

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok
Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok
Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 125 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,25 ml roztoku obsahuje 125 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 125 µg romiplostímu.

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu.

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu.

Romiplostím je produkováný bunkami *Escherichia coli* (*E. coli*) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nplate je indikovaný pacientom vo veku jeden rok a viac s chronickou imunitnou (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP), ktorí sú rezistentní alebo intolerantní voči iným terapiám (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení.

Dávkovanie

Nplate sa má podávať jedenkrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie.

Počiatočná dávka

Počiatočná dávka romiplostímu je 1 µg/kg momentálnej telesnej hmotnosti.

Výpočet dávky

Objem podávaného romiplostímu sa vypočíta na základe telesnej hmotnosti, potrebnej dávky a koncentrácie lieku.

Tabuľka 1. Pokyny na výpočet dávky a objemu romiplostímu, určeného na podanie pre jednotlivého pacienta

Individuálna dávka pre pacienta (µg)	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = hmotnosť (kg) x dávka v µg/kg Pri výpočte úvodnej dávky sa má vždy vychádzať z aktuálnej telesnej hmotnosti na začiatku liečby. <ul style="list-style-type: none">• U dospelých ďalšie úpravy dávky vychádzajú len zo zmien v počte krvných doštičiek.• U pediatrických pacientov ďalšie úpravy dávky vychádzajú zo zmien v počte krvných doštičiek a zo zmien v telesnej hmotnosti. Opätovná kontrola telesnej hmotnosti sa odporúča každých 12 týždňov.
Ak je individuálna dávka pre pacienta ≥ 23 µg	Rekonštituujte lyofilizovaný liek tak, ako je opísané v časti 6.6. Výsledná koncentrácia je 500 µg/ml. Objem určený na podanie (ml) = individuálna dávka pre pacienta (µg) / 500 µg/ml (Objem zaokrúhlite na najbližšiu stotinu ml)
Ak je individuálna dávka pre pacienta < 23 µg	Zriedenie je potrebné na zabezpečenie presného dávkovania. Rekonštituujte lyofilizovaný liek a potom ho zriedte tak, ako je opísané v časti 6.6. Výsledná koncentrácia je 125 µg/ml. Objem určený na podanie (ml) = Individuálna dávka pre pacienta (µg) / 125 µg/ml (Objem zaokrúhlite na najbližšiu stotinu ml)
Príklad	Pacient s hmotnosťou 10 kg začína s dávkou 1 µg/kg romiplostímu. Individuálna dávka pre pacienta (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Pretože dávka je < 23 µg, je potrebné zriedenie na zabezpečenie presného dávkovania. Rekonštituujte lyofilizovaný liek a potom ho zriedte tak, ako je opísané v časti 6.6. Výsledná koncentrácia je 125 µg/ml. Objem určený na podanie (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml

Úpravy dávky

Na výpočet dávky na začiatku terapie sa má použiť momentálna telesná hmotnosť pacienta. Dávka romiplostímu jedenkrát týždenne sa má zvýšiť v prírastkoch o 1 µg/kg, až kým sa u pacienta nedosiahne počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$. Množstvo krvných doštičiek sa má vyšetrovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek ($\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu minimálne 4 týždňov bez úpravy dávky). Počet krvných doštičiek sa má následne vyšetrovať raz za mesiac a príslušné úpravy dávky urobiť podľa tabuľky na úpravu dávky (tabuľka 2), aby sa počet krvných doštičiek udržal v odporúčanom rozmedzí. Pozri tabuľku 2 nižšie na úpravu a sledovanie dávky. Maximálna dávka 10 µg/kg jedenkrát týždenne sa nemá prekročiť.

Tabuľka 2. Pokyny na úpravu dávky na základe počtu krvných doštičiek

Počet krvných doštičiek ($\times 10^9/l$)	Postup
< 50	Zvýšte dávku podávanú jedenkrát týždenne o 1 $\mu\text{g/kg}$
> 150 počas dvoch nasledujúcich týždňov	Znížte dávku podávanú jedenkrát týždenne o 1 $\mu\text{g/kg}$
> 250	Nepodávajte, ďalej pokračujte vo vyšetrovaní počtu krvných doštičiek raz za týždeň Pri poklese počtu krvných doštičiek na $< 150 \times 10^9/l$ pokračujte v podávaní jedenkrát týždenne v dávke zníženej o 1 $\mu\text{g/kg}$

Z dôvodu interindividuálnej rozličnej odpovede krvných doštičiek môže u niektorých pacientov po znížení dávky alebo vysadení liečby náhle klesnúť počet krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/l$. V týchto prípadoch sa majú zvažovať, ak je to klinicky vhodné, vyššie cut-off hladiny krvných doštičiek na zníženie dávky ($200 \times 10^9/l$) a na prerušenie liečby ($400 \times 10^9/l$) podľa úsudku lekára.

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na romiplostím v rámci odporúčaného dávkovania sa majú okamžite hľadať príčinné faktory (pozri časť 4.4, strata odpovede na romiplostím).

Ukončenie liečby

Liečba romiplostímom sa má ukončiť, ak sa po štyroch týždňoch liečby romiplostímom s najvyššou týždennou dávkou 10 $\mu\text{g/kg}$ počet krvných doštičiek nezvýši na hodnotu, ktorá je dostatočná na zabránenie klinicky závažnému krvácaniu.

Pacientov treba pravidelne klinicky vyšetrovať a o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia; u pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu, má ísť aj o posúdenie z hľadiska splenektómie. Po skončení liečby je pravdepodobný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U pacientov vo veku < 65 a ≥ 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti (pozri časť 5.1). Hoci na základe týchto údajov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre starších pacientov, odporúča sa opatrnosť, pretože v klinických štúdiách bol dosiaľ zahrnutý len malý počet starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu u detí vo veku do jedného roka neboli stanovené.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Romiplostím sa nemá používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 7), pokiaľ očakávaný prínos neprevýši identifikované riziko trombózy portálnej vény u pacientov s trombocytopeniou v súvislosti s insuficienciou pečene liečenou agonistami trombopoetínu (TPO) (pozri časť 4.4).

Ak sa použitie romiplostímu považuje za nevyhnutné, je potrebné starostlivo sledovať počet krvných doštičiek, aby sa minimalizovalo riziko tromboembolických komplikácií.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V týchto skupinách pacientov sa neuskutočnili žiadne oficiálne klinické skúšania. Nplate sa má používať opatrne u týchto pacientov.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Po rekonštitúcii prášku sa injekčný roztok Nplate podáva subkutánne. Objem injekcie môže byť veľmi malý. Počas prípravy Nplate je potrebná opatrnosť pri výpočte dávky a rekonštitúcii so správnym objemom sterilnej vody na injekciu. Ak je vypočítaná individuálna dávka pre pacienta nižšia ako 23 µg, je potrebné zriedenie sterilným injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad, aby sa zabezpečilo presné dávkovanie (pozri časť 6.6). Špeciálna opatrnosť je potrebná na zaistenie, že z injekčnej liekovky je natiahnutý správny objem Nplate na subkutánne podanie – je potrebné používať injekčnú striekačku s dielikmi po 0,01 ml.

Svojpomocné podanie Nplate nie je dovolené u pediatrických pacientov.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na bielkoviny pochádzajúce z *E. coli*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opätovný výskyt trombocytopenie a krvácania po skončení liečby

Trombocytopenia sa pravdepodobne opätovne vyskytne po skončení liečby romiplostímom. Ak sa preruší liečba romiplostímom v prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok, riziko krvácania je zvýšené. U pacientov sa má starostlivo sledovať zníženie počtu krvných doštičiek a vhodnou liečbou zamedziť krvácaniu po skončení liečby romiplostímom. Po skončení liečby romiplostímom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných nariadení na liečbu. Vhodná liečba sa môže skladať z prerušenia podávania antikoagulancií a/alebo protidoštičkovej liečby, výmeny antikoagulačnej liečby alebo podpornej doštičkovej liečby.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

Zvýšenie retikulínu kostnej drene je pravdepodobne výsledkom stimulácie TPO receptora, ktorá vedie k zvýšenému počtu megakaryocytov v kostnej dreni, čo môže následne uvoľniť cytokíny. Morfológické zmeny v periférnych krvných bunkách môžu naznačovať zvýšený retikulín, ktorý sa dá zistiť biopsiou kostnej drene. Preto sa pred liečbou romiplostímom a počas nej odporúčajú vyšetrenia bunkových morfológických anomálií použitím periférneho krvného náteru a kompletného krvného obrazu (CBC). Informácie o nárastoch retikulínu pozorovaných v klinických štúdiách s romiplostímom sú uvedené v časti 4.8.

Ak sa u pacientov zistí nedostatok účinnosti a anomálie periférneho krvného náteru, podávanie romiplostímu sa má ukončiť, treba vykonať lekársku prehliadku a zvážiť biopsiu kostnej drene s vhodným ofarbením retikulínu. Ak je dostupný výsledok predchádzajúcej biopsie kostnej drene, je vhodné urobiť porovnanie. Ak je účinnosť zachovaná a zároveň sú u pacientov pozorované anomálie periférneho krvného náteru, lekár má urobiť príslušné klinické posúdenie vrátane zváženia biopsie kostnej drene a znovu sa má prehodnotiť pomer prínosu a rizika pre romiplostím a pre alternatívne možnosti liečby ITP.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

Počet krvných doštičiek nad normálne rozmedzie predstavuje riziko trombotických/tromboembolických komplikácií. Výskyt trombotických/tromboembolických udalostí pozorovaných v klinických štúdiách bol 6,0 % pri romiplostíme a 3,6 % pri placebe. Opatrnosť je potrebná pri podávaní romiplostímu pacientom so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu vrátane vrodených (napr. faktor V Leiden) alebo získaných rizikových faktorov (napr. deficit ATIII, antifosfolipidový syndróm), pokročilého veku, pacientov s dlhodobými obdobiami imobilizácie, malignít, kontraceptív a hormonálnej substitučnej liečby, chirurgického zákroku/traumy, obezity a fajčenia, ale aj iných faktorov.

U pacientov s chronickým ochorením pečene užívajúcich romiplostím sa zaznamenali prípady tromboembolických príhod (TEE) vrátane trombózy portálnej vény. Romiplostím sa má používať opatrne u týchto skupín pacientov. Je potrebné riadiť sa pokynmi na úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Chyby v liečbe

U pacientov liečených liekom Nplate sa zaznamenali chyby v liečbe vrátane predávkovania a poddávkovania, je potrebné postupovať podľa pokynov pre výpočet dávky a úpravu dávky. U niektorých pediatrických pacientov sa presné dávkovanie opiera o dodatočný krok riedenia po rekonštitúcii, čo môže zvýšiť riziko chýb v liečbe (pozri časť 4.2).

Predávkovanie môže viesť k nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek súvisiacemu s trombotickými/tromboembolickými komplikáciami. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýšil, vysaďte Nplate a sledujte počet krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate nasadzte znova v súlade s odporúčaniami na dávkovanie a podanie. Poddávkovanie môže mať za následok nižší počet krvných doštičiek, ako sa očakáva, a možnosť výskytu krvácania. U pacientov dostávajúcich Nplate sa má sledovať počet krvných doštičiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.9).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

Pozitívny pomer prínosu a rizika pre romiplostím je stanovený len na liečbu trombocytopénie spojenej s chronickou ITP a romiplostím nesmie byť použitý pri iných klinických stavoch spojených s trombocytopéniou.

