

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 µg romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen.

A romiplosztim előállítása *Escherichia coli*-ban (*E. coli*), rekombináns DNS-technológiával történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Nplate felnőtt, splenectomizált, krónikus immun (idiopátiás) trombocytopeniás purpurában (ITP) szenvedő betegek kezelésére javallt, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak.

Az Nplate alkalmazása második választandó kezelésként mérlegelhető olyan felnőtt, nem-splenectomizált betegeknél is, akiknél a műtét ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Az Nplate-et hetente egyszer, subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Kezdő adag

A romiplosztim kezdő adagja 1 µg/ttkg, az aktuális testtömeg alapján kiszámítva.

Az adag kiszámítása

Kezdő vagy következő, heti egyszeri adag:	Testtömeg* (kg) × adag (µg/kg) = Beteg egyéni adagja (µg)
Beadandó térfogat:	$\text{Adag (µg)} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = \text{Injekcióban beadandó mennyiség (ml)}$

Példa:	<p>75 kg testtömegű beteg esetében a kezdő adag 1 µg/ttkg romiplosztim. A beteg egyéni adagja = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ µg} = 75 \text{ µg}$ Az injekcióban beadandó Nplate oldat ennek megfelelő mennyisége = $75 \text{ µg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = 0,15 \text{ ml}$</p>
<p>*A romiplosztim adagjának kiszámításakor mindig a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell alkalmazni. Az adag későbbi módosításaira kizárólag a vérlemezkeszám változásai alapján kerülhet sor, 1 µg-os lépésekben (lásd az alábbi táblázatot).</p>	

Dózismódosítás

A dózis kiszámításához a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell figyelembe venni. A romiplosztim heti egyszeri dózisát addig kell növelni 1 µg/ttkg-os lépésekben, amíg a beteg el nem éri $a \geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot. A vérlemezkeszámot a stabil vérlemezkeszám eléréséig ($\geq 50 \times 10^9/l$ legalább 4 hétig dózismódosítás nélkül) hetente meg kell határozni. Ezt követően havonta kell a vérlemezkeszámot ellenőrizni. A maximális heti egyszeri 10 µg/ttkg-os adag nem léphető túl.

Az adag az alábbiak szerint módosítandó:

Vérlemezkeszám ($\times 10^9/l$)	Teendő
< 50	Növelni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 200 két egymást követő héten át	Csökkenteni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 400	További adag nem alkalmazható, továbbra is hetente ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Míután a vérlemezkeszám $200 \times 10^9/l$ alá csökkent, az adagolást újra kell kezdeni, 1 µg/ttkg-mal csökkentett heti egyszeri adaggal.

Ha az ajánlott adaggal végzett romiplosztim-kezelésre a beteg már nem reagál, vagy ha az elért vérlemezke-válasz nem marad fenn, meg kell keresni a kiváltó tényezőket (lásd 4.4 pont, a romiplosztim-kezelésre adott válasz megszűnése).

Az alkalmazás módja

A por feloldása után az Nplate oldatos injekciót subcutan kell alkalmazni. Előfordulhat, hogy a beadandó injekciós térfogat nagyon kicsi. 0,01 ml-es beosztású fecskendőket kell használni.

Az Nplate feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A kezelés leállítása

A romiplosztim-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám négyheti, maximális heti adagban (10 µg/ttkg) alkalmazott romiplosztim-kezelés mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.

A betegek klinikai állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie. A thrombocytopenia kiújulása valószínű a kezelés abbahagyását követően (lásd 4.4 pont).

Idős betegek (65 éves vagy annál idősebb)

A biztonságosság vagy a hatásosság terén összességében nem volt megfigyelhető különbség a 65 évesnél fiatalabb és a 65 éves vagy annál idősebb betegek között (lásd 5.1 pont). Bár ezen adatok

alapján nem szükséges az adagolási séma módosítása idősebb betegek esetén, tekintettel arra, hogy a klinikai vizsgálatokban mostanáig csak kisszámú idős beteg szerepelt, körültekintően kell eljárni.

Gyermekek és serdülők (18 év alatt)

Az Nplate alkalmazása nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. Erre a betegcsoportra nem adható adagolási javaslat.

Vese- és májkárosodás

Ezekben a betegcsoportokban nem végeztek formális klinikai vizsgálatokat, ezért az Nplate csak körültekintően alkalmazható ilyen betegek esetében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, bármely segédanyagával vagy az *E. coli*-ből származó fehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az alábbi különleges figyelmeztetések és óvintézkedések alapját vagy a ténylegesen megfigyelt hatások, vagy a trombopoetin- (TPO-) receptor-stimulánsok farmakológiai hatásmechanizmusán alapuló, a teljes gyógyszercsoportot jellemző lehetséges hatások képezik.

A thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés befejezése után

A romiplosztim-kezelés abbahagyása után valószínű a thrombocytopenia visszatérése. Amennyiben a romiplosztim-kezelést antikoagulánsokkal vagy thrombocytáaggregáció-gátló szerekkel történő kezelés mellett hagyják abba, a vérzés kockázata fokozott. A romiplosztim-kezelés abbahagyásakor előforduló vérzés elkerülése érdekében a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a vérlemezkyszám csökkenését, és kezelni kell azt. A romiplosztim-kezelés felfüggesztése esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő kezelési protokollok szerinti újratekintése. A további orvosi intézkedések magukban foglalhatják az antikoaguláns és/vagy thrombocytá-aggregáció-gátló szerek alkalmazásának abbahagyását, az antikoagulálás felfüggesztését és antidotum adását, illetve thrombocytapótlást.

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

A retikulin felszaporodása a csontvelőben feltehetőleg a TPO-receptor stimulációjának következménye, ami a csontvelői megakaryocyták számának emelkedéséhez és következményes citokin-felszabaduláshoz vezethet. A perifériás vérsejtek morfológiájának megváltozása a retikulin felszaporodására utal, ami csontvelőbiopsziával mutatható ki. Ezért a kóros sejt morfológiai eltérések ellenőrzése érdekében a perifériás vérkenet és a teljes vércép vizsgálata javasolt a romiplosztim-kezelés megkezdése előtt és annak teljes ideje alatt. A romiplosztimmal végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt retikulin felszaporodással kapcsolatos információkat lásd a 4.8 pontban.

Amennyiben a betegeknél a hatásosság csökkenése és kóros perifériás vérkenet figyelhető meg, a romiplosztim-kezelést fel kell függeszteni, és fizikális vizsgálatot kell végezni, valamint mérlegelhető a megfelelő festéssel retikulint kimutató csontvelőbiopszia elvégzése. Amennyiben rendelkezésre áll egy korábbi csontvelőbiopszia eredménye, azzal ezt az eredményt össze kell hasonlítani. Amennyiben kóros perifériás vérkenet mellett a kezelés továbbra is hatásos, akkor az orvosnak a megfelelő klinikai megítélés után kell döntenie, többek között fontolóra kell vennie a csontvelőbiopszia elvégzését, és újból értékelnie kell a romiplosztim-kezelésre vonatkozó előny-kockázat arányt és az ITP egyéb kezelési lehetőségeit.

Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

Ha a vérlemezkeszám a normál tartomány felett van, akkor ez a thromboticus/thromboemboliás szövődmények elméleti kockázatát jelenti. Klinikai vizsgálatok során a thromboticus/thromboemboliás szövődmények előfordulási gyakorisága hasonló volt a romiplosztimmal és a placebóval kezelt csoportban, és nem figyeltek meg összefüggést ezen események, valamint az emelkedett vérlemezkeszám között. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani (lásd 4.2 pont).

Fennálló rosszindulatú vérbépzőszervi betegségek vagy myelodysplasiás szindrómák (MDS) progressziója

A TPO-receptor-stimulánsok növekedési faktorok, amelyek a thrombopoeticus progenitor sejtek expanziójához, differenciálódásához és vérlemezke-termelődéshez vezetnek. A TPO-receptor elsősorban a myeloid sejt vonal sejtjeinek felszínén expresszálódik. A TPO-receptor-stimulánsok elméletileg fokozhatják a fennálló rosszindulatú hematológiai betegségeket, illetve a MDS progresszióját.

