonaniem dalszych czynności: Sporządzony roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie ma w nim zanieczyszczeń lub przebarwień. Sporządzony roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i nie powinien zostać podany, jeśli znajdują się w nim zanieczyszczenia i (lub) przebarwienia. Przed wyjęciem strzykawki upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu.	
8. Wyjąć pustą ampułkostrzykawkę z łącznika fiolki.	
9. Wyjąć z opakownia 1 ml strzykawkę, która posłuży do podania produktu leczniczego. Przyłączyć 1 ml strzykawkę do łącznika fiolki zawierającej <u>rozpuszczony roztwór</u>, obracając strzykawkę w łączniku fiolki do momentu wyczucia nieznacznego oporu.	
10. Obrócić zestaw strzykawka-fiolka tak, aby fiolka z rozpuszczonym produktem znalazła się nad strzykawką. Pobrać cały roztwór z rozpuszczonym produktem leczniczym do strzykawki służącej do podania produktu.	
11. Upewnić się, że właściwa objętość roztworu, zgodna z dawką dla pacjenta, znajduje się w strzykawce poprzez wypchnięcie z powrotem do fiolki nadmiaru roztworu. Uwaga: Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza tak, aby mieć pewność, że w strzykawce znajduje się dokładna ilość roztworu.	
12. Odkręcić strzykawkę służącą do podania produktu od łącznika fiolki. Połączyć bezpieczną igłę z napełnioną strzykawką służącą do podania leku, wkręcając igłę w końcówkę strzykawki typu Luer zgodnie z ruchem wskazówek zegara.	

13. Przygotować miejsce wstrzyknięcia, przecierając je gazikiem nasączonym alkoholem. Odciągnąć różowe zabezpieczenie ochronne igły w stronę strzykawki i w kierunku od igły. Usunąć przezroczystą osłonkę z przygotowanej igły trzymając strzykawkę w jednej dłoni i ostrożnie, bez odciągania w bok, zdejmować osłonkę drugą dłonią.	
14. Wykonać wstrzyknięcie podskórne zgodnie z lokalnymi procedurami i zasadami aseptyki.	
15. Po wstrzyknięciu uruchomić różowe zabezpieczenie ochronne igły, popychając je do przodu tą samą dłonią, aż do usłyszenia i (lub) poczucia kliknięcia/zamknięcia.	
16. Natychmiast umieścić strzykawkę i igłę w odpowiednim Pojemniku na Przedmioty Ostre.	