Diagnóza ITP u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických príčin výskytu trombocytopénie, zvlášť diagnóza MDS musí byť vylúčená. Aspiráciu a biopsiu kostnej drene je zvyčajne potrebné urobiť v priebehu ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u tých, ktorí majú systémové príznaky alebo abnormálne prejavy, ako je zvýšený počet nezrelých buniek v periférii.

V klinických skúšaníach s dospelými, ktoré skúmali liečbu romiplostímom u pacientov s MDS, sa pozorovali prípady prechodných nárastov nezrelých buniek a zaznamenali sa prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej leukémie (AML). V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerickej prevahy progresie ochorenia do AML a zvýšenia počtu cirkulujúcich nezrelých buniek o viac ako 10 % u pacientov liečených romiplostímom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML v porovnaní s nižším rizikom MDS.

Romiplostím sa nesmie používať na liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS ani trombocytopénie zapríčinennej iným spôsobom, ako je ITP mimo klinických štúdií.

Strata odpovede na romiplostím

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na liečbu romiplostímom v rámci odporúčaného dávkovania sa majú hľadať príčinné faktory vrátane imunogenicity (pozri časť 4.8) a zvýšeného retikulínu kostnej drene (pozri časť vyššie).

Účinky romiplostímu na červené a biele krvinky

Zmeny parametrov červených (zníženie) a bielych (zvýšenie) krviniek boli pozorované v predklinických toxikologických štúdiách (potkan a opica), ako aj u ITP pacientov. U pacientov sa bez ohľadu na status splenektómie môžu súbežne vyskytnúť anémia a leukocytóza (v 4-týždňovom časovom rozpätí), častejšie sa však pozorovali u pacientov po splenektómii. Monitorovanie týchto parametrov sa má zväžiť u pacientov liečených romiplostímom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Možné interakcie romiplostímu so súčasne podávanými liekmi z dôvodu väzby na plazmatické bielkoviny zostávajú neznáme.

Lieky používané na liečbu ITP v kombinácii s romiplostímom v klinických skúšaní zahŕňali kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin, intravenózne imunoglobulín (IVIg) a anti-D imunoglobulín. Pri kombinovaní romiplostímu s inými liekmi na liečbu ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neprekročili odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

Používanie kortikosteroidov, danazolu a azatioprinu sa môže znížiť alebo ukončiť, ak sa podávajú v kombinácii s romiplostímom (pozri časť 5.1). Pri znižovaní alebo prerušení iných terapií ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neklesli pod odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití romiplostímu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali, že romiplostím prechádzal placentou a zvyšoval počet krvných doštičiek plodov. V štúdiách na zvieratách sa vyskytovali aj poimplantačná strata a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat (pozri časť 5.3).

Romiplostím sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa romiplostím a metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit liečbu romiplostímom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

O fertilitate nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nplate má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov vyskytli mierne až stredne závažné prechodné závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, bol celkový výskyt všetkých nežiaducich reakcií u pacientov liečených romiplostímom 91,5 % (248/271). Priemerné trvanie expozície romiplostímu u tejto skúmanej populácie bolo 50 týždňov.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu objaviť v priebehu liečby liekom Nplate, sú: opätovný výskyt trombocytopénie a krvácania po vysadení liečby, zvýšenie retikulínu kostnej drene, trombotické/tromboembolické komplikácie, chyby v liečbe a progresia existujúceho MDS do AML. Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami sú hypersenzitívne reakcie (zahŕňajúce prípady vyrážky, urtikárie a angioedému) a bolesť hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov podľa MedDRA a skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúceho výskytu.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest rinitída***	gastroenteritída faryngitída*** konjunktivitída*** infekcia ucha*** sinusitída***	chrípka, lokalizovaná infekcia, nazofaryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			mnohonásobný myelóm, myelofibróza
Poruchy krvi a lymfatického systému		porucha kostnej drene*, trombocytopénia*, anémia	aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukocytóza, splenomegália, trombocytémia, zvýšený počet krvných doštičiek, abnormálny počet krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita**	angioedém	
Poruchy metabolizmu a výživy			intolerancia alkoholu, anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia, dna
Psychické poruchy		nespavosť	depresia, abnormálne sny

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, migréna, parestézia	klonus, dysgeúzia, hypestézia, hypogeúzia, periférna neuropatia, trombóza priečných splavov
Poruchy oka			konjunktiválna hemorágia, porucha akomodácie, slepota, porucha oka, očný pruritus, zvýšená lakrimácia, papiloedém, poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	infarkt myokardu, zvýšená frekvencia srdca
Poruchy ciev		sčervenanie	hlboká žilová trombóza, hypotenzia, periférna embólia, periférna ischémia, flebitída, povrchová tromboflebitída, trombóza, erytromelalgia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	orofaryngeálna bolesť***	pľúcna embólia*	kašeľ, rinorea, suchosť v hrdle, dyspnoe, kongescia nosa, bolestivé dýchanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť v hornej časti brucha***	nauzea, hnačka, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	vracanie, rektálna hemorágia, zápach z úst, dysfágia, gastro-ezofageálna refluxná choroba, hematochézia, hemorágia z úst, žalúdočný diskomfort, stomatitída, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest			trombóza portálnej vény, zvýšenie transaminázy

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, ekchymóza, vyrážka	alopécia, fotosenzitívna reakcia, akné, kontaktná dermatitída, suchá koža, ekzém, erytém, exfoliatívna vyrážka, abnormálny rast vlasov, prurigo, purpura, papulózná vyrážka, pruritická vyrážka, kožný nodulus, abnormálny zápach kože, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v kostiach	napnuté svalstvo, svalová slabosť, bolesť ramena, svalové zášklby
Poruchy obličiek a močových ciest			prítomnosť bielkovín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			vaginálna hemorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu, periférny edém, ochorenie podobné chrípke, bolesť, asténia, pyrexia, zimnica, reakcia v mieste podania periférny opuch***	hemorágia v mieste podania, bolesť na hrudi, podráždenosť, nevoľnosť, edém tváre, pocit horúčavy, pocit nervozity
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšený krvný tlak, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená telesná teplota, znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		kontúzia	

* pozri časť 4.4

** Hypersenzitívne reakcie vrátane prípadov vyrážky, urtikárie a angioedému

*** Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách

Pediatrická populácia

V pediatrických štúdiách bolo 282 pediatrických ITP pacientov liečených romiplostímom v 2 kontrolovaných a v 3 nekontrolovaných klinických skúšaníach. Medián trvania expozície bol 65,4 týždňa. Celkový bezpečnostný profil bol podobný profilu pozorovanému u dospelých.

Nežiaduce reakcie u detí sú získané z každého randomizovaného súboru pediatrických pacientov s ITP, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť (2 kontrolované klinické skúšaníach) a súboru pediatrických pacientov s ITP, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť (2 kontrolované a 3 nekontrolované klinické skúšaníach), kde bol výskyt najmenej o 5 % vyšší v skupine s romiplostímom v porovnaní s placebom a najmenej 5 % výskyt u pacientov liečených romiplostímom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 rok a starších boli infekcia horných dýchacích ciest, rinitída, kašeľ, orofaryngeálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, diarea, vyrážka, pyrexia, kontúzia (hlásené veľmi často ($\geq 1/10$)) a faryngitída, konjunktivitída, infekcia ucha, gastroenteritída, sinusitída, purpura, urtikária a periférny opuch (hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Orofaryngeálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, rinitída, faryngitída, konjunktivitída, infekcia ucha, sinusitída a periférny opuch boli ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované v štúdiách s dospelými.

Niektoré nežiaduce reakcie pozorované u dospelých boli hlásené častejšie u pediatrických pacientov, napríklad kašeľ, diarea, vyrážka, pyrexia a kontúzia boli hlásené u pediatrických pacientov veľmi často ($\geq 1/10$) a purpura a urtikária boli hlásené u pediatrických pacientov často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem toho sa za reakcie súvisiace s liečbou považovali aj udalosti uvedené nižšie.

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe s dospelými bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácajúcimi príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/l$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupeň sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Medzi skupinou pacientov liečenou Nplate a skupinou s placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácajúcich príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s dospelými, 9 pacientov hlásilo krvácajú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

V pediatickej štúdií fázy 3 priemerný (SD) počet kompozitných krvácajúcich príhod (pozri časť 5.1) bol 1,9 (4,2) v skupine s romiplostímom a 4,0 (6,9) v skupine s placebom.

Trombocytóza

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaníach, boli hlásené 3 prípady trombocytózy, $n = 271$. V súvislosti so zvýšeným počtom krvných doštičiek u ktoréhokoľvek z týchto 3 pacientov neboli hlásené žiadne klinické následky.

Trombocytóza sa u pediatrických pacientov vyskytovala menej často ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), s výskytom 1 (0,4 %). Výskyt bol 1 (0,4 %) ako pri stupni ≥ 3 , tak aj pri závažnej trombocytóze.

Trombocytopénia po skončení liečby

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, boli hlásené 4 prípady trombocytopénie po skončení liečby, n = 271 (pozri časť 4.4).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u dospelých pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerického zvýšenia progresie MDS do AML a prechodného zvýšenia počtu nezrelých buniek u pacientov liečených romiplostímom v porovnaní s placebom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML (pozri časť 4.4). Celkové prežívanie bolo podobné placebo.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

V klinických skúšaní s dospelými bola liečba romiplostímom vysadená u 4 z 271 pacientov z dôvodu hromadenia retikulínu v kostnej dreni. U 6 ďalších pacientov sa retikulín pozoroval po biopsii kostnej drene (pozri časť 4.4).

V prebiehajúcom pediatrickom klinickom skúšaní s pacientmi s hodnotiteľnou biopsiou kostnej drene počas štúdie, sa u 5 z 27 pacientov (18,5 %) vyvinul zvýšený retikulín v kohorte 1 a u 2 zo 4 pacientov (50,0 %) sa vyvinul zvýšený retikulín v kohorte 2. U žiadneho pacienta sa však nepreukázali akékoľvek abnormality kostnej drene, ktoré by boli v rozpore so základnou diagnózou ITP na začiatku alebo počas liečby.

Imunogenicitá

V klinických skúšaní sa u dospelých pacientov s ITP zisťovali protilátky proti romiplostímu a TPO. Kým 5,7 % (60/1 046) pacientov bolo pozitívnych na tvorbu viažucích protilátok proti romiplostímu a 3,2 % (33/1 046) na protilátky proti TPO, len 4 pacienti boli pozitívni na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu, tieto protilátky však nereagovali skrížene s endogénnym TPO. Dvaja z týchto 4 pacientov mali negatívny test na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu pri poslednej kontrole pacienta (prechodne pozitívni) a 2 pacienti zostali pozitívni pri poslednej kontrole pacienta (pretrvávajúce protilátky). Incidencia preexistujúcich protilátok proti romiplostímu bola 3,3 % (35/1 046) a protilátok proti TPO 3,0 % (31/1 046).

V pediatrických štúdiách bol výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu kedykoľvek 9,6 % (27/282). Z 27 pacientov mali 2 pacienti preexistujúce viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti romiplostímu už na začiatku liečby. Okrem toho sa u 2,8 % (8/282) rozvinuli neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Celkovo 3,9 % (11/282) pacientov malo viažuce protilátky proti TPO kedykoľvek počas liečby romiplostímom. Z 11 pacientov mali 2 pacienti preexistujúce viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti TPO. Jeden pacient (0,35 %) mal po začiatku liečby slabý pozitívny výsledok na neutralizujúce protilátky proti TPO počas účasti v štúdiu (konzistentne negatívny na protilátky proti romiplostímu), pričom na začiatku liečby mal negatívny výsledok. Pacient preukázal prechodnú protilátkovú odozvu neutralizujúcimi protilátkami proti TPO, pričom mal negatívny výsledok pri poslednej kontrole pacienta v rámci trvania štúdie.