A romiplosztim klinikai vizsgálatok keretein kívül nem alkalmazható MDS miatt vagy ITP-n kívül más okból fennálló thrombocytopenia kezelésére. A romiplosztim előny/kockázat arányát MDS-ban és egyéb nem ITP-ben szenvedő betegcsoportokban nem határozták meg. Egy romiplosztimmal kezelt, myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek körében végzett egykarú, nyílt klinikai vizsgálatban beszámoltak a betegség akut myeloid leukaemiává (AML) történő progrediálásáról, ez azonban a MDS egyik lehetséges klinikai kimenetele, és a romiplosztim-kezeléssel való összefüggése nem tisztázott. Ezen kívül a vizsgálat során néhány esetben a blasztsejtek számának átmeneti emelkedését is észlelték. A blasztsejtek számának átmeneti emelkedése reverzibilisnek bizonyult a romiplosztim-kezelés felfüggesztése után. Ez a megfigyelés tehát nincs összhangban az akut myeloid leukaemiává történő progresszióval. A leukaemiás és a normál blasztsejtek elkülönítése nem lehetséges.

A romiplosztimra adott terápiás válasz megszűnése

A javasolt dózistartományban végzett romiplosztim-kezelésre adott terápiás válasz megszűnése, vagy a vérlemezke-válasz intenzitásának csökkenése esetén keresni kell a kiváltó tényezőket, beleértve az immunogenitást (lásd 4.8 pont), vagy a retikulín felszaporodását a csontvelőben (lásd fent).

A romiplosztim hatása a vörösvértestekre és a fehérvérsejtekre

Avörösvértest és a fehérvérsejt értékek változását (a vörösvértestek esetében csökkenést, a fehérvérsejtek esetében pedig növekedést) észleltek nem klinikai toxikológiai vizsgálatokban (patkányokban és majmokban), de ITP-ben szenvedő betegeknek nem. A romiplosztimmal kezelt betegek esetében fontolóra kell venni ezen értékek monitorozását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A romiplosztim és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között a plazma-fehérjékhez történő kötődés miatti, esetlegesen kialakuló interakciók nem ismeretesek.

Klinikai vizsgálatok során a romiplosztimmal kombinációban a következő ITP-elleni gyógyszereket alkalmazták: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, intravénás immunglobulin (IVIG) és anti-D immunglobulin. A romiplosztim egyéb ITP-elleni gyógyszeres kezeléssel történő kombinációja során a vérlemezkeszám ellenőrzése szükséges a javasolt vérlemezkeszám-határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

A kortikoszteroidok, a danazol és az azatioprin alkalmazása csökkenthető vagy leállítható a romiplosztimmal történő egyidejű alkalmazásuk esetén (lásd 5.1 pont). Az ITP-elleni egyéb gyógyszerek adagjának csökkentése vagy azok abbahagyása esetén ellenőrizni kell a

vérlemezkeszámot, a vérlemezkeszám ajánlott szint alá történő csökkenésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

A romiplosztimmal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, pl. patkányokban a gyógyszer átjutott a placentán és a foetalis vérlemezkeszám emelkedését okozta (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A romiplosztimot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A romiplosztim emberi anyatejbe történő kiválasztódásáról nincs adat, azonban valószínűleg kiválasztódik, és a szoptatott gyermekekre nézve a kockázat nem zárható ki.

A szoptatás folytatására vagy abbahagyására, ill. a romiplosztim-kezelés folytatására vagy abbahagyására vonatkozó döntés meghozatalakor figyelembe kell venni a szoptatásnak a gyermekekre, ill. a romiplosztim-kezelésnek az anyára gyakorolt előnyeit.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, azonban a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a klinikai vizsgálatokban néhány beteg enyhe, közepes fokú, átmeneti szédüléssel rohamokat tapasztalt, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 4 kontrollós és 5 nem kontrollós vizsgálatban résztvevő összes, romiplosztimot kapó felnőtt ITP-s beteg analízisének alapján, az összes nemkívánatos esemény teljes előfordulási gyakorisága a romiplosztimmal kezelt betegeknél 91,5% (248/271) volt. Ebben a vizsgálati populációban a romiplosztim-expozíció átlagos időtartama 50 hét volt.

Az alábbi táblázatban azok a nemkívánatos események kerültek felsorolásra, amelyeket a vizsgálok a készítménnyel összefüggőnek ítélték, és > 1% gyakorisággal fordultak elő (n = 271).

A gyakoriságok definíciója a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100, < 1/10$). Az egyes MedDRA szervrendszereken, ill. gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő előfordulási gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Csontvelő rendellenesség* Thrombocytopenia*
Pszichiátriai kórképek		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Paraesthesia Migrén
Érbetegségek és tünetek		Kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdőembólia*

MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger Hasmenés Hasi fájdalom Dyspepsia Székrekedés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés Ecchymosis Kiütés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom Izomfájdalom Végtagfájdalom Izomgörcsök Hátfájás Csontfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Véraláfutás az injekció helyén Fájdalom az injekció helyén Perifériás ödéma Influenzaszerű tünetek Fájdalom Gyengeség Pyrexia Hidegrázás Vérömleny az injekció helyén Duzzanat az injekció helyén
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Zúzódás
* Lásd 4.4 pont		

Ezen kívül az alább felsorolt eseményeket ítélték a romiplosztim-kezeléssel összefüggőnek.

Thrombocytosis

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-s beteg analízisének alapján, 3 thrombocytosis eseményt jelentettek, n = 271. A 3 beteg egyikénél sem jelentettek az emelkedett vérelemezke-számmal összefüggő klinikai szövődményt.

Thrombocytopenia a kezelés abbahagyása után

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-s beteg analízisének alapján, 4 esetben jelentettek thrombocytopeniát a kezelés abbahagyása után, n = 271 (lásd 4.4 pont).

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

Klinikai vizsgálatok során a 271 betegből 4 esetben kellett leállítani a romiplosztim-kezelést a csontvelőben retikulin felhalmozódása miatt. Hat további beteg esetében retikulin volt megfigyelhető csontvelőbiopszia során (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

A klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-ellenes antitesteket vizsgálták. Az ITP klinikai program során a 271 romiplosztimot kapó felnőtt ITP beteg közül egyetlen betegnél termelődtek a

romiplosztim hatását semlegesíteni képes antitestek, de ezek az antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val. Körülbelül 4 hónappal később a beteg vizsgálati eredményei negatívnak bizonyultak a romiplosztimot semlegesítő antitestekre nézve.

Mint minden terápiás fehérje esetében, fennáll az immunogenitás lehetősége. Ha feltételezhető a semlegesítő antitestek képződése, kapcsolatba kell lépni a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjével (lásd Betegtájékoztató 6. pont) az antitestek vizsgálatával kapcsolatban.

4.9 Túlادagolás

A korai klinikai vizsgálatokban a romiplosztim maximális adagja 30 µg/ttkg volt. Ezt később 10 µg/ttkg-ra csökkentették, mert ennél a szintnél magasabb adagok nem jártak további klinikai haszonnal.

Nem figyeltek meg nemkívánatos hatásokat patkányoknál 1000 µg/ttkg-os egyszeri adag alkalmazása mellett, illetve majmoknál 500 µg/ttkg romiplosztim ismételt adása esetén (az 1000 µg/ttkg-os dózis 100-szorosa, míg az 500 µg/ttkg-os dózis az 50-szerese a 10 µg/ttkg-os maximális klinikai adagnak).

Túlادagolás esetén a vérlemezkeszám a normál határérték fölé emelkedhet. Ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérséllenes szerek, ATC-kód: B02BX04

A romiplosztim egy Fc-peptid fúziós fehérje (úgynevezett peptibody), amely a vérlemezke-termelés fokozása érdekében a trombopoetin- (TPO-) receptoron (más néven cMpl) keresztül jelzéseket továbbít, és aktiválja az intracelluláris transzkripció útjait. A peptibody molekula egy emberi IgG1 immunglobulin Fc doménjéből áll, továbbá minden egyláncú alegységhez kovalensen kötődik a C-terminálison egy peptidlánc, amely két TPO-receptor-kötő domént tartalmaz.

A romiplosztim aminosav-sorrendje nem homológ az endogén TPO-éval. A preklinikai és a klinikai vizsgálatokban a romiplosztim-ellenes antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val.

Klinikai adatok

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 3 évig tartó folyamatos kezelés során értékelték. Klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-kezelés dóziszfüggő vérlemezkeszám-emelkedést eredményezett. A vérlemezkeszámra kifejtett maximális hatás eléréséhez szükséges idő körülbelül 10-14 nap, és ez független az adagtól. ITP-ben szenvedő betegeknél a romiplosztim egyszeri, subcutan alkalmazott, 1-10 µg/kg-os adagja után 2-3 héttel a vérlemezkeszám maximuma 1,3-14,9-szer nagyobb volt a kiindulási vérlemezkeszámnál, és a válasz változó mértékű volt a betegeknél. Azon ITP-ben szenvedő betegek vérlemezkeszáma, akik a romiplosztim 1-3 µg/kg-os heti adagját 6 héten át kapták, a legtöbb betegnél 50 és $450 \times 10^9/l$ közötti tartományban volt. Az ITP-s klinikai vizsgálatok során romiplosztimmal kezelt 271 betegből 55 (20%) volt 65 éves vagy idősebb, és 27 (10%) volt 75 éves vagy idősebb. A placebo-kontrollos vizsgálatokban a biztonságosság vagy a hatásosság terén általában nem volt különbség az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Pivotális placebo-kontrollos vizsgálatok eredményei

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát két placebo-kontrollos kettős-vak vizsgálatban értékelték, amelyekben olyan, ITP-ben szenvedő felnőttek vettek részt, akiknél a vizsgálatba való belépés előtt legalább egy kezelés befejeződött, és az ilyen ITP-ben szenvedő betegeket teljes mértékben reprezentálják.

Az S1-vizsgálatban (n=212) olyan betegeket vizsgáltak, akiknél nem történt splenectomia, és nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálták a korábbi kezeléseket. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest, a betegek ITP-diagnózisát körülbelül 2 évvel korábban állították fel. A vizsgálatba való belépést megelőzően a betegek 3 (medián érték, tartomány: 1-7) ITP-elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelése az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 90%-a), immunglobulinok (76%), rituximab (29%), citotoxikus kezelések (21%), danazol (11%) és azatioprin (5%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $19 \times 10^9/l$ volt.

Az S2 vizsgálat (n=105) splenectomián átesett és továbbra is thrombocytopeniában szenvedő betegeket értékelt. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest, a betegek ITP-diagnózisát körülbelül 8 évvel korábban állították fel. A splenectomián túl a vizsgálatba lépést megelőzően a betegek 6 (medián érték, tartomány: 3-10) ITP-elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelése az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 98%-a), immunglobulinok (97%), rituximab (71%), danazol (37%), citotoxikus kezelések (68%) és azatioprin (24%). A vizsgálatba lépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $14 \times 10^9/l$ volt.

Mindkét vizsgálat elrendezése hasonló volt. A (18 éves vagy annál idősebb) betegeket 2:1 arányban randomizálták 1 μg /ttkg kezdő adagú romiplosztimra vagy placebo-ra. A betegek hetente egyszer kaptak subcutan injekciót 24 héten át. Az adagokat a vérlemezkeszám fenntartásához ($50-200 \times 10^9/l$) igazították. A hatásosságot mindkét vizsgálatban azon betegek arányának növekedésével adták meg, akiknél tartós vérlemezke-választ lehetett elérni. Az átlagos heti adag mediánja splenectomizált betegek esetében 3 μg /ttkg, míg a nem-splenectomizált betegek esetében 2 μg /ttkg volt.

A romiplosztimmal kezelt betegek mindkét vizsgálatban jelentősen nagyobb arányban értek el tartós vérlemezke-választ a placebo-t kapó betegekhez képest. A vizsgálat első 4 hetét követően a romiplosztim $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot biztosított a betegek 50-70%-ában a placebo-kontrollos vizsgálatok 6-hónapos kezelési időtartama alatt. A placebo-csoportban a betegek 0-7%-a ért el vérlemezkeszám választ a 6 hónapos kezelés során. Az alábbiakban kerül bemutatásra a fő hatásossági végpontok összefoglalója.

A fő hatásossági végpontok eredményeinek összefoglalása a placebo-kontrollos vizsgálatokból

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiploszti m (n = 83)	Placebo (n = 42)
Tartós vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95%-os CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-érték	<0,0001		0,0013		<0,0001	
Összes vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95%-os CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-érték	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiploszti m (n = 83)	Placebo (n = 42)
Hetek átlagos száma, amikor vérlemezke-válasz mutatkozott^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-érték	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Mentő kezelést („rescue therapy”) igénylő betegek száma (%)^d	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95%-os CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-érték	0,001		0,0175		<0,0001	
Tartós vérlemezke-választ mutató, stabil dózissal kezelt betegek száma (%)^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95%-os CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-érték	0,0001		0,0046		<0,0001	

^a A definíció szerint tartós vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 18-25. vizsgálati hetek alatt 6 vagy több alkalommal, ha a vizsgálat időtartama alatt egyáltalán nem volt szükség mentő kezelésre.

^b Az összes vérlemezke-válasz tartós vagy átmeneti vérlemezke-választ jelent. A definíció szerint átmeneti vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt 4 vagy több alkalommal, de nem volt tartós vérlemezke-válasz. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^c A definíció szerint a vérlemezke-választ mutató hetek száma azon hetek száma, amelyeknél a vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^d A definíció szerint mentő kezelés („rescue therapy”) bármely olyan kezelés, amelyet a vérlemezkeszám emelésére alkalmaztak. A mentő kezelést igénylő betegek nem számítottak be a tartós vérlemezke-választ mutató betegek közé. A vizsgálat során megengedett mentő kezeléseket az alábbiak voltak: IVIG, vérlemezke-transzfúzió, anti-D immunglobulin és kortikoszteroidok.

^e A definíció szerint stabil dózis az a dózis, amely fenntartható volt $\pm 1 \mu g/ttkg$ -on belül a kezelés utolsó 8 hete alatt.

A megengedett egyidejűleg alkalmazott ITP-elleni gyógyszeres kezelések csökkenése

Mindkét placebo-kontrollos kettős-vak vizsgálatban az ITP-elleni gyógyszeres kezeléseket állandó dózisban már kapó betegek folytathatták ezeket a gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat során (kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin). Huszonegy nem-splenectomizált és 18 splenectomizált beteg kapott a vizsgálat alatt is alkalmazott ITP-elleni gyógyszeres kezelést (elsősorban kortikoszteroidot) a vizsgálat kezdetekor. Több mint 25%-kal lehetett csökkenteni az adagot vagy abba lehetett hagyni az egyidejű ITP-elleni gyógyszeres kezeléseket a kezelés időtartamának végére a romiplosztimmal kezelt összes splenectomizált betegnél (100%), szemben a placebóval kezelt betegekénél tapasztalt 17%-kal. A romiplosztimmal kezelt nem-splenectomizált betegek 73%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 50%-ánál lehetett több mint 25%-kal csökkenteni az adagot vagy abbahagyni az egyidejű ITP-elleni gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat végére (lásd 4.5 pont).

Vérzéses események

A teljes ITP klinikai program során fordított arány volt megfigyelhető a vérzéses események és a vérlemezkeszám között. Minden klinikailag jelentős (≥ 3 . fokú) vérzéses esemény $30 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Minden 2. fokú vagy annál nagyobb vérzéses esemény $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a vérzéses események összes incidenciájában az Nplate-tel, ill. a placebóval kezelt betegek között.

A két placebo-kontrollos vizsgálatban 9 betegnél jelentkezett súlyosnak tekintett vérzéses esemény (5 [6,0%] romiplosztimmal kezelt, és 4 [9,8%] placebóval kezelt betegnél; esély arány [romiplosztim/placebo] = 0,59; 95%-os CI = 0,15, 2,31). 2. fokú vagy annál nagyobb mértékű vérzéses esemény a romiplosztimmal kezelt betegek 15%-ánál és a placebót kapó betegek 34%-ánál jelentkezett (esély arány [romiplosztim/placebo] = 0,35; 95%-os CI = 0,14, 0,85).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A romiplosztim farmakokinetikája célmediált mechanizmust foglal magában, amelyet feltehetőleg a vérlemezkéken és a thrombopoieticus sejtvonalhoz tartozó egyéb sejteken (pl. megakaryocytákon) található TPO-receptorok közvetítenek.

Felszívódás

3-15 $\mu g/ttkg$ romiplosztim subcutan alkalmazását követően a maximális romiplosztim szérumszint az ITP-ben szenvedő betegeknél 7-50 óra (medián 14 óra) elteltével állt be. A szérumkoncentrációk eltérőek voltak az egyes betegeknél, és nem mutattak összefüggést a beadott dózissal. A romiplosztim szérumszintje fordított arányosságot mutat a vérlemezkeszámmal.