Do postmarketingovej registračnej štúdie bolo zaradených 19 potvrdených pediatrických pacientov. Výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu po liečbe bol 16 % (3/19), z čoho 5,3 % (1/19) boli pozitívne na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Neboli zistené žiadne protilátky proti TPO. Do tejto štúdie bolo zaradených celkovo 184 potvrdených dospelých pacientov; u týchto pacientov bol výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu po liečbe 3,8 % (7/184), z čoho 0,5 % (1/184) boli pozitívne na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Celkovo u 2,2 % (4/184) dospelých pacientov sa vyvinuli viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti TPO.

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenicity. Ak existuje podozrenie na tvorbu neutralizujúcich protilátok, kontaktujte miestneho zástupcu Držiteľa rozhodnutia o registrácii (pozri časť 6 písomnej informácie pre používateľa) kvôli vyšetreniu protilátok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Pri potkanoch, ktorým sa podávala jednorazová dávka 1 000 µg/kg (100-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg), ani pri opiciach po opakovanom podávaní romiplostímu v dávke 500 µg/kg (50-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg) sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania sa môžu počty krvných doštičiek nadmerne zvýšiť a môžu mať za následok trombotické/tromboembolické komplikácie. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýši, ukončite podávanie Nplate a sledujte počty krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate začnite znova podľa odporúčania na dávkovanie a podávanie (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká, ATC kód: B02BX04

Mechanizmus účinku

Romiplostím je Fc-peptidový fúzny proteín (peptilátka), ktorý signalizuje a aktivuje intracelulárne transkripčné dráhy prostredníctvom TPO receptora (známeho aj ako cMpl) na zvýšenie tvorby krvných doštičiek. Peptilátková molekula sa skladá z Fc domény ľudského imunoglobulínu IgG1, ktorej každá jednoreťazcová podjednotka sa kovalentne viaže C-terminálom na peptidový reťazec obsahujúci 2 domény, ktoré sa viažu na TPO receptor.

Romiplostím nemá žiadnu sekvenciu aminokyselín homológnu s endogénnym TPO. V predklinických a klinických skúšaniach žiadne anti-romiplostímové protilátky nereagovali skrížene s endogénnym TPO.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v liečbe trvajúcej až 3 roky. V klinických skúšaniach viedla liečba romiplostímom k zvýšeniu počtu krvných doštičiek, ktoré bolo závislé od dávky. Čas do dosiahnutia maximálneho účinku na počet krvných doštičiek je približne 10 – 14 dní a nezávisí od dávky. Po jednorazovej subkutánnej dávke 1 až 10 µg/kg romiplostímu podanej pacientom s ITP bol maximálny počet krvných doštičiek 1,3- až 14,9-krát vyšší ako pôvodný počet krvných doštičiek v priebehu 2 až 3 týždňov a medzi pacientmi bola odpoveď rôzna. Počty krvných doštičiek u pacientov s ITP, ktorí dostali 6 dávok 1 alebo 3 µg/kg romiplostímu raz týždenne, sa pohybovali v rozsahu 50 až 450 x 10⁹/l u väčšiny pacientov. Z 271 pacientov, ktorí dostali romiplostím v klinických skúšaniach s ITP, bolo 55 (20 %) vo veku 65 rokov a viac a 27 (10 %) vo

veku 75 a viac. Medzi staršími a mladšími pacientmi sa v placebom kontrolovaných štúdiách nezistili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

Výsledky z hlavných placebom kontrolovaných štúdií

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých s ITP, ktorí pred vstupom do štúdie absolvovali aspoň jednu liečbu a sú predstaviteľmi celého spektra takýchto pacientov s ITP.

Štúdia S1 (212) hodnotila pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu a nedostatočne odpovedali alebo neznášali predchádzajúce spôsoby liečby. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP približne 2 roky. Pacienti mali pred vstupom do štúdie medián 3 terapií ITP (rozsah 1 až 7). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (90 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (76 %), rituximab (29 %), cytotoxické liečby (21 %), danazol (11 %) a azatioprin (5 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek $19 \times 10^9/l$.

Štúdia S2 (105) hodnotila pacientov, ktorí absolvovali splenektómiu a mali aj naďalej trombocytopéniu. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP približne 8 rokov. Okrem splenektómie mali pacienti pred vstupom do štúdie medián 6 terapií ITP (rozsah 3 až 10). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (98 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxické liečby (68 %) a azatioprin (24 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek $14 \times 10^9/l$.

Obidve štúdie mali rovnaký dizajn. Pacienti (≥ 18 rokov) boli randomizovaní v pomere 2 : 1, aby dostávali počiatočnú dávku romiplostímu $1 \mu\text{g/kg}$ alebo placebo. Pacienti dostávali subkutánne injekcie jedenkrát za týždeň počas 24 týždňov. Dávky boli upravené tak, aby sa udržali počty krvných doštičiek (50 až $200 \times 10^9/l$). V oboch štúdiách sa dokázala účinnosť zvýšením podielu pacientov, ktorí dosiahli trvalú odpoveď krvných doštičiek. Medián priemernej týždennej dávky pre pacientov po splenektómii bol $3 \mu\text{g/kg}$ a pre pacientov, ktorí nepodstúpili splenektómiu, bol $2 \mu\text{g/kg}$.

Významne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali romiplostím, dosiahol trvalú odpoveď krvných doštičiek v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v obidvoch štúdiách. Po prvých štyroch týždňoch štúdie romiplostím udržoval počty krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ u 50 % až 70 % pacientov počas 6 mesiacov liečby v placebom kontrolovaných štúdiách. V placebovej skupine bolo 0 % až 7 % pacientov schopných dosiahnuť odpoveď krvných doštičiek počas 6 mesiacov liečby. Súhrn kľúčových cieľov účinnosti je uvedený nižšie.

Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti z placebom kontrolovaných štúdií

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-hodnota	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s celkovou odpoveďou krvných doštičiek^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Priemerný počet týždňov s odpoveďo u krvných doštičiek^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Počet (%) pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-hodnota	0,001		0,0175		< 0,0001	
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek pri stabilnej dávke^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95% CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-hodnota	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Trvalá odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 6- alebo viackrát počas 18 – 25 týždňov štúdie, pričom záchranná liečba nie je počas liečby nikdy potrebná.

^b Celková odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako dosiahnutie trvalých alebo prechodných odpovedí krvných doštičiek. Prechodná odpoveď krvných doštičiek bola definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 4- alebo viackrát počas 2 – 25 týždňov štúdie bez trvalej odpovede krvných doštičiek. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^c Počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek je definovaný ako počet týždňov s počtami krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 2 – 25 týždňoch štúdie. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^d Záchranná liečba je definovaná ako akákoľvek liečba podaná na zvýšenie počtov krvných doštičiek. Pacienti, ktorí potrebovali záchranné lieky, sa nepovažovali za pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek. Záchranné liečby povolené v štúdií boli IVIG, transfúzie krvných doštičiek, anti-D imunoglobulíny a kortikosteroidy.

^e Stabilná dávka je definovaná ako dávka udržiavaná $\pm 1 \mu g/kg$ počas posledných 8 týždňov liečby.

Výsledky štúdií v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (ŠS) u pacientov bez splenektómie

Štúdia S3 (131) bola otvorené randomizované 52-týždňové klinické skúšanie s dospelými pacientmi, ktorí dostávali romiplostím alebo liečbu v rámci štandardnej starostlivosti (ŠS). V tejto štúdií sa hodnotili pacienti bez splenektómie s ITP a počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostím bol

podávaný 157 pacientom formou subkutánnej (s.c.) injekcie raz týždenne začínúc s dávkou 3 µg/kg, ktorá bola počas štúdie upravovaná v rozmedzí 1 – 10 µg/kg, aby sa počet krvných doštičiek udržal medzi 50 a 200 x 10⁹/l. 77 pacientov dostávalo liečbu ŠS podľa štandardnej praxe zdravotníckeho zariadenia alebo podľa terapeutických odporúčaní.

Celková miera incidencie splenektómie bola 8,9 % (14 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 36,4 % (28 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) (romiplostím vs ŠS) bol 0,17 (95 % CI: 0,08; 0,35).

Celkový výskyt zlyhania liečby predstavoval 11,5 % (18 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 29,9 % (23 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (romiplostím vs ŠS) bol 0,31 (95 % CI: 0,15; 0,61).

Zo 157 pacientov randomizovaných do skupiny s romiplostímom traja pacienti nedostávali romiplostím. Medzi 154 pacientmi, ktorí dostávali romiplostím, bol medián celkovej expozície romiplostímu 52,0 týždňa a pohyboval sa od 2 do 53 týždňov. Najčastejšie užitá týždenná dávka bola medzi 3 – 5 µg/kg (t. j. 25. – 75. percentil; medián 3 µg/kg).

Zo 77 pacientov randomizovaných do skupiny so ŠS dvaja pacienti nedostávali žiadnu liečbu v rámci ŠS. Medzi 75 pacientmi, ktorí dostali najmenej jednu dávku liečby v rámci ŠS, bol medián celkovej expozície ŠS 51 týždňov a pohyboval sa od 0,4 do 52 týždňov.

Redukcia povolených súbežných spôsobov liečby ITP

V obidvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách s dospelými mohli pacienti, ktorí už dostávali liečbu ITP v konštantnej dávke, pokračovať v tejto liečbe počas štúdie (kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin). Na začiatku štúdie dostávalo 21 pacientov bez splenektómie a 18 pacientov po splenektómii predchádzajúcu ITP liečbu (najmä kortikosteroidy). Všetci (100 %) pacienti po splenektómii, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca liečby v porovnaní so 17 % placebom liečených pacientov. 73 % pacientov bez splenektómie, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca štúdie v porovnaní s 50 % placebom liečených pacientov (pozri časť 4.5).

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe s dospelými bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácavými príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/l$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupeň sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Medzi skupinou pacientov liečenou liekom Nplate a skupinou liečenou placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácavých príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s dospelými 9 pacientov hlásilo krvácavú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov liečených placebom (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť údaje o deťoch vo veku < 1 rok.

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu sa hodnotili vo dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách. Štúdia S4 (279) bola štúdia fázy 3 s 24 týždňami liečby romiplostímom a štúdia S5 (195) bola štúdia fázy 1/2 s 12 týždňami liečby romiplostímom (až 16 týždňov v prípade vhodných respondérov, ktorí vstúpili do 4-týždňového obdobia farmakokinetického hodnotenia).

V oboch štúdiách boli zaradení pediatrickí pacienti (vo veku ≥ 1 rok až < 18 rokov) s trombocytopéniou (definovanou priemerom 2 počtov krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$, pričom ani jeden počet nebol $> 35 \times 10^9/l$ v oboch štúdiách) s ITP, bez ohľadu na stav splenektómie.