Eloszlás

A romiplosztim megoszlási térfogata a romiplosztim intravénás alkalmazását követően nem lineárisan csökken a 0,3 $\mu g/ttkg$ intravénás adag után mért 122 ml/kg-ról 78,8 ml/kg-ra az 1,0 $\mu g/ttkg$ adag esetében, és 48,2 ml/kg-ra a 10 $\mu g/ttkg$ adag esetében egészséges vizsgálati alanyoknál. Ez a nem lineáris megoszlási térfogat-csökkenés összhangban van a romiplosztim (megakaryocytá és vérlemezke által) cél mediálta kötődésével, amely a nagyobb alkalmazott adagoknál telített lehet.

Elimináció

A romiplosztim eliminációs felezési ideje ITP-ben szenvedő betegek esetén 1-34 nap között változott (medián 3,5 nap). A szérum romiplosztim eliminációja részben függ a vérlemezkéken található TPO-receptoroktól. Ennek eredményeként adott adag esetén a magas vérlemezkeszámmal rendelkező betegeknél ehhez alacsony szérumkoncentráció kapcsolódik és fordítva. Egy másik ITP klinikai vizsgálatban nem volt megfigyelhető felhalmozódás a szérumkoncentrációkban 6, hetente egyszer beadott romiplosztim adag (3 $\mu g/ttkg$) alkalmazása után.

Különleges betegcsoportok

A romiplosztim farmakokinetikai tulajdonságait vese- és májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. A romiplosztim farmakokinetikáját az életkor, a testtömeg és a nem látszólag nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A romiplosztim többszörös dózist alkalmazó toxikológiai vizsgálatokat végeztek patkányokkal 4 hétig és majmokkal legfeljebb 6 hónapig. Általánosságban, a vizsgálatok során megfigyelt hatások a romiplosztim thrombopoieticus hatásával voltak összefüggésben, és a vizsgálat időtartamától függetlenül hasonlóak voltak. Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók szintén a romiplosztim

beadásával voltak kapcsolatban. Myelofibrosis volt megfigyelhető a patkányok csontvelőjében minden vizsgált dózisszinten. Ezekben a vizsgálatokban a myelofibrosis azonban már nem volt megfigyelhető az állatokban a kezelést követő 4-hetes felépülési időtartam után, ami jelzi az állapot reverzibilis voltát.

Az 1 hónapos, patkányokon és majmokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a vörösvértest-szám, a haematokrit és a hemoglobin-szintek enyhe csökkenését észlelték. Szintén észleltek a leukocyta-termelésre kifejtett serkentő hatást, mivel a perifériás neutrophil-, lymphocyta-, monocyta- és eosinophil-szám egyaránt enyhén emelkedett. A hosszabb időtartamú, krónikus, majmokon végzett vizsgálatban nem észleltek az erythroid és a leukocyta vonalakra kifejtett hatást, amikor a romiplosztimot 6 hónapig adagolták, és a romiplosztim adagját heti háromszoriról heti egyszerre csökkentették. Ezen kívül, a 3. fázisú pivotális vizsgálatokban a romiplosztim a placebóval kezelt betegekhez képest nem gyakorolt hatást a vörösvértest- és a fehérvérsejt-vonalakra.

A neutralizáló antitestek képződése miatt a romiplosztim farmakodinámiai hatásai hosszú idejű alkalmazás esetén patkányoknál gyakran csökkent mértékűek voltak. A toxikokinetikai vizsgálatok nem mutattak kölcsönhatást az antitestek és a mért koncentrációk között. Bár az állatkísérletek során magas dózisokat vizsgáltak, azonban a biztonságossági határok megbízható becslése nem lehetséges, mivel a laboratóriumi állatok és az emberek érzékenysége eltér a romiplosztim farmakodinámiai hatása és a semlegesítő antitestek hatása tekintetében.

Karcinogenitás: A romiplosztim karcinogén potenciálját nem vizsgálták. Ezért a romiplosztim lehetséges karcinogenitásának kockázata emberekben nem ismert.

Reproduktív toxicitás: Minden fejlődésre vonatkozó vizsgálatban képződtek semlegesítő antitestek, amelyek gátolhatták a romiplosztim hatásait. Egerekkel és patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban az anyai testtömeg csökkenése csak egereknél volt kimutatható. Egereknél bizonyítható volt a beágyazódást követő veszteség növekedése. Egy patkányokkal végzett prenatalis és postnatalis fejlődési vizsgálat során a vemhesség időtartamának hosszabbodását és a kölykök perinatalis mortalitási incidenciájának enyhe növekedését észlelték. Ismert, hogy a romiplosztim patkányokban átjut a placentán, átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba, és stimulálhatja a magzati vérlemezke-termelést. A romiplosztimnak nem volt megfigyelhető hatása a patkányok termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Szacharóz
L-hisztidin
Sósav (a pH beállításához)
Poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt gyógyszereket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Feloldás után: Használatra kész formában kémiaiilag és fizikailag bizonyítottan stabil marad 24 órán keresztül 25°C-on, valamint 24 órán keresztül 2°C – 8°C-on, fénytől védve és az eredeti injekciós üvegben tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és ez az idő 25°C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) a 24 órát, fénytől védett körülmények között.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es (I. típusú üvegből készült, átlátszó) injekciós üveg dugóval (klorobutil gumi), zárral (alumínium) és lepattintható műanyag (polipropilén) kupakkal lezárva.

Kartondoboz csomagolás: 1 db, 250 µg romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Nplate steril, de nem tartósított készítmény és egyszeri felhasználásra készült. Az Nplate-et a helyes aszeptikus gyakorlatnak megfelelően kell feloldani.

Az Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 0,72 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,5 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen.

Nem szabad nátrium-klorid oldatot vagy bakteriosztatikus vizet használni a gyógyszer feloldásához.

Az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe kell fecskendezni. Az üveg tartalmának óvatos forgatása és megfordítása megengedett a feloldás során. **Az injekciós üveg tartalmát nem szabad felrázni, vagy erőteljesen felkavarni.** Az Nplate feloldása általában 2 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és az Nplate-et nem szabad beadni, ha részecskéket tartalmaz és/vagy elszíneződött.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 µg romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1,0 ml beadható térfogata 500 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen.

A romiplosztim előállítása *Escherichia coli*-ban (*E. coli*), rekombináns DNS-technológiával történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Nplate felnőtt, splenectomizált, krónikus immun (idiopátiás) trombocytopeniás purpurában (ITP) szenvedő betegek kezelésére javallt, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak.

Az Nplate alkalmazása második választandó kezelésként mérlegelhető olyan felnőtt, nem-splenectomizált betegeknél is, akiknél a műtét ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Az Nplate-et hetente egyszer, subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Kezdő adag

A romiplosztim kezdő adagja 1 µg/ttkg, az aktuális testtömeg alapján kiszámítva.

Az adag kiszámítása

Kezdő vagy következő, heti egyszeri adag:	Testtömeg* (kg) × adag (µg/kg) = Beteg egyéni adagja (µg)
Beadandó térfogat:	$\text{Adag (µg)} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = \text{Injekcióban beadandó mennyiség (ml)}$

Példa:	<p>75 kg testtömegű beteg esetében a kezdő adag 1 µg/ttkg romiplosztim. A beteg egyéni adagja = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ µg} = 75 \text{ µg}$ Az injekcióban beadandó Nplate oldat ennek megfelelő mennyisége = $75 \text{ µg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = 0,15 \text{ ml}$</p>
<p>*A romiplosztim adagjának kiszámításakor mindig a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell alkalmazni. Az adag későbbi módosításaira kizárólag a vérlemezkeszám változásai alapján kerülhet sor, 1 µg-os lépésekben (lásd az alábbi táblázatot).</p>	

Dózismódosítás

A dózis kiszámításához a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell figyelembe venni. A romiplosztim heti egyszeri dózisát addig kell növelni 1 µg/ttkg-os lépésekben, amíg a beteg el nem éri $a \geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot. A vérlemezkeszámot a stabil vérlemezkeszám eléréséig ($\geq 50 \times 10^9/l$ legalább 4 hétig dózismódosítás nélkül) hetente meg kell határozni. Ezt követően havonta kell a vérlemezkeszámot ellenőrizni. A maximális heti egyszeri 10 µg/ttkg-os adag nem léphető túl.