V štúdií S4 bolo 62 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na liečbu romiplostímom ($n = 42$) alebo s placebom ($n = 20$) a stratifikovaní do 1 z 3 vekových kohort. Počiatočná dávka romiplostímu $1 \mu\text{g/kg}$ a dávky boli upravené tak, aby sa udržali (50 až $200 \times 10^9/l$) počty krvných doštičiek. Najčastejšie používaná týždenná dávka bola $3 - 10 \mu\text{g/kg}$ a maximálna povolená dávka v štúdií bola $10 \mu\text{g/kg}$. Pacienti dostávali jednorazové subkutánne týždenné injekcie počas 24 týždňov. Z týchto 62 pacientov malo 48 pacientov ITP > 12 mesiacov trvania (32 pacientov dostávalo romiplostím a 16 pacientov dostávalo placebo).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol výskyt trvalej odpovede, definovanej ako dosiahnutie najmenej 6-týždňové počty krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 18. až 25. týždňa liečby. Celkovo významne vyšší podiel pacientov v skupine s romiplostímom dosiahol primárny koncový ukazovateľ v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom ($p = 0,0018$). Spolu 22 pacientov (52 %) malo trvalú odpoveď krvných doštičiek v skupine s romiplostímom v porovnaní s 2 pacientmi (10 %) v skupine s placebom: ≥ 1 až < 6 rokov 38 % oproti 25 %; ≥ 6 až < 12 rokov 56 % oproti 11%; ≥ 12 až < 18 rokov 56 % oproti 0.

Aj v podskupine pacientov s ITP > 12 mesiacov trvania bol výskyt trvalej odpovede významne vyšší v skupine s romiplostímom v porovnaní so skupinou s placebom ($p = 0,0022$). Spolu 17 pacientov (53,1 %) malo trvalú odpoveď krvných doštičiek v skupine s romiplostímom v porovnaní s 1 pacientom (6,3 %) v skupine s placebom: ≥ 1 až < 6 rokov 28,6 % oproti 25 %; ≥ 6 až < 12 rokov 63,6 % oproti 0 %; ≥ 12 až < 18 rokov 57,1 % oproti 0 %.

Kompozitná krvácajúca príhoda bola definovaná ako klinicky významné krvácajúce príhody alebo použitie záchranného lieku s cieľom zabrániť klinicky významnej krvácajúcej príhode počas 2. až 25. týždňa liečebného obdobia. Klinicky významná krvácajúca príhoda bola definovaná ako krvácajúca udalosť stupňa ≥ 2 podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), verzia 3.0. Priemerný (SD) počet kompozitných krvácajúcich príhod bol 1,9 (4,2) pre skupinu s romiplostímom a 4,0 (6,9) pre skupinu s placebom, pričom medián (Q1, Q3) počtu krvácajúcich príhod bol 0,0 (0, 2) pre skupinu s romiplostímom a 0,5 (0; 4,5) pre skupinu s placebom. V podskupine pacientov s ITP > 12 mesiacov trvania bol priemerný (SD) počet kompozitných krvácajúcich príhod 2,1 (4,7) pre skupinu s romiplostímom a 4,2 (7,5) pre skupinu s placebom, pričom medián (Q1, Q3) počtu krvácajúcich príhod bol 0,0 (0, 2) pre skupinu s romiplostímom a 0,0 (0, 4) v skupine s placebom. Vzhľadom na to, že štatistické testovanie incidencie použitia záchranného lieku nebolo významné, nevykonali sa žiadny štatistický test pre koncový ukazovateľ počtu kompozitných krvácajúcich príhod.

V štúdií S5 bolo 22 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 1 na liečbu romiplostímom ($n = 17$) alebo s placebom ($n = 5$). Dávky sa zvyšovali v prírastkoch $2 \mu\text{g/kg}$ každé 2 týždne a cieľový počet krvných doštičiek bol $\geq 50 \times 10^9/l$. Liečba romiplostímom viedla k štatisticky významne väčšiemu výskytu odpovede krvných doštičiek v porovnaní s placebom ($p = 0,0008$). Z týchto 22 pacientov malo 17 pacientov ITP > 12 mesiacov trvania (14 pacientov dostávalo romiplostím a 3 pacienti dostávali placebo). Liečba romiplostímom viedla k štatisticky významne väčšiemu výskytu odpovede krvných doštičiek v porovnaní s placebom ($p = 0,0147$).

Pediatrickí pacienti, ktorí ukončili predchádzajúcu štúdiu s romiplostímom (vrátane štúdie S4), mali povolené vstúpiť do štúdie S6 (340), otvorenej rozšírenej štúdie, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť dlhodobého dávkovania romiplostímu u trombocytopenických pediatrických pacientov s ITP.

V tejto štúdií bolo zaradených spolu 66 pacientov vrátane 54 pacientov (82 %), ktorí ukončili štúdiu S4. Z nich 65 pacientov (98,5 %) dostalo najmenej 1 dávku romiplostímu. Medián (Q1, Q3) trvania liečby bol 135,0 týždňa (95,0 týždňa, 184,0 týždňa). Medián (Q1, Q3) priemernej týždennej dávky bol $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Medián (Q1, Q3) najčastejšej dávky, ktorú pacienti dostali počas

liečebného obdobia, bol 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Zo 66 pacientov zaradených v štúdiu malo 63 pacientov ITP > 12 mesiacov trvania. Všetkých 63 pacientov dostalo najmenej 1 dávku romiplostímu. Medián (Q1, Q3) trvania liečby bol 138,0 týždňa (91,1 týždňa, 186,0 týždňa). Medián (Q1, Q3) priemernej týždennej dávky bol 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) najčastejšej dávky, ktorú pacienti dostali počas liečebného obdobia, bol 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

V celej štúdiu bol celkový výskyt odpovede krvných doštičiek (1 alebo viac počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ bez použitia záchranného lieku) 93,8 % (n = 61) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách. U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) počtu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 30,0 mesiaca (13,0 mesiaca, 43,0 mesiaca) a medián (Q1, Q3) času v štúdiu bol 34,0 mesiaca (24,0 mesiaca, 46,0 mesiaca). U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) percentuálneho podielu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách.

V podskupine pacientov s ITP > 12 mesiacov trvania, celkový výskyt odpovede krvných doštičiek bol 93,7% (n = 59) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách. U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) počtu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 30,0 mesiaca (13,0 mesiaca, 43,0 mesiaca) a medián (Q1, Q3) času v štúdiu bol 35,0 mesiaca (23,0 mesiaca, 47,0 mesiaca). U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) percentuálneho podielu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách.

Celkovo 31 pacientov (47,7 %) používalo počas štúdie súbežnú ITP liečbu, vrátane 23 pacientov (35,4 %), ktorí užívali záchranný liek, a 5 pacientov (7,7 %), ktorí na začiatku liečby užívali súbežné lieky na ITP. Prevalencia pacientov z hľadiska súbežného užívania liekov na ITP preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 30,8 % (1. až 12. týždeň) do < 20,0 % (13. až 240. týždeň), a potom 0 % od 240. týždňa do konca štúdie.

V podskupine pacientov s ITP > 12 mesiacov trvania, 29 pacientov (46,0 %) používalo počas štúdie súbežnú ITP liečbu, vrátane 21 pacientov (33,3 %), ktorí užívali záchranný liek, a 5 pacientov (7,9 %), ktorí na začiatku liečby užívali súbežné lieky na ITP. Prevalencia pacientov z hľadiska súbežného užívania liekov na ITP preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 31,7 % (1. až 12. týždeň) do < 20,0 % (13. až 240. týždeň) a potom 0 % od 240. týždňa do konca štúdie.

Prevalencia pacientov z hľadiska použitia záchranného lieku preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 24,6 % (1. až 12. týždeň) do < 13,0 % (13. až 216. týždeň), potom 0 % po 216. týždni do konca štúdie. Podobné zníženie prevalence pacientov z hľadiska použitia záchranného lieku v priebehu štúdie bolo pozorované v podskupine pacientov s ITP > 12 mesiacov trvania: od 25,4 % (1. až 12. týždeň) do $\leq 13,1$ % (13. až 216. týždeň), potom 0 % po 216. týždni do konca štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika romiplostímu zahŕňala elimináciu na cieľových štruktúrach, ktorá je pravdepodobne sprostredkovaná TPO receptormi na krvných doštičkách a iných bunkách trombopoetického radu, ako sú megakaryocyty.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 3 až 15 µg/kg romiplostímu sa dosiahli maximálne sérové hladiny romiplostímu u ITP pacientov po 7 – 50 hodinách (medián 14 hodín). Sérové koncentrácie sa medzi pacientmi odlišovali a nekorelovali s podanou dávkou. Zdá sa, že sérové hladiny romiplostímu sú v inverznom vzťahu s počtami krvných doštičiek.

Distribúcia

Distribučný objem romiplostímu po intravenóznom podaní romiplostímu klesal nelineárne zo 122; 78,8 na 48,2 ml/kg pre intravenózne dávky 0,3; 1,0 a 10 µg/kg u zdravých osôb. Tento nelineárny

pokles distribučného objemu je v súlade s cieľovou väzbou romiplostímu (na megakaryocyty a krvné doštičky), ktorá sa môže saturovať pri podávaní vysokých dávok.

Eliminácia

Polčas eliminácie romiplostímu u ITP pacientov sa pohyboval od 1 do 34 dní (medián 3,5 dňa).

Eliminácia sérového romiplostímu čiastočne závisí od TPO receptora krvných doštičiek. Ako následok podanej dávky sa u pacientov s vysokým počtom krvných doštičiek pozorovali nízke sérové koncentrácie a naopak. V inom ITP klinickom skúšaní sa nepozorovala žiadna kumulácia sérových koncentrácií po 6 dávkach romiplostímu raz týždenne (3 µg/kg).

Osobitné populácie

Farmakokinetika romiplostímu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene sa neskúmala. Zdá sa, že farmakokinetika romiplostínu nie je klinicky signifikantne ovplyvnená vekom, hmotnosťou ani pohlavím.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje o romiplostíme boli získané z dvoch štúdií u 21 pediatrických pacientov s ITP. V štúdií S5 (195), koncentrácie romiplostímu boli dostupné od 17 pacientov v dávkach od 1 do 10 µg/kg. V štúdií S6 (340) boli silné koncentrácie romiplostímu od 4 pacientov (2 pri 7 µg/kg a 2 pri 9 µg/kg). Sérové koncentrácie romiplostímu u pediatrických pacientov s ITP boli v rozmedzí pozorovanom u dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali rovnaký rozsah dávok romiplostímu. Podobne ako u dospelých s ITP, farmakokinetika romiplostímu je vysoko variabilná u pediatrických pacientov s ITP a nie je spoľahlivá a prediktívna. Tieto údaje však nie sú dostatočné na vyvodenie zmysluplného záveru týkajúceho sa vplyvu dávky a veku na farmakokinetiku romiplostímu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnili sa toxikologické štúdie s viacnásobnou dávkou romiplostímu na potkanoch trvajúce 4 týždne a na opiciach trvajúce až 6 mesiacov. Vo všeobecnosti sa účinky pozorované počas týchto štúdií týkali trombopoetického účinku romiplostímu a boli podobné bez ohľadu na trvanie štúdie. Reakcie v mieste podania sa tiež týkali podania romiplostímu. Pri všetkých testovaných dávkach sa pozorovala myelofibróza v kostnej dreni potkanov. V týchto štúdiách sa myelofibróza pri zvieratách nepozorovala 4 týždne po skončení liečby, čo naznačuje reverzibilitu.

V jednomesačných toxikologických štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo mierne zníženie počtu červených krviniek, hematokritu a hemoglobínu. Pozoroval sa aj stimulačný účinok na tvorbu leukocytov, pretože počty neutrofilov, lymfocytov, monocytov a eozinofilov v periférnej krvi boli mierne zvýšené. V dlhšie trvajúcej chronickej štúdií s opicami sa nezistil žiadny účinok na erytroidné a leukocytové rady pri podávaní romiplostímu počas 6 mesiacov, kde sa podávanie romiplostímu znížilo z trikrát týždenne na jedenkrát týždenne. Okrem toho v hlavných štúdiách fázy 3 romiplostím neovplyvňoval rady červených a bielych krviniek v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

Z dôvodu tvorby neutralizujúcich protilátok sa farmakodynamické účinky romiplostímu pri potkanoch často znižovali pri dlhodobom podávaní. Toxikokinetické štúdie nepreukázali žiadne interakcie protilátok s meranými koncentraciami. Hoci boli vysoké dávky testované v štúdiách na zvieratách, nemožno spoľahlivo určiť hranice bezpečnosti z dôvodu rozdielov medzi laboratórnymi zvieratami a ľuďmi, čo sa týka citlivosti na farmakodynamický účinok romiplostímu a účinok neutralizujúcich protilátok.

Karcinogenéza

Karcinogénny potenciál romiplostímu sa nehodnotil. Preto riziko potenciálnej karcinogenicity romiplostímu u ľudí zostáva neznáme.

Reprodukčná toxikológia

Vo všetkých vývojových štúdiách sa tvorili neutralizujúce protilátky, ktoré môžu inhibovať účinky romiplostímu. V štúdiách embryofetálneho vývoja myši a potkanov boli pozorované zníženia telesnej hmotnosti matky iba pri myšiach. Pri myšiach sa dokázala zvýšená post-implantačná strata. V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja sa pri potkanoch zistilo predĺženie trvania gestácie a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat. O romiplostíme je známe, že prechádza placentárnou bariérou potkanov, a môže sa prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod a stimulovať tvorbu fetálnych krvných doštičiek. Nepozoroval sa žiadny účinok romiplostímu na fertilitu potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sacharóza
L-histidín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Po rekonštitúcii: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 25 °C a na 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom a uchovávaný v pôvodnej injekčnej liekovke.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 4 hodiny pri 25 °C, pokiaľ je zriedený liek uchovávaný v jednorazovej injekčnej striekačke alebo 4 hodiny v chladničke (2 °C – 8 °C), pokiaľ je zriedený liek uchovávaný v pôvodnej injekčnej liekovke.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 4 hodiny pri 25 °C v jednorazových injekčných striekačkách alebo 4 hodiny v chladničke (2 °C – 8 °C) v pôvodných injekčných liekovkách, chránené pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa uchováva v pôvodnom obale, môže sa vybrať z chladničky na dobu 30 dní pri izbovej teplote (do 25 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazová injekčná liekovka (z bezfarebného skla typu I) so zátkou (z chlorobutylovej gumy), s uzáverom (z hliníka) a odklápacím viečkom (z polypropylénu). Viečko 125 µg injekčnej liekovky je béžové, viečko 250 µg injekčnej liekovky je červené a viečko 500 µg injekčnej liekovky je modré.

Škatuľa obsahuje 1 alebo 4 injekčné liekovky s romiplostímom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

Nplate je sterilný liek, ale bez konzervačnej prísady, a je určený len na jednorazové použitie. Nplate sa má rekonštituovať podľa správnej aseptickkej praxe.

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 0,44 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,25 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 125 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 0,72 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,5 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 1,2 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 1 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Obsah injekčnej liekovky:

Nplate jednorazová injekčná liekovka	Celkový obsah injekčnej liekovky s romiplostímom		Objem sterilnej vody na injekciu		Doručiteľný liek a objem	Výsledná koncentrácia
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg v 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

Na rekonštitúciu lieku sa má použiť iba sterilná voda na injekcie. Roztoky chloridu sodného alebo bakteriostatická voda sa nemajú používať pri rekonštitúcii lieku.

Do injekčnej liekovky sa má vstreknúť voda na injekcie. Obsah injekčnej liekovky sa môže rozpúšťať jemným krúžením a prevracaním. Injekčná liekovka sa nemá pretrepávať ani silno miešať. Rozpúšťanie Nplate trvá zvyčajne menej ako 2 minúty. Roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný a nemá sa podávať, ak obsahuje častice a/alebo zmenil farbu.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Riedenie (je potrebné, ak vypočítaná individuálna dávka pre pacienta je nižšia ako 23 µg)

Počiatočná rekonštitúcia romiplostímu s určenými objemami sterilnej vody na injekcie vedie ku koncentrácii 500 µg/ml v injekčných liekovkách všetkých veľkostí. Ak je vypočítaná individuálna dávka pre pacienta nižšia ako 23 µg (pozri časť 4.2), potrebný je ďalší krok riedenia na 125 µg/ml so **sterilným injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad**, aby sa zabezpečil presný objem (pozri tabuľku nižšie).

Pokyny na riedenie:

Jednorazová injekčná liekovka Nplate	Tento objem sterilného injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad pridať do rekonštituovanej injekčnej liekovky	Koncentrácia po zriedení
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Na riedenie sa musí použiť iba sterilný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad. Dextróza (5 %) vo vode alebo sterilnej vode na injekcie sa na riedenie nemá použiť. Žiadne iné riedidlá neboli testované.

Podmienky na uchovávanie po zriedení rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. februára 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

máj 2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu.

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu.

Romiplostím je produkovaný bunkami *Escherichia coli* (*E. coli*) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely.

Rozpúšťadlo je číra bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nplate je indikovaný dospelým pacientom s chronickou imunitnou (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP), ktorí sú rezistentní alebo intolerantní voči iným terapiám (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení.

Dávkovanie

Nplate sa má podávať jedenkrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie.

Počiatočná dávka

Počiatočná dávka romiplostímu je 1 µg/kg momentálnej telesnej hmotnosti.

Výpočet dávky

Počiatková alebo následná dávka podávaná jedenkrát týždenne:	Hmotnosť* v kg x Dávka v $\mu\text{g}/\text{kg}$ = Individuálna dávka pre pacienta v μg
Objem určený na podanie:	Dávka v μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = Množstvo určené na aplikáciu v ml
Príklad:	Pacient s hmotnosťou 75 kg začína dávkou 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ romiplostímu. Individuálna dávka pre pacienta = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g}/\text{kg} = 75 \mu\text{g}$ Zodpovedajúce množstvo roztoku Nplate určené na aplikáciu = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$

*Pri výpočte dávky romiplostímu na začiatku liečby sa má vždy vychádzať z momentálnej telesnej hmotnosti. Ďalšie úpravy dávky vychádzajú len zo zmien v počte krvných doštičiek a uskutočňujú sa v prírastkoch o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (pozri tabuľku nižšie).

Úpravy dávky

Na výpočet dávky na začiatku terapie sa má použiť momentálna telesná hmotnosť pacienta. Dávka romiplostímu jedenkrát týždenne sa má zvýšiť v prírastkoch o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, až kým sa u pacienta nedosiahne počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Množstvo krvných doštičiek sa má vyšetřovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ po dobu minimálne 4 týždňov bez úpravy dávky). Počet krvných doštičiek sa má následne vyšetřovať raz za mesiac. Maximálna dávka 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jedenkrát týždenne sa nemá prekročiť.

Dávku upravujte nasledujúcim spôsobom:

Počet krvných doštičiek ($\times 10^9/\text{l}$)	Postup
< 50	Zvýšte dávku podávanú jedenkrát týždenne o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 150 počas dvoch nasledujúcich týždňov	Znížte dávku podávanú jedenkrát týždenne o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 250	Nepodávajte, ďalej pokračujte vo vyšetřovaní počtu krvných doštičiek raz za týždeň Pri poklese počtu krvných doštičiek na < $150 \times 10^9/\text{l}$ pokračujte v podávaní jedenkrát týždenne v dávke zníženej o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Z dôvodu interindividuálnej rozličnej odpovede krvných doštičiek môže u niektorých pacientov po znížení dávky alebo vysadení liečby náhle klesnúť počet krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/\text{l}$. V týchto prípadoch sa majú zvážiť, ak je to klinicky vhodné, vyššie cut-off hladiny krvných doštičiek na zníženie dávky ($200 \times 10^9/\text{l}$) a na prerušenie liečby ($400 \times 10^9/\text{l}$) podľa úsudku lekára.

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na romiplostím v rámci odporúčaného dávkovania sa majú okamžite hľadať príčinné faktory (pozri časť 4.4, strata odpovede na romiplostím).

Ukončenie liečby

Liečba romiplostímom sa má ukončiť, ak sa po štyroch týždňoch liečby romiplostímom s najvyššou týždennou dávkou 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ počet krvných doštičiek nezvýši na hodnotu, ktorá je dostatočná na zabránenie klinicky závažnému krvácaniu.

Pacientov treba pravidelne klinicky vyšetovať a o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia; u pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu, má ísť aj o posúdenie z hľadiska splenektómie. Po skončení liečby je pravdepodobný opätovný výskyt trombocytopénie (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U pacientov vo veku < 65 a ≥ 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti (pozri časť 5.1). Hoci na základe týchto údajov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre starších pacientov, odporúča sa opatrnosť, pretože v klinických štúdiách bol dosiaľ zahrnutý len malý počet starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu 250/500 µg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, používaného aj na svojpomocné podanie u vhodných dospelých pacientov, neboli u pacientov vo veku do 18 rokov stanovené. Svojpomocné podanie romiplostímu nie je dovolené u pediatrických pacientov. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Na podávanie lieku tejto populácii môžu byť vhodnejšie iné liekové formy/sily.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Romiplostím sa nemá používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 7), pokiaľ očakávaný prínos neprevýši identifikované riziko trombózy portálnej vény u pacientov s trombocytopéniou v súvislosti s insuficienciou pečene liečenou agonistami trombopoetínu (TPO) (pozri časť 4.4).

Ak sa použitie romiplostímu považuje za nevyhnutné, je potrebné starostlivo sledovať počet krvných doštičiek, aby sa minimalizovalo riziko tromboembolických komplikácií.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V týchto skupinách pacientov sa neuskutočnili žiadne oficiálne klinické skúšania. Nplate sa má používať opatrne u týchto pacientov.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Po rekonštitúcii prášku sa injekčný roztok Nplate podáva subkutánne. Objem injekcie môže byť veľmi malý. Počas prípravy Nplate je potrebná opatrnosť pri výpočte dávky a rekonštitúcii so správnym objemom sterilnej vody na injekciu. Špeciálna opatrnosť je potrebná na zaistenie, že z injekčnej liekovky je natiiahnutý správny objem Nplate na subkutánne podanie – je potrebné používať injekčnú striekačku s dielikmi po 0,01 ml.

Pacienti, ktorí majú stabilný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas minimálne 4 týždňov bez úpravy dávky, môžu si podľa zväženia dohliadajúceho lekára sami podávať injekčný roztok Nplate. Pacienti, ktorí sú schopní svojpomocne si podávať Nplate, majú absolvovať školenie na tieto procedúry.

Po prvých 4 týždňoch svojpomocného podávania by mal byť pacient počas rekonštitúcie a podávania Nplate opäť pod dohľadom. Môžu v tom pokračovať iba pacienti, ktorí preukážu schopnosť rekonštitúcie a svojpomocného podania lieku Nplate.