Az adag az alábbiak szerint módosítandó:

Vérlemezkeszám ($\times 10^9/l$)	Teendő
< 50	Növelni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 200 két egymást követő héten át	Csökkenteni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 400	További adag nem alkalmazható, továbbra is hetente ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Műtán a vérlemezkeszám $200 \times 10^9/l$ alá csökkent, az adagolást újra kell kezdeni, 1 µg/ttkg-mal csökkentett heti egyszeri adaggal.

Ha az ajánlott adaggal végzett romiplosztim-kezelésre a beteg már nem reagál, vagy ha az elért vérlemezke-válasz nem marad fenn, meg kell keresni a kiváltó tényezőket (lásd 4.4 pont, a romiplosztim-kezelésre adott válasz megszűnése).

Az alkalmazás módja

A por feloldása után az Nplate oldatos injekciót subcutan kell alkalmazni. Előfordulhat, hogy a beadandó injekciós térfogat nagyon kicsi. 0,01 ml-es beosztású fecskendőket kell használni.

Az Nplate feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A kezelés leállítása

A romiplosztim-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám négyheti, maximális heti adagban (10 µg/ttkg) alkalmazott romiplosztim-kezelés mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.

A betegek klinikai állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie. A thrombocytopenia kiújulása valószínű a kezelés abbahagyását követően (lásd 4.4 pont).

Idős betegek (65 éves vagy annál idősebb)

A biztonságosság vagy a hatásosság terén összességében nem volt megfigyelhető különbség a 65 évesnél fiatalabb és a 65 éves vagy annál idősebb betegek között (lásd 5.1 pont). Bár ezen adatok

alapján nem szükséges az adagolási séma módosítása idősebb betegek esetén, tekintettel arra, hogy a klinikai vizsgálatokban mostanáig csak kisszámú idős beteg szerepelt, körültekintően kell eljárni.

Gyermekek és serdülők (18 év alatt)

Az Nplate alkalmazása nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. Erre a betegcsoportra nem adható adagolási javaslat.

Vese- és májkárosodás

Ezekben a betegcsoportokban nem végeztek formális klinikai vizsgálatokat, ezért az Nplate csak körültekintően alkalmazható ilyen betegek esetében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, bármely segédanyagával vagy az *E. coli*-ből származó fehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az alábbi különleges figyelmeztetések és óvintézkedések alapját vagy a ténylegesen megfigyelt hatások, vagy a trombopoetin- (TPO-) receptor-stimulánsok farmakológiai hatásmechanizmusán alapuló, a teljes gyógyszercsoportot jellemző lehetséges hatások képezik.

A thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés befejezése után

A romiplosztim-kezelés abbahagyása után valószínű a thrombocytopenia visszatérése. Amennyiben a romiplosztim-kezelést antikoagulánsokkal vagy thrombocytáaggregáció-gátló szerekkel történő kezelés mellett hagyják abba, a vérzés kockázata fokozott. A romiplosztim-kezelés abbahagyásakor előforduló vérzés elkerülése érdekében a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a vérlemezkyszám csökkenését, és kezelni kell azt. A romiplosztim-kezelés felfüggesztése esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő kezelési protokollok szerinti újratekintése. A további orvosi intézkedések magukban foglalhatják az antikoaguláns és/vagy thrombocytá-aggregáció-gátló szerek alkalmazásának abbahagyását, az antikoagulálás felfüggesztését és antidotum adását, illetve thrombocytapótlást.

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

A retikulin felszaporodása a csontvelőben feltehetőleg a TPO-receptor stimulációjának következménye, ami a csontvelői megakaryocyták számának emelkedéséhez és következményes citokin-felszabaduláshoz vezethet. A perifériás vérsejtek morfológiájának megváltozása a retikulin felszaporodására utal, ami csontvelőbiopsziával mutatható ki. Ezért a kóros sejt morfológiai eltérések ellenőrzése érdekében a perifériás vérkenet és a teljes vérkép vizsgálata javasolt a romiplosztim-kezelés megkezdése előtt és annak teljes ideje alatt. A romiplosztimmal végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt retikulin felszaporodással kapcsolatos információkat lásd a 4.8 pontban.

Amennyiben a betegeknél a hatásosság csökkenése és kóros perifériás vérkenet figyelhető meg, a romiplosztim-kezelést fel kell függeszteni, és fizikális vizsgálatot kell végezni, valamint mérlegelhető a megfelelő festéssel retikulint kimutató csontvelőbiopszia elvégzése. Amennyiben rendelkezésre áll egy korábbi csontvelőbiopszia eredménye, azzal ezt az eredményt össze kell hasonlítani. Amennyiben kóros perifériás vérkenet mellett a kezelés továbbra is hatásos, akkor az orvosnak a megfelelő klinikai megítélés után kell döntenie, többek között fontolóra kell vennie a csontvelőbiopszia elvégzését, és újból értékelnie kell a romiplosztim-kezelésre vonatkozó előny-kockázat arányt és az ITP egyéb kezelési lehetőségeit.

Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

Ha a vérlemezkeszám a normál tartomány felett van, akkor ez a thromboticus/thromboemboliás szövődmények elméleti kockázatát jelenti. Klinikai vizsgálatok során a thromboticus/thromboemboliás szövődmények előfordulási gyakorisága hasonló volt a romiplosztimmal és a placebóval kezelt csoportban, és nem figyeltek meg összefüggést ezen események, valamint az emelkedett vérlemezkeszám között. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani (lásd 4.2 pont).

Fennálló rosszindulatú vérbetegségek vagy myelodysplasiás szindrómák (MDS) progressziója

A TPO-receptor-stimulánsok növekedési faktorok, amelyek a thrombopoieticus progenitor sejtek expanziójához, differenciálódásához és vérlemezke-termeléshez vezetnek. A TPO-receptor elsősorban a myeloid sejt vonal sejtjeinek felszínén expresszálódik. A TPO-receptor-stimulánsok elméletileg fokozhatják a fennálló rosszindulatú hematológiai betegségeket, illetve a MDS progresszióját.

A romiplosztim klinikai vizsgálatok keretein kívül nem alkalmazható MDS miatt vagy ITP-n kívül más okból fennálló thrombocytopenia kezelésére. A romiplosztim előny/kockázat arányát MDS-ban és egyéb nem ITP-ben szenvedő betegcsoportokban nem határozták meg. Egy romiplosztimmal kezelt, myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek körében végzett egykarú, nyílt klinikai vizsgálatban beszámoltak a betegség akut myeloid leukaemiává (AML) történő progressziójáról, ez azonban a MDS egyik lehetséges klinikai kimenetele, és a romiplosztim-kezeléssel való összefüggése nem tisztázott. Ezen kívül a vizsgálat során néhány esetben a blasztsejtek számának átmeneti emelkedését is észlelték. A blasztsejtek számának átmeneti emelkedése reverzibilisnek bizonyult a romiplosztim-kezelés felfüggesztése után. Ez a megfigyelés tehát nincs összhangban az akut myeloid leukaemiává történő progresszióval. A leukaemiás és a normál blasztsejtek elkülönítése nem lehetséges.

A romiplosztimra adott terápiás válasz megszűnése

A javasolt dózistartományban végzett romiplosztim-kezelésre adott terápiás válasz megszűnése, vagy a vérlemezke-válasz intenzitásának csökkenése esetén keresni kell a kiváltó tényezőket, beleértve az immunogenitást (lásd 4.8 pont), vagy a retikulin felszaporodását a csontvelőben (lásd fent).

A romiplosztim hatása a vörösvértestekre és a fehérvérsejtekre

Avörösvértest és a fehérvérsejt értékek változását (a vörösvértestek esetében csökkenést, a fehérvérsejtek esetében pedig növekedést) észleltek nem klinikai toxikológiai vizsgálatokban (patkányokban és majmokban), de ITP-ben szenvedő betegeknek nem. A romiplosztimmal kezelt betegek esetében fontolóra kell venni ezen értékek monitorozását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A romiplosztim és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között a plazma-fehérjékhez történő kötődés miatti, esetlegesen kialakuló interakciók nem ismeretesek.