Pokyny na rekonštitúciu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na bielkoviny pochádzajúce z *E. coli*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opätovný výskyt trombocytopenie a krvácania po skončení liečby

Trombocytopenia sa pravdepodobne opätovne vyskytne po skončení liečby romiplostímom. Ak sa preruší liečba romiplostímom v prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok, riziko krvácania je zvýšené. U pacientov sa má starostlivo sledovať zníženie počtu krvných doštičiek a vhodnou liečbou zamedziť krvácaniu po skončení liečby romiplostímom. Po skončení liečby romiplostímom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných nariadení na liečbu. Vhodná liečba sa môže skladať z prerušenia podávania antikoagulancií a/alebo protidoštičkovej liečby, výmeny antikoagulačnej liečby alebo podpornej doštičkovej liečby.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

Zvýšenie retikulínu kostnej drene je pravdepodobne výsledkom stimulácie TPO receptora, ktorá vedie k zvýšenému počtu megakaryocytov v kostnej dreni, čo môže následne uvoľniť cytokíny. Morfologické zmeny v periférnych krvných bunkách môžu naznačovať zvýšený retikulín, ktorý sa dá zistiť biopsiou kostnej drene. Preto sa pred liečbou romiplostímom a počas nej odporúčajú vyšetrenia bunkových morfologických anomálií použitím periférneho krvného náteru a kompletného krvného obrazu (CBC). Informácie o nárastoch retikulínu pozorovaných v klinických štúdiách s romiplostímom sú uvedené v časti 4.8.

Ak sa u pacientov zistí nedostatok účinnosti a anomálie periférneho krvného náteru, podávanie romiplostímu sa má ukončiť, treba vykonať lekársku prehliadku a zvážiť biopsiu kostnej drene s vhodným ofarbením retikulínu. Ak je dostupný výsledok predchádzajúcej biopsie kostnej drene, je vhodné urobiť porovnanie. Ak je účinnosť zachovaná a zároveň sú u pacientov pozorované anomálie periférneho krvného náteru, lekár má urobiť príslušné klinické posúdenie vrátane zváženia biopsie kostnej drene a znovu sa má prehodnotiť pomer prínosu a rizika pre romiplostím a pre alternatívne možnosti liečby ITP.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

Počet krvných doštičiek nad normálne rozmedzie predstavuje riziko trombotických/tromboembolických komplikácií. Výskyt trombotických/tromboembolických udalostí pozorovaných v klinických štúdiách bol 6,0 % pri romiplostíme a 3,6 % pri placebe. Opatrnosť je potrebná pri podávaní romiplostímu pacientom so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu vrátane vrodených (napr. faktor V Leiden) alebo získaných rizikových faktorov (napr. deficit ATIII, antifosfolipidový syndróm), pokročilého veku, pacientov s dlhodobými obdobiami imobilizácie, malignít, kontraceptív a hormonálnej substitučnej liečby, chirurgického zákroku/traumy, obezity a fajčenia, ale aj iných faktorov.

U pacientov s chronickým ochorením pečene užívajúcich romiplostím sa zaznamenali prípady tromboembolických príhod (TEE) vrátane trombózy portálnej vény. Romiplostím sa má používať opatrne u týchto skupín pacientov. Je potrebné riadiť sa pokynmi na úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Chyby v liečbe

U pacientov liečených liekom Nplate sa zaznamenali chyby v liečbe vrátane predávkovania a podávkovania, je potrebné postupovať podľa pokynov na výpočet dávky a úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Predávkovanie môže viesť k nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek súvisiacemu s trombotickými/tromboembolickými komplikáciami. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýšil, vysaďte Nplate a sledujte počet krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate nasadzte znova v súlade s odporúčaniami na dávkovanie a podanie. Poddávkovanie môže mať za následok nižší počet krvných doštičiek, ako sa očakáva, a možnosť výskytu krvácania. U pacientov dostávajúcich Nplate sa má sledovať počet krvných doštičiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.9).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

Pozitívny pomer prínosu a rizika pre romiplostím je stanovený len na liečbu trombocytopénie sporejnej s chronickou ITP a romiplostím nesmie byť použitý pri iných klinických stavoch spojených s trombocytopéniou.

Diagnóza ITP u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických príčin výskytu trombocytopénie, zvlášť diagnóza MDS musí byť vylúčená. Aspiráciu a biopsiu kostnej drene je zvyčajne potrebné urobiť v priebehu ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u tých, ktorí majú systémové príznaky alebo abnormálne prejavy, ako je zvýšený počet nezrelých buniek v periférii.

V klinických skúšaní, ktoré skúmali liečbu romiplostímom u pacientov s MDS, sa pozorovali prípady prechodných nárastov nezrelých buniek a zaznamenali sa prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej leukémie (AML). V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerickej prevahy progresie ochorenia do AML a zvýšenia počtu cirkulujúcich nezrelých buniek o viac ako 10 % u pacientov liečených romiplostímom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML v porovnaní s nižším rizikom MDS.

Romiplostím sa nesmie používať na liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS ani trombocytopénie zapríčinené iným spôsobom ako je ITP mimo klinických štúdií.

Strata odpovede na romiplostím

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na liečbu romiplostímom v rámci odporúčaného dávkovania sa majú hľadať príčinné faktory vrátane imunogenicity (pozri časť 4.8) a zvýšeného retikulínu kostnej drene (pozri časť vyššie).

Účinky romiplostímu na červené a biele krvinky

Zmeny parametrov červených (zníženie) a bielych (zvýšenie) krviniek boli pozorované v predklinických toxikologických štúdiách (potkan a opica), ako aj u ITP pacientov. U pacientov sa bez ohľadu na status splenektómie môžu súbežne vyskytnúť anémia a leukocytóza (v 4-týždňovom časovom rozpätí), častejšie sa však pozorovali u pacientov po splenektómii. Monitorovanie týchto parametrov sa má zväziť u pacientov liečených romiplostímom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Možné interakcie romiplostímu so súčasne podávanými liekmi z dôvodu väzby na plazmatické bielkoviny zostávajú neznáme.

Lieky používané na liečbu ITP v kombinácii s romiplostímom v klinických skúšaní zahŕňali kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin, intravenózný imunoglobulín (IVIG) a anti-D imunoglobulín. Pri kombinovaní romiplostímu s inými liekmi na liečbu ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neprekročili odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

Používanie kortikosteroidov, danazolu a azatioprinu sa môže znížiť alebo ukončiť, ak sa podávajú v kombinácii s romiplostímom (pozri časť 5.1). Pri znižovaní alebo prerušení iných terapií ITP sa má

sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neklesli pod odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití romiplostímu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali, že romiplostím prechádzal placentou a zvyšoval počet krvných doštičiek plodov. V štúdiách na zvieratách sa vyskytovali aj poimplantačná strata a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat (pozri časť 5.3).

Romiplostím sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa romiplostím a metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu romiplostímom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

O fertilitate nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nplate má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov vyskytli mierne až stredne závažné prechodné závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaníach, bol celkový výskyt všetkých nežiaducich reakcií u pacientov liečených romiplostímom 91,5 % (248/271). Priemerné trvanie expozície romiplostímu u tejto skúmanej populácie bolo 50 týždňov.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu objaviť v priebehu liečby liekom Nplate, sú: opätovný výskyt trombocytopenie a krvácania po vysadení liečby, zvýšenie retikulínu kostnej drene, trombotické/tromboembolické komplikácie, chyby v liečbe a progresia existujúceho MDS do AML. Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami sú hypersenzitívne reakcie (zahŕňajúce prípady vyrážky, urtikárie a angioedému) a bolesť hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov podľa MedDRA a skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúceho výskytu.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	gastroenteritída	chrípka, lokalizovaná infekcia, nazofaryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			mnohonásobný myelóm, myelofibróza
Poruchy krvi a lymfatického systému		porucha kostnej drene*, trombocytopénia*, anémia	aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukocytóza, splenomegália, trombocytémia, zvýšený počet krvných doštičiek, abnormálny počet krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita**	angioedém	
Poruchy metabolizmu a výživy			intolerancia alkoholu, anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia, dna
Psychické poruchy		nespavosť	depresia, abnormálne sny
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, migréna, parestézia	klonus, dysgeúzia, hypestézia, hypogeúzia, periférna neuropatia, trombóza priečných splavov
Poruchy oka			konjunktiválna hemorágia, porucha akomodácie, slepota, porucha oka, očný pruritus, zvýšená lakrimácia, papiloedém, poruchy videnia,
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	infarkt myokardu, zvýšená frekvencia srdca
Poruchy ciev		sčervenanie	hlboká žilová trombóza, hypotenzia, periférna embólia, periférna ischémia, flebitída, povrchová tromboflebitída, trombóza, erytromelalgia

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		pľúcna embólia*	kašeľ, rinorea, suchosť v hrdle, dyspnoe, kongescia nosa, bolestivé dýchanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea, hnačka, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	vracanie, rektálna hemorágia, zápach z úst, dysfágia, gastro-ezofageálna refluxná choroba, hematochézia, hemorágia z úst, žalúdočný dyskomfort, stomatitída, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žľových ciest			trombóza portálnej vény, zvýšenie transaminázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, ekchymóza, vyrážka	alopécia, fotosenzitívna reakcia, akné, kontaktná dermatitída, suchá koža ekzém, erytém, exfoliatívna vyrážka, abnormálny rast vlasov, prurigo, purpura, papulózná vyrážka, pruritická vyrážka, kožný nodulus, abnormálny zápach kože, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v kostiach	napnuté svalstvo, svalová slabosť, bolesť ramena, svalové záškľby
Poruchy obličiek a močových ciest			prítomnosť bielkovín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			vaginálna hemorágia

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, periférny edém, ochorenie podobné chrípke, bolesť, asténia, pyrexia, zimnica, reakcia v mieste podania	hemorágia v mieste podania, bolesť na hrudi, podráždenosť, nevoľnosť, edém tváre, pocit horúčavy, pocit nervozity
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšený krvný tlak, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená telesná teplota, znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		kontúzia	

* pozri časť 4.4

** Hypersenzitívne reakcie vrátane prípadov vyrážky, urtikárie a angioedému

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem toho sa za reakcie súvisiace s liečbou považovali aj udalosti uvedené nižšie.

Trombocytóza

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, boli hlásené 3 prípady trombocytózy, n = 271. V súvislosti so zvýšeným počtom krvných doštičiek u ktoréhokoľvek z týchto 3 pacientov neboli hlásené žiadne klinické následky.

Trombocytopenia po skončení liečby

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, boli hlásené 4 prípady trombocytopenie po skončení liečby, n = 271 (pozri časť 4.4).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerického zvýšenia progresie MDS do AML a prechodného zvýšenia počtu nezrelých buniek u pacientov liečených romiplostímom v porovnaní s placebom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML (pozri časť 4.4). Celkové prežívanie bolo podobné placebo.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

V klinických skúšaní bola liečba romiplostímom vysadená u 4 z 271 pacientov z dôvodu hromadenia retikulínu v kostnej dreni. U 6 ďalších pacientov sa retikulín pozoroval po biopsii kostnej drene (pozri časť 4.4).

Imunogenicitá

V klinických skúšaníach sa u dospelých pacientov s ITP zisťovali protilátky proti romiplostímu a TPO. Kým 5,7 % (60/1 046) pacientov bolo pozitívnych na tvorbu viažucích protilátok proti romiplostímu a 3,2 % (33/1 046) na protilátky proti TPO, len 4 pacienti boli pozitívni na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu, tieto protilátky však nereagovali skrížene s endogénnym TPO. Dvaja z týchto 4 pacientov mali negatívny test na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu pri poslednej kontrole pacienta (prechodne pozitívni) a 2 pacienti zostali pozitívni pri poslednej kontrole pacienta (pretrvávajúce protilátky). Incidencia preexistujúcich protilátok proti romiplostímu bola 3,3 % (35/1 046) a protilátok proti TPO 3,0 % (31/1 046).