Klinikai vizsgálatok során a romiplosztimmal kombinációban a következő ITP-elleni gyógyszereket alkalmazták: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, intravénás immunglobulin (IVIG) és anti-D immunglobulin. A romiplosztim egyéb ITP-elleni gyógyszeres kezeléssel történő kombinációja során a vérlemezkeszám ellenőrzése szükséges a javasolt vérlemezkeszám-határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

A kortikoszteroidok, a danazol és az azatioprin alkalmazása csökkenthető vagy leállítható a romiplosztimmal történő egyidejű alkalmazásuk esetén (lásd 5.1 pont). Az ITP-elleni egyéb gyógyszerek adagjának csökkentése vagy azok abbahagyása esetén ellenőrizni kell a

vérlemezkeszámot, a vérlemezkeszám ajánlott szint alá történő csökkenésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

A romiplosztimmal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, pl. patkányokban a gyógyszer átjutott a placentán és a foetalis vérlemezkeszám emelkedését okozta (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A romiplosztimot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A romiplosztim emberi anyatejbe történő kiválasztódásáról nincs adat, azonban valószínűleg kiválasztódik, és a szoptatott gyermekekre nézve a kockázat nem zárható ki.

A szoptatás folytatására vagy abbahagyására, ill. a romiplosztim-kezelés folytatására vagy abbahagyására vonatkozó döntés meghozatalakor figyelembe kell venni a szoptatásnak a gyermekekre, ill. a romiplosztim-kezelésnek az anyára gyakorolt előnyeit.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, azonban a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a klinikai vizsgálatokban néhány beteg enyhe, közepes fokú, átmeneti szédüléssel rohamokat tapasztalt, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 4 kontrollós és 5 nem kontrollós vizsgálatban résztvevő összes, romiplosztimot kapó felnőtt ITP-s beteg analízisének alapján, az összes nemkívánatos esemény teljes előfordulási gyakorisága a romiplosztimmal kezelt betegeknél 91,5% (248/271) volt. Ebben a vizsgálati populációban a romiplosztim-expozíció átlagos időtartama 50 hét volt.

Az alábbi táblázatban azok a nemkívánatos események kerültek felsorolásra, amelyeket a vizsgálok a készítménnyel összefüggőnek ítélték, és > 1% gyakorisággal fordultak elő (n = 271).

A gyakoriságok definíciója a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100, < 1/10$). Az egyes MedDRA szervrendszereken, ill. gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő előfordulási gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Csontvelő rendellenesség* Thrombocytopenia*
Pszichiátriai kórképek		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Paraesthesia Migrén
Érbetegségek és tünetek		Kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdőembólia*

MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger Hasmenés Hasi fájdalom Dyspepsia Székrekedés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés Ecchymosis Kiütés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom Izomfájdalom Végtagfájdalom Izomgörcsök Hátfájás Csontfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Véraláfutás az injekció helyén Fájdalom az injekció helyén Perifériás ödéma Influenzaszerű tünetek Fájdalom Gyengeség Pyrexia Hidegrázás Vérömleny az injekció helyén Duzzanat az injekció helyén
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Zúzódás
* Lásd 4.4 pont		

Ezen kívül az alább felsorolt eseményeket ítélték a romiplosztim-kezeléssel összefüggőnek.

Thrombocytosis

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-s beteg analízisének alapján, 3 thrombocytosis eseményt jelentettek, n = 271. A 3 beteg egyikénél sem jelentettek az emelkedett vérelemezke-számmal összefüggő klinikai szövődményt.

Thrombocytopenia a kezelés abbahagyása után

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-s beteg analízisének alapján, 4 esetben jelentettek thrombocytopeniát a kezelés abbahagyása után, n = 271 (lásd 4.4 pont).

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

Klinikai vizsgálatok során a 271 betegből 4 esetben kellett leállítani a romiplosztim-kezelést a csontvelőben retikulin felhalmozódása miatt. Hat további beteg esetében retikulin volt megfigyelhető csontvelőbiopszia során (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

A klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-ellenes antitesteket vizsgálták. Az ITP klinikai program során a 271 romiplosztimot kapó felnőtt ITP beteg közül egyetlen betegnél termelődtek a

romiplosztim hatását semlegesíteni képes antitestek, de ezek az antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val. Körülbelül 4 hónappal később a beteg vizsgálati eredményei negatívnak bizonyultak a romiplosztimot semlegesítő antitestekre nézve.

Mint minden terápiás fehérje esetében, fennáll az immunogenitás lehetősége. Ha feltételezhető a semlegesítő antitestek képződése, kapcsolatba kell lépni a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjével (lásd Betegtájékoztató 6. pont) az antitestek vizsgálatával kapcsolatban.

4.9 Túlادagolás

A korai klinikai vizsgálatokban a romiplosztim maximális adagja 30 µg/ttkg volt. Ezt később 10 µg/ttkg-ra csökkentették, mert ennél a szintnél magasabb adagok nem jártak további klinikai haszonnal.

Nem figyeltek meg nemkívánatos hatásokat patkányoknál 1000 µg/ttkg-os egyszeri adag alkalmazása mellett, illetve majmoknál 500 µg/ttkg romiplosztim ismételt adása esetén (az 1000 µg/ttkg-os dózis 100-szorosa, míg az 500 µg/ttkg-os dózis az 50-szerese a 10 µg/ttkg-os maximális klinikai adagnak).

Túlادagolás esetén a vérlemezkeszám a normál határérték fölé emelkedhet. Ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek, ATC-kód: B02BX04

A romiplosztim egy Fc-peptid fúziós fehérje (úgynevezett peptibody), amely a vérlemezke-termelés fokozása érdekében a trombopoetin- (TPO-) receptoron (más néven cMpl) keresztül jelzéseket továbbít, és aktiválja az intracelluláris transzkripció útjait. A peptibody molekula egy emberi IgG1 immunglobulin Fc doménjéből áll, továbbá minden egyláncú alegységhez kovalensen kötődik a C-terminálison egy peptidlánc, amely két TPO-receptor-kötő domént tartalmaz.

A romiplosztim aminosav-sorrendje nem homológ az endogén TPO-éval. A preklinikai és a klinikai vizsgálatokban a romiplosztim-ellenes antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val.

Klinikai adatok

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 3 évig tartó folyamatos kezelés során értékelték. Klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-kezelés dóziszfüggő vérlemezkeszám-emelkedést eredményezett. A vérlemezkeszámra kifejtett maximális hatás eléréséhez szükséges idő körülbelül 10-14 nap, és ez független az adagtól. ITP-ben szenvedő betegeknél a romiplosztim egyszeri, subcutan alkalmazott, 1-10 µg/kg-os adagja után 2-3 héttel a vérlemezkeszám maximuma 1,3-14,9-szer nagyobb volt a kiindulási vérlemezkeszámnál, és a válasz változó mértékű volt a betegeknél. Azon ITP-ben szenvedő betegek vérlemezkeszáma, akik a romiplosztim 1-3 µg/kg-os heti adagját 6 héten át kapták, a legtöbb betegnél 50 és $450 \times 10^9/l$ közötti tartományban volt. Az ITP-s klinikai vizsgálatok során romiplosztimmal kezelt 271 betegből 55 (20%) volt 65 éves vagy idősebb, és 27 (10%) volt 75 éves vagy idősebb. A placebo-kontrollos vizsgálatokban a biztonságosság vagy a hatásosság terén általában nem volt különbség az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Pivotális placebo-kontrollos vizsgálatok eredményei

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát két placebo-kontrollos kettős-vak vizsgálatban értékelték, amelyekben olyan, ITP-ben szenvedő felnőttek vettek részt, akiknél a vizsgálatba való belépés előtt legalább egy kezelés befejeződött, és az ilyen ITP-ben szenvedő betegeket teljes mértékben reprezentálják.

Az S1-vizsgálatban (n=212) olyan betegeket vizsgáltak, akiknél nem történt splenectomia, és nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálták a korábbi kezeléseket. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest, a betegek ITP-diagnózisát körülbelül 2 évvel korábban állították fel. A vizsgálatba való belépést megelőzően a betegek 3 (medián érték, tartomány: 1-7) ITP-elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelések az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 90%-a), immunglobulinok (76%), rituximab (29%), citotoxikus kezelések (21%), danazol (11%) és azatioprin (5%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $19 \times 10^9/l$ volt.

Az S2 vizsgálat (n=105) splenectomián átesett és továbbra is thrombocytopeniában szenvedő betegeket értékelt. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest, a betegek ITP-diagnózisát körülbelül 8 évvel korábban állították fel. A splenectomián túl a vizsgálatba lépést megelőzően a betegek 6 (medián érték, tartomány: 3-10) ITP-elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelések az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 98%-a), immunglobulinok (97%), rituximab (71%), danazol (37%), citotoxikus kezelések (68%) és azatioprin (24%). A vizsgálatba lépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $14 \times 10^9/l$ volt.