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenicity. Ak existuje podozrenie na tvorbu neutralizujúcich protilátok, kontaktujte miestneho zástupcu Držiteľa rozhodnutia o registrácii (pozri časť 6 písomnej informácie pre používateľa) kvôli vyšetreniu protilátok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Pri potkanoch, ktorým sa podávala jednorazová dávka 1 000 µg/kg (100-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg), ani pri opiciach po opakovanom podávaní romiplostímu v dávke 500 µg/kg (50-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg) sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania sa môžu počty krvných doštičiek nadmerne zvýšiť a môžu mať za následok trombotické/tromboembolické komplikácie. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýši, ukončíte podávanie Nplate a sledujte počty krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate začnite znova podľa odporúčania pre dávkovanie a podávanie (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká, ATC kód: B02BX04

Mechanizmus účinku

Romiplostím je Fc-peptidový fúzny proteín (peptilátka), ktorý signalizuje a aktivuje intracelulárne transkripčné dráhy prostredníctvom TPO receptora (známeho aj ako cMpl) na zvýšenie tvorby krvných doštičiek. Peptilátková molekula sa skladá z Fc domény ľudského imunoglobulínu IgG1, ktorej každá jednoreťazcová podjednotka sa kovalentne viaže C-terminálom na peptidový reťazec obsahujúci 2 domény, ktoré sa viažu na TPO receptor.

Romiplostím nemá žiadnu sekvenciu aminokyselín homológnu s endogénnym TPO. V predklinických a klinických skúšaníach žiadne anti-romiplostímové protilátky nereagovali skrížene s endogénnym TPO.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v liečbe trvajúcej až 3 roky. V klinických skúšaníach viedla liečba romiplostímom k zvýšeniu počtu krvných doštičiek, ktoré bolo závislé od dávky. Čas do dosiahnutia maximálneho účinku na počet krvných doštičiek je približne 10 – 14 dní a nezávisí od dávky. Po jednorazovej subkutánnej dávke 1 až 10 µg/kg romiplostímu podanej pacientom s ITP bol maximálny počet krvných doštičiek 1,3- až 14,9-krát vyšší ako pôvodný počet krvných doštičiek v priebehu 2 až 3 týždňov a medzi pacientmi bola odpoveď rôzna. Počty krvných doštičiek u pacientov s ITP, ktorí dostali 6 dávok 1 alebo 3 µg/kg romiplostímu raz týždenne, sa pohybovali v rozsahu 50 až 450 x 10⁹/l u väčšiny pacientov. Z 271 pacientov, ktorí dostali romiplostím v klinických skúšaníach s ITP, bolo 55 (20 %) vo veku 65 rokov a viac a 27 (10 %) vo veku 75 a viac. Medzi staršími a mladšími pacientmi sa v placebom kontrolovaných štúdiách nezistili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

Výsledky z hlavných placebom kontrolovaných štúdií

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých s ITP, ktorí pred vstupom do štúdie absolvovali aspoň jednu liečbu a sú predstaviteľmi celého spektra takýchto pacientov s ITP.

Štúdia S1 (212) hodnotila pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu a nedostatočne odpovedali alebo neznášali predchádzajúce spôsoby liečby. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP približne 2 roky. Pacienti mali pred vstupom do štúdie medián 3 terapií ITP (rozsah 1 až 7). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (90 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (76 %), rituximab (29 %), cytotoxické liečby (21 %), danazol (11 %) a azatioprin (5 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek 19 x 10⁹/l.

Štúdia S2 (105) hodnotila pacientov, ktorí absolvovali splenektómiu a mali aj naďalej trombocytopéniu. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP približne 8 rokov. Okrem splenektómie mali pacienti pred vstupom do štúdie medián 6 terapií ITP (rozsah 3 až 10). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (98 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxické liečby (68 %) a azatioprin (24 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek 14 x 10⁹/l.

Obidve štúdie mali rovnaký dizajn. Pacienti (≥ 18 rokov) boli randomizovaní v pomere 2 : 1, aby dostávali počiatočnú dávku romiplostímu 1 µg/kg alebo placebo. Pacienti dostávali subkutánne injekcie jedenkrát za týždeň počas 24 týždňov. Dávky boli upravené tak, aby sa udržali počty krvných doštičiek (50 až 200 x 10⁹/l). V oboch štúdiách sa dokázala účinnosť zvýšením podielu pacientov, ktorí dosiahli trvalú odpoveď krvných doštičiek. Medián priemernej týždennej dávky pre pacientov po splenektómii bol 3 µg/kg a pre pacientov, ktorí nepodstúpili splenektómiu, bol 2 µg/kg.

Významne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali romiplostím, dosiahol trvalú odpoveď krvných doštičiek v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v obidvoch štúdiách. Po prvých štyroch týždňoch štúdie romiplostím udržoval počty krvných doštičiek ≥ 50 x 10⁹/l u 50 % až 70 % pacientov počas 6 mesiacov liečby v placebom kontrolovaných štúdiách. V placebovej skupine bolo 0 % až 7 % pacientov schopných dosiahnuť odpoveď krvných doštičiek počas 6 mesiacov liečby. Súhrn kľúčových cieľov účinnosti je uvedený nižšie.

Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti z placebo kontrolovaných štúdií

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-hodnota	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Počet (%) pacientov s celkovou odpoveďou krvných doštičiek^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Priemerný počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Počet (%) pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-hodnota	0,001		0,0175		< 0,0001	
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek pri stabilnej dávke^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-hodnota	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Trvalá odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 6- alebo viackrát počas 18 – 25 týždňov štúdie, pričom záchranná liečba nie je nikdy potrebná počas liečby.

^b Celková odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako dosiahnutie trvalých alebo prechodných odpovedí krvných doštičiek. Prechodná odpoveď krvných doštičiek bola definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 4- alebo viackrát počas 2 – 25 týždňov štúdie bez trvalej odpovede krvných doštičiek. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^c Počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek je definovaný ako počet týždňov s počtami krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 2 – 25 týždňov štúdie. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^d Záchraná liečba je definovaná ako akákoľvek liečba podaná na zvýšenie počtov krvných doštičiek. Pacienti, ktorí potrebovali záchrané lieky, sa nepovažovali za pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek. Záchrané liečby povolené v štúdií boli IVIG, transfúzie krvných doštičiek, anti-D imunoglobulíny a kortikosteroidy.

^e Stabilná dávka je definovaná ako dávka udržiavaná ± 1 $\mu\text{g/kg}$ počas posledných 8 týždňov liečby.

Výsledky štúdií v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (ŠS) u pacientov bez splenektómie

Štúdia S3 (131) bola otvorené randomizované 52-týždňové klinické skúšanie s pacientmi, ktorí dostávali romiplostím alebo liečbu v rámci štandardnej starostlivosti (ŠS). V tejto štúdií sa hodnotili pacienti bez splenektómie s ITP a počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/\text{l}$. Romiplostím bol podávaný 157 pacientom formou subkutánnej (s.c.) injekcie raz týždenne začínúc s dávkou 3 $\mu\text{g/kg}$, ktorá bola počas štúdie upravovaná v rozmedzí 1 – 10 $\mu\text{g/kg}$, aby sa počet krvných doštičiek udržal medzi 50 a $200 \times 10^9/\text{l}$. 77 pacientov dostávalo liečbu ŠS podľa štandardnej praxe zdravotníckeho zariadenia alebo podľa terapeutických odporúčaní.

Celková miera incidencie splenektómie bola 8,9 % (14 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 36,4 % (28 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) (romiplostím vs ŠS) bol 0,17 (95 % CI: 0,08; 0,35).

Celkový výskyt zlyhania liečby predstavoval 11,5 % (18 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 29,9 % (23 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (romiplostím vs ŠS) bol 0,31 (95 % CI: 0,15; 0,61).

Zo 157 pacientov randomizovaných do skupiny s romiplostímom traja pacienti nedostávali romiplostím. Medzi 154 pacientmi, ktorí dostávali romiplostím, bol medián celkovej expozície romiplostímu 52,0 týždňa a pohyboval sa od 2 do 53 týždňov. Najčastejšie užitá týždenná dávka bola medzi 3 – 5 $\mu\text{g/kg}$ (t. j. 25. – 75. percentil; medián 3 $\mu\text{g/kg}$).

Zo 77 pacientov randomizovaných do skupiny so ŠS dvaja pacienti nedostávali žiadnu liečbu v rámci ŠS. Medzi 75 pacientmi, ktorí dostali najmenej jednu dávku liečby v rámci ŠS, bol medián celkovej expozície ŠS 51 týždňov a pohyboval sa od 0,4 do 52 týždňov.

Redukcia povolených súbežných spôsobov liečby ITP

V obidvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách mohli pacienti, ktorí už dostávali liečbu ITP v konštantnej dávke, pokračovať v tejto liečbe počas štúdie (kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin). Na začiatku štúdie dostávalo 21 pacientov bez splenektómie a 18 pacientov po splenektómii predchádzajúcu ITP liečbu (najmä kortikosteroidy). Všetci (100 %) pacienti po splenektómii, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca liečby v porovnaní so 17 % placebom liečených pacientov. 73 % pacientov bez splenektómie, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca štúdie v porovnaní s 50 % placebom liečených pacientov (pozri časť 4.5).

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácavými príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/\text{l}$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupeň sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/\text{l}$. Medzi skupinou pacientov liečenou liekom Nplate a skupinou liečenou placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácavých príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách 9 pacientov hlásilo krvácavú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa

boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov liečených placebom (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Nplate v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie v liečbe imunitnej trombocytopenie (idiopatická trombocytopenická purpura) (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika romiplostímu zahŕňala elimináciu na cieľových štruktúrach, ktorá je pravdepodobne sprostredkovaná TPO receptormi na krvných doštičkách a iných bunkách trombopoetického radu, ako sú megakaryocyty.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 3 až 15 µg/kg romiplostímu sa dosiahli maximálne sérové hladiny romiplostímu u ITP pacientov po 7 – 50 hodinách (medián 14 hodín). Sérové koncentrácie sa medzi pacientmi odlišovali a nekorelovali s podanou dávkou. Zdá sa, že sérové hladiny romiplostímu sú v inverznom vzťahu s počtami krvných doštičiek.

Distribúcia

Distribučný objem romiplostímu po intravenóznom podaní romiplostímu klesal nelineárne zo 122; 78,8 na 48,2 ml/kg pre intravenózne dávky 0,3; 1,0 a 10 µg/kg u zdravých osôb. Tento nelineárny pokles distribučného objemu je v súlade s cieľovou väzbou romiplostímu (na megakaryocyty a krvné doštičky), ktorá sa môže saturovať pri podávaní vysokých dávok.

Eliminácia

Polčas eliminácie romiplostímu u ITP pacientov sa pohyboval od 1 do 34 dní (medián 3,5 dňa). Eliminácia sérového romiplostímu čiastočne závisí od TPO receptora krvných doštičiek. Ako následok podanej dávky sa u pacientov s vysokým počtom krvných doštičiek pozorovali nízke sérové koncentrácie a naopak. V inom ITP klinickom skúšaní sa nepozorovala žiadna kumulácia sérových koncentrácií po 6 dávkach romiplostímu raz týždenne (3 µg/kg).

Osobitné populácie

Farmakokinetika romiplostímu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene sa neskúmala. Zdá sa, že farmakokinetika romiplostínu nie je klinicky signifikantne ovplyvnená vekom, hmotnosťou ani pohlavím.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnili sa toxikologické štúdie s viacnásobnou dávkou romiplostímu na potkanoch trvajúce 4 týždne a na opiciach trvajúce až 6 mesiacov. Vo všeobecnosti sa účinky pozorované počas týchto štúdií týkali trombopoetického účinku romiplostímu a boli podobné bez ohľadu na trvanie štúdie. Reakcie v mieste podania sa tiež týkali podania romiplostímu. Pri všetkých testovaných dávkach sa pozorovala myelofibróza v kostnej dreni potkanov. V týchto štúdiách sa myelofibróza nepozorovala pri zvieratách 4 týždne po skončení liečby, čo naznačuje reverzibilitu.

V jednomesačných toxikologických štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo mierne zníženie počtu červených krviniek, hematokritu a hemoglobínu. Pozoroval sa aj stimulačný účinok na tvorbu leukocytov, pretože počty neutrofilov, lymfocytov, monocytov a eozinofilov v periférnej krvi boli mierne zvýšené. V dlhšie trvajúcej chronickej štúdií s opicami sa nezistil žiadny účinok na erytroidné

a leukocytové rady pri podávaní romiplostímu počas 6 mesiacov, kde sa podávanie romiplostímu znížilo z trikrát týždenne na jedenkrát týždenne. Okrem toho v hlavných štúdiách fázy 3 romiplostím neovplyvňoval rady červených a bielych krviniek v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

Z dôvodu tvorby neutralizujúcich protilátok sa farmakodynamické účinky romiplostímu pri potkanoch často znižovali pri dlhodobom podávaní. Toxikokinetické štúdie nepreukázali žiadne interakcie protilátok s meranými koncentráciami. Hoci boli vysoké dávky testované v štúdiách na zvieratách, nemožno spoľahlivo určiť hranice bezpečnosti z dôvodu rozdielov medzi laboratórnymi zvieratami a ľuďmi, čo sa týka citlivosti na farmakodynamický účinok romiplostímu a účinok neutralizujúcich protilátok.

Karcinogenéza

Karcinogénny potenciál romiplostímu sa nehodnotil. Preto riziko potenciálnej karcinogenicity romiplostímu u ľudí zostáva neznáme.

Reprodukčná toxikológia

Vo všetkých vývojových štúdiách sa tvorili neutralizujúce protilátky, ktoré môžu inhibovať účinky romiplostímu. V štúdiách embryofetálneho vývoja myši a potkanov boli pozorované zníženia telesnej hmotnosti matky iba pri myšiach. Pri myšiach sa dokázala zvýšená post-implantačná strata. V štúdiu prenatalného a postnatalného vývoja sa pri potkanoch zistilo predĺženie trvania gestácie a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat. O romiplostíme je známe, že prechádza placentárnou bariérou potkanov, a môže sa prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod a stimulovať tvorbu fetálnych krvných doštičiek. Nepozoroval sa žiadny účinok romiplostímu na fertilitu potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sacharóza
L-histidín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
polysorbát 20

Rozpúšťadlo:
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 25 °C a na 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom a uchovávaný v pôvodnej injekčnej liekovke.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa uchováva v pôvodnom obale, môže sa vybrať z chladničky na dobu 30 dní pri izbovej teplote (do 25 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok:

5 ml jednorazová injekčná liekovka (z bezfarebného skla typu I) so zátkou (z chlorobutylovej gumeny), s uzáverom (z hliníka) a odklápacím viečkom (z polypropylénu).

Rozpúšťadlo:

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok: Naplnená injekčná striekačka (z bezfarebného skla typu I s bromobutylovým gumovým piestom), ktorá obsahuje 0,72 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok: Naplnená injekčná striekačka (z bezfarebného skla typu I s bromobutylovým gumovým piestom), ktorá obsahuje 1,2 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

Veľkosť balenia:

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok:

Nplate je dodávaný ako 1 balenie alebo multibalenie obsahujúce 4 balenia. Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 250 mikrogramami romiplostímu.

1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 0,72 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku.

1 sterilný adaptér injekčnej liekovky.

1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku.

1 sterilnú bezpečnostnú ihlu.

4 liehové tampóny.

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok:

Nplate je dodávaný ako 1 balenie alebo multibalenie obsahujúce 4 balenia. Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 500 mikrogramami romiplostímu.

1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 1,2 ml vody na injekciu na rekonštitúciu.

1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku.

1 sterilný adaptér injekčnej liekovky.

1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku.

1 sterilnú bezpečnostnú ihlu.

4 liehové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nplate je sterilný liek, ale bez konzervačnej prísady, a je určený len na jednorazové použitie. Nplate sa má rekonštituovať podľa správnej aseptickkej praxe.

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 0,72 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,5 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

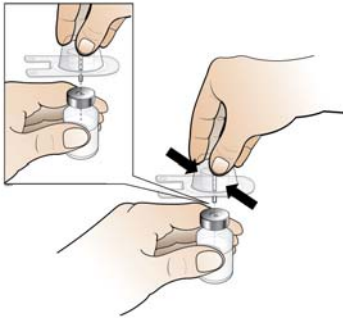

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

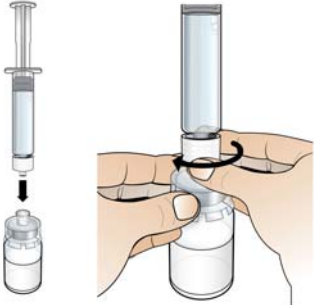


Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 1,2 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 1 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

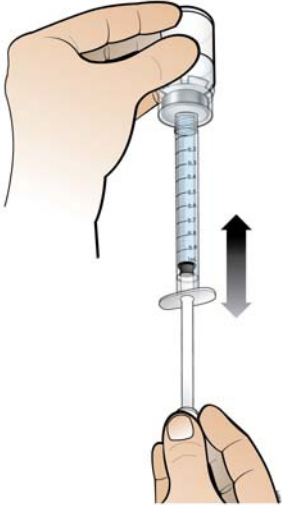
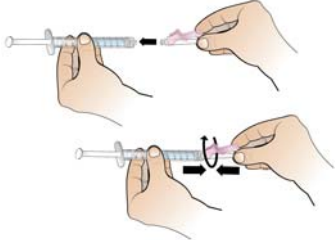

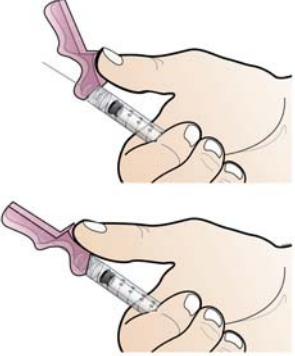
Obsah injekčnej liekovky:

Nplate jednorazová injekčná liekovka	Celkový obsah injekčnej liekovky s romiplostímom		Objem sterilnej vody na injekciu		Doručiteľný liek a objem	Výsledná koncentrácia
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

1. Odstráňte plastový kryt z injekčnej liekovky s práškom Nplate a priloženým liehovým tampónom očistite gumovú zátku.	
2. Odtrhnite papierovú podložku z adaptéra injekčnej liekovky, pričom adaptér injekčnej liekovky uchovajte v obale , a nasadte adaptér injekčnej liekovky na injekčnú liekovku Nplate. S injekčnou liekovkou položenou na stole zatlačte adaptér injekčnej liekovky dole do stredu injekčnej liekovky, až kým nie je pevne na mieste. Poznámka: Nedotýkajte sa hrotu adaptéra injekčnej liekovky ani Luer locku, aby nedošlo ku kontaminácii lieku.	
3. Odstráňte a zlikvidujte obal adaptéra injekčnej liekovky.	
4. Nasadte piestovú tyčinku na naplnenú injekčnú striekačku s vodou na injekcie otáčaním piestovej tyčinky v smere hodinových ručičiek na pieste injekčnej striekačky, až kým nepocítite slabý odpor.	
5. V jednej ruke držte naplnenú injekčnú striekačku s vodou na injekcie a druhou rukou ohnite hrot bieleho krytu z plastu smerom nadol. Tým sa zlomí spoj bieleho plastového krytu. Po zlomení spoja stiahnite kryt, aby ste oddelili sivý gumový uzáver od priehľadného plastového hrotu na injekčnej striekačke.	

<p>6. S injekčnou liekovkou položenou na stole nasadíte naplnenú injekčnú striekačku s vodou na injekcie na adaptér injekčnej liekovky: jednou rukou podržte vonkajší okraj adaptéra injekčnej liekovky a druhou rukou otáčajte hrot injekčnej striekačky v smere hodinových ručičiek na adaptéri, pokiaľ nepocítite slabý odpor.</p>	
<p>7. Veľmi pomaly a jemne vytlačte všetku vodu do injekčnej liekovky s práškom. Voda má stekať pomaly na prášok. JEMNE zakrúžte injekčnou liekovkou, až kým sa nerozpustí všetok prášok a kým nie je tekutina v injekčnej liekovke číra a bezfarebná.</p> <p><u>Injekčnou liekovkou netraste.</u></p> <p>Poznámka: Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije ihneď, injekčná striekačka sa nemá vyťahovať z adaptéra injekčnej liekovky na udržanie mikrobiologickej integrity.</p>	 <p>Poznámka: Úplné rozpustenie prášku môže trvať až 2 minúty.</p>
<p>Predtým, ako budete pokračovať:</p> <p>Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok, či neobsahuje častice a/alebo či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný a nemá sa podávať, ak spozorujete častice a/alebo zmenu sfarbenia.</p> <p>Pred odstránením injekčnej striekačky sa uistite, že roztok je úplne rozpustený.</p>	
<p>8. Odstráňte prázdnu naplnenú injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.</p>	
<p>9. Z obalu vyberte 1 ml injekčnú striekačku na aplikáciu. Nasadíte 1 ml injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky s <u>rekonštituovaným roztokom</u> otáčaním hrotu injekčnej striekačky na adaptéri injekčnej liekovky, až kým nepocítite slabý odpor.</p>	
<p>10. Prevráťte zostavenú jednotku injekčná striekačka – injekčná liekovka hore dnom, aby bola injekčná liekovka s rekonštituovaným roztokom nad injekčnou striekačkou. Natiahnite všetok roztok lieku do injekčnej striekačky na aplikáciu.</p> <p>Uistite sa, že piest zostáva v injekčnej striekačke.</p>	

<p>11. Uistite sa, že v injekčnej striekačke na aplikáciu je správne množstvo roztoku na dávku pre pacienta, a to tým, že nadbytočné množstvo roztoku vstreknete naspäť do injekčnej liekovky.</p> <p>Poznámka: Odstráňte všetky vzduchové bubliny z injekčnej striekačky, aby ste zaistili presné množstvo roztoku v injekčnej striekačke.</p>	
<p>12. Odkrúťte injekčnú striekačku na aplikáciu z adaptéra injekčnej liekovky.</p> <p>Nasad'te bezpečnostnú ihlu na naplnenú injekčnú striekačku na aplikáciu otáčaním ihly v smere hodinových ručičiek do Luer lock hrotu injekčnej striekačky.</p>	
<p>13. Pripravte miesto vpichu pomocou nového liehového tampónu. Odklopte ružový bezpečnostný kryt smerom k injekčnej striekačke a bokom od ihly.</p> <p>Odstráňte priehľadný ochranný kryt ihly z pripravenej ihly, a to tak, že v jednej ruke podržíte injekčnú striekačku a druhou rukou opatrne rovno odtiahnete ochranný kryt.</p>	
<p>14. Podajte subkutánnu injekciu podľa miestnych postupov a správnej aseptickej techniky.</p>	
<p>15. Po aplikácii aktivujte ružový bezpečnostný kryt stlačením krytu dopredu pomocou tej istej ruky, pokiaľ nebudete počuť a/alebo cítiť kliknutie/zapadnutie.</p>	
<p>16. Okamžite zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu do schváleného kontajnera na ihly.</p>	

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. februára 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

máj 2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.