Mindkét vizsgálat elrendezése hasonló volt. A (18 éves vagy annál idősebb) betegeket 2:1 arányban randomizálták 1 μg /ttkg kezdő adagú romiplosztimra vagy placebo-ra. A betegek hetente egyszer kaptak subcutan injekciót 24 héten át. Az adagokat a vérlemezkeszám fenntartásához ($50-200 \times 10^9/l$) igazították. A hatásosságot mindkét vizsgálatban azon betegek arányának növekedésével adták meg, akiknél tartós vérlemezke-választ lehetett elérni. Az átlagos heti adag mediánja splenectomizált betegek esetében 3 μg /ttkg, míg a nem-splenectomizált betegek esetében 2 μg /ttkg volt.

A romiplosztimmal kezelt betegek mindkét vizsgálatban jelentősen nagyobb arányban értek el tartós vérlemezke-választ a placebo-t kapó betegekhez képest. A vizsgálat első 4 hetét követően a romiplosztim $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot biztosított a betegek 50-70%-ában a placebo-kontrollos vizsgálatok 6-hónapos kezelési időtartama alatt. A placebo-csoportban a betegek 0-7%-a ért el vérlemezkeszám választ a 6 hónapos kezelés során. Az alábbiakban kerül bemutatásra a fő hatásossági végpontok összefoglalója.

A fő hatásossági végpontok eredményeinek összefoglalása a placebo-kontrollos vizsgálatokból

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiploszti m (n = 83)	Placebo (n = 42)
Tartós vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95%-os CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-érték	<0,0001		0,0013		<0,0001	
Összes vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95%-os CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-érték	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiploszti m (n = 83)	Placebo (n = 42)
Hetek átlagos száma, amikor vérlemezke-válasz mutatkozott^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-érték	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Mentő kezelést („rescue therapy”) igénylő betegek száma (%)^d	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95%-os CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-érték	0,001		0,0175		<0,0001	
Tartós vérlemezke-választ mutató, stabil dózissal kezelt betegek száma (%)^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95%-os CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-érték	0,0001		0,0046		<0,0001	

^a A definíció szerint tartós vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 18-25. vizsgálati hetek alatt 6 vagy több alkalommal, ha a vizsgálat időtartama alatt egyáltalán nem volt szükség mentő kezelésre.

^b Az összes vérlemezke-válasz tartós vagy átmeneti vérlemezke-választ jelent. A definíció szerint átmeneti vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt 4 vagy több alkalommal, de nem volt tartós vérlemezke-válasz. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^c A definíció szerint a vérlemezke-választ mutató hetek száma azon hetek száma, amelyeknél a vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^d A definíció szerint mentő kezelés („rescue therapy”) bármely olyan kezelés, amelyet a vérlemezkeszám emelésére alkalmaztak. A mentő kezelést igénylő betegek nem számítottak be a tartós vérlemezke-választ mutató betegek közé. A vizsgálat során megengedett mentő kezeléseket az alábbiak voltak: IVIG, vérlemezke-transzfúzió, anti-D immunglobulin és kortikoszteroidok.

^e A definíció szerint stabil dózis az a dózis, amely fenntartható volt $\pm 1 \mu g/ttkg$ -on belül a kezelés utolsó 8 hete alatt.

A megengedett egyidejűleg alkalmazott ITP-elleni gyógyszeres kezelések csökkenése

Mindkét placebo-kontrollos kettős-vak vizsgálatban az ITP-elleni gyógyszeres kezeléseket állandó dózisban már kapó betegek folytathatták ezeket a gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat során (kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin). Huszonegy nem-splenectomizált és 18 splenectomizált beteg kapott a vizsgálat alatt is alkalmazott ITP-elleni gyógyszeres kezelést (elsősorban kortikoszteroidot) a vizsgálat kezdetekor. Több mint 25%-kal lehetett csökkenteni az adagot vagy abba lehetett hagyni az egyidejű ITP-elleni gyógyszeres kezeléseket a kezelés időtartamának végére a romiplosztimmal kezelt összes splenectomizált betegnél (100%), szemben a placebóval kezelt betegekénél tapasztalt 17%-kal. A romiplosztimmal kezelt nem-splenectomizált betegek 73%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 50%-ánál lehetett több mint 25%-kal csökkenteni az adagot vagy abbahagyni az egyidejű ITP-elleni gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat végére (lásd 4.5 pont).

Vérzéses események

A teljes ITP klinikai program során fordított arány volt megfigyelhető a vérzéses események és a vérlemezkeszám között. Minden klinikailag jelentős (≥ 3 . fokú) vérzéses esemény $30 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Minden 2. fokú vagy annál nagyobb vérzéses esemény $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a vérzéses események összes incidenciájában az Nplate-tel, ill. a placebóval kezelt betegek között.

A két placebo-kontrollos vizsgálatban 9 betegnél jelentkezett súlyosnak tekintett vérzéses esemény (5 [6,0%] romiplosztimmal kezelt, és 4 [9,8%] placebóval kezelt betegnél; esély arány [romiplosztim/placebo] = 0,59; 95%-os CI = 0,15, 2,31). 2. fokú vagy annál nagyobb mértékű vérzéses esemény a romiplosztimmal kezelt betegek 15%-ánál és a placebót kapó betegek 34%-ánál jelentkezett (esély arány [romiplosztim/placebo] = 0,35; 95%-os CI = 0,14, 0,85).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A romiplosztim farmakokinetikája célmediált mechanizmust foglal magában, amelyet feltehetőleg a vérlemezkéken és a thrombopoieticus sejtvonalhoz tartozó egyéb sejteken (pl. megakaryocytákon) található TPO-receptorok közvetítenek.

Felszívódás

3-15 $\mu g/ttkg$ romiplosztim subcutan alkalmazását követően a maximális romiplosztim szérumszint az ITP-ben szenvedő betegeknél 7-50 óra (medián 14 óra) elteltével állt be. A szérumkoncentrációk eltérőek voltak az egyes betegeknél, és nem mutattak összefüggést a beadott dózissal. A romiplosztim szérumszintje fordított arányosságot mutat a vérlemezkeszámmal.

Eloszlás

A romiplosztim megoszlási térfogata a romiplosztim intravénás alkalmazását követően nem lineárisan csökken a 0,3 $\mu g/ttkg$ intravénás adag után mért 122 ml/kg-ról 78,8 ml/kg-ra az 1,0 $\mu g/ttkg$ adag esetében, és 48,2 ml/kg-ra a 10 $\mu g/ttkg$ adag esetében egészséges vizsgálati alanyoknál. Ez a nem lineáris megoszlási térfogat-csökkenés összhangban van a romiplosztim (megakaryocyta és vérlemezke által) cél mediálta kötődésével, amely a nagyobb alkalmazott adagoknál telített lehet.

Elimináció

A romiplosztim eliminációs felezési ideje ITP-ben szenvedő betegek esetén 1-34 nap között változott (medián 3,5 nap). A szérum romiplosztim eliminációja részben függ a vérlemezkéken található TPO-receptoroktól. Ennek eredményeként adott adag esetén a magas vérlemezkeszámmal rendelkező betegeknél ehhez alacsony szérumkoncentráció kapcsolódik és fordítva. Egy másik ITP klinikai vizsgálatban nem volt megfigyelhető felhalmozódás a szérumkoncentrációkban 6, hetente egyszer beadott romiplosztim adag (3 $\mu g/ttkg$) alkalmazása után.

Különleges betegcsoportok

A romiplosztim farmakokinetikai tulajdonságait vese- és májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. A romiplosztim farmakokinetikáját az életkor, a testtömeg és a nem látszólag nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A romiplosztim többszörös dózist alkalmazó toxikológiai vizsgálatokat végeztek patkányokkal 4 hétig és majmokkal legfeljebb 6 hónapig. Általánosságban, a vizsgálatok során megfigyelt hatások a romiplosztim thrombopoieticus hatásával voltak összefüggésben, és a vizsgálat időtartamától függetlenül hasonlóak voltak. Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók szintén a romiplosztim

beadásával voltak kapcsolatban. Myelofibrosis volt megfigyelhető a patkányok csontvelőjében minden vizsgált dózisszinten. Ezekben a vizsgálatokban a myelofibrosis azonban már nem volt megfigyelhető az állatokban a kezelést követő 4-hetes felépülési időtartam után, ami jelzi az állapot reverzibilis voltát.

Az 1 hónapos, patkányokon és majmokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a vörösvértest-szám, a haematokrit és a hemoglobin-szintek enyhe csökkenését észlelték. Szintén észleltek a leukocyta-termelésre kifejtett serkentő hatást, mivel a perifériás neutrophil-, lymphocyta-, monocyta- és eosinophil-szám egyaránt enyhén emelkedett. A hosszabb időtartamú, krónikus, majmokon végzett vizsgálatban nem észleltek az erythroid és a leukocyta vonalakra kifejtett hatást, amikor a romiplosztimot 6 hónapig adagolták, és a romiplosztim adagját heti háromszoriról heti egyszerre csökkentették. Ezen kívül, a 3. fázisú pivotális vizsgálatokban a romiplosztim a placebóval kezelt betegekhez képest nem gyakorolt hatást a vörösvértest- és a fehérvérsejt-vonalakra.

A neutralizáló antitestek képződése miatt a romiplosztim farmakodinámiás hatásai hosszú idejű alkalmazás esetén patkányoknál gyakran csökkent mértékűek voltak. A toxikokinetikai vizsgálatok nem mutattak kölcsönhatást az antitestek és a mért koncentrációk között. Bár az állatkísérletek során magas dózisokat vizsgáltak, azonban a biztonságossági határok megbízható becslése nem lehetséges, mivel a laboratóriumi állatok és az emberek érzékenysége eltér a romiplosztim farmakodinámiás hatása és a semlegesítő antitestek hatása tekintetében.

Karcinogenitás: A romiplosztim karcinogén potenciálját nem vizsgálták. Ezért a romiplosztim lehetséges karcinogenitásának kockázata emberekben nem ismert.

Reproduktív toxicitás: Minden fejlődésre vonatkozó vizsgálatban képződtek semlegesítő antitestek, amelyek gátolhatták a romiplosztim hatásait. Egerekkel és patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban az anyai testtömeg csökkenése csak egereknél volt kimutatható. Egereknél bizonyítható volt a beágyazódást követő veszteség növekedése. Egy patkányokkal végzett prenatalis és postnatalis fejlődési vizsgálat során a vemhesség időtartamának hosszabbodását és a kölykök perinatalis mortalitási incidenciájának enyhe növekedését észlelték. Ismert, hogy a romiplosztim patkányokban átjut a placentán, átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba, és stimulálhatja a magzati vérlemezke-termelést. A romiplosztimnak nem volt megfigyelhető hatása a patkányok termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Szacharóz
L-hisztidin
Sósav (a pH beállításához)
Poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt gyógyszereket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Feloldás után: Használatra kész formában kémiaiilag és fizikailag bizonyítottan stabil marad 24 órán keresztül 25°C-on, valamint 24 órán keresztül 2°C – 8°C-on, fénytől védve és az eredeti injekciós üvegben tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és ez az idő 25°C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) a 24 órát, fénytől védett körülmények között.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es (I. típusú üvegből készült, átlátszó) injekciós üveg dugóval (klorobutil gumi), zárral (alumínium) és lepattintható műanyag (polipropilén) kupakkal lezárva.

Kartondoboz csomagolás: 1 db, 500 µg romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Nplate steril, de nem tartósított készítmény és egyszeri felhasználásra készült. Az Nplate-et a helyes aszeptikus gyakorlatnak megfelelően kell feloldani.

Az Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 1,2 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 1,0 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen.

Nem szabad nátrium-klorid oldatot vagy bakteriosztatikus vizet használni a gyógyszer feloldásához.

Az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe kell fecskendezni. Az üveg tartalmának óvatos forgatása és megfordítása megengedett a feloldás során. **Az injekciós üveg tartalmát nem szabad felrázni, vagy erőteljesen felkavarni.** Az Nplate feloldása általában 2 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és az Nplate-et nem szabad beadni, ha részecskéket tartalmaz és/vagy elszíneződött.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Amerikai Egyesült Államok

Amgen, Inc.
5550 Airport Boulevard
Boulder, CO 80301
Amerikai Egyesült Államok

Amgen Inc.
4000 Nelson Road
Longmont, CO 80503
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a nemzeti törzskönyvező hatósággal egy oktató program tartalmát, és végre kell hajtania az oktató programot, annak biztosítása érdekében, hogy a készítmény rendelése előtt minden orvosnak rendelkezésére álljon egy, az alább felsoroltakat tartalmazó, egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató csomag:

- Oktató anyag
- Alkalmazási előírás, betegtájékoztató és címkeszöveg

Az oktató anyagnak az alábbi fontos elemeket kell tartalmaznia:

- Adagolás
- Az egészségügyi szakember kötelezettségei a romiploisztim rendelésével, valamint a betegeknek a kockázat-előnyre vonatkozóan adandó részletes tanácsadással kapcsolatosan.
- A dokumentumokban az alábbi megállapított és lehetséges kockázatokat kell ismertetni:
 - A thrombocytopenia előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatokban, és kiújulásának valószínűsége a kezelés abbahagyását követően. A betegek gondozására vonatkozó tanács a romiploisztim abbahagyását követően.

- A csontvelőben előforduló retikulinnal kapcsolatos háttérinformáció. Információ a csontvelőben mért retikulin arányról ITP betegekben, valamint a romiplosztimra adott válaszként kialakuló retikulin felhalmozódás megfigyelt előfordulási gyakoriságáról és lehetséges hatásmechanizmusáról. Figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy, bár erről nincsenek adatok, a romiplosztimra adott válaszként kialakuló retikulin felhalmozódás egyik kimenetele a csontvelő fibrózis lehet. Arra vonatkozó tanács, mikor lehet szükség a további kivizsgálásokra és a csontvelő biopsziára.
- A thrombosis / thromboemboliás szövődmények előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatokban. Az adagolásmódosítási irányelvek betartására vonatkozó tanács, a vérlemezkeszám normál tartomány fölé emelkedésének elkerülése érdekében.
- A romiplosztimmal szembeni semlegesítő antitestek előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatokban. A romiplosztimmal szembeni semlegesítő antitestek és az endogén thrombopoietin (TPO) közötti keresztreakció következményei. A kezelőorvos kérése esetén rendelkezésre álló antitest-vizsgálat, az antitest-vizsgálatra vonatkozó elérhetőségek.
- A romiplosztim indukálhatja a fennálló rosszindulatú hematológiai megbetegedések és a myelodysplasiás szindróma (MDS) progresszióját. Ezért klinikai vizsgálat keretein kívül ezekben az indikációkban nem szabad alkalmazni. MDS-ben végzett klinikai vizsgálati adatok a blaszt sejt növekedés előfordulási gyakoriságáról és az akut myeloid leukaemiává történő progresszióról.
- Annak hangsúlyozása, hogy a thrombocytopenia kezelésére vonatkozó kockázat-előny arányt nem állapították meg nem-ITP-s betegekben. Annak tisztázása, hogy a gyermekekben előforduló ITP kezelésére vonatkozó kockázat-előny arányt nem állapították meg.
- A gyógyszerbeadással kapcsolatos hibák előfordulási gyakorisága a klinikai vizsgálatokban. Dóziskalkulátor biztosítása a helyes adag kiszámításának leegyszerűsítése, valamint a helyes feloldásra és beadásra vonatkozó útmutatás érdekében.

• EGYÉB FELTÉTELEK

Farmakovigilancia-rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalmazást megelőzően és a forgalmazás során biztosítja a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.1 moduljában bemutatott, 2008. június 26-i, 3.0 verzióinak megfelelő farmakovigilancia-rendszer meglétét és működését.

Kockázatkezelési Terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatok és további farmakovigilancia tevékenységek elvégzésére, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 1.8.2. Moduljában bemutatott Kockázatkezelési Terv 2008. november 14-i dátumú, 5. számú verziójának és a Kockázatkezelési Terv CHMP által jóváhagyott bármilyen későbbi frissítéseinek megfelelően.

A CHMP által kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek kockázatkezelési rendszereiről szóló útmutató alapján a frissített Kockázatkezelési Tervet a következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéssel egyidőben kell benyújtani.

Továbbá, frissített Kockázatkezelési Tervet kell benyújtani

- amikor új információ válik elérhetővé, mely hatással lehet a jelenlegi Biztonságossági Specifikációra, Farmakovigilancia Tervre vagy a kockázat csökkentését célzó tevékenységekre
- a (farmakovigilancia vagy a kockázatcsökkentés szempontjából) fontos állomás elérését követő 60 napon belül
- az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) kérésére

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Feloldás után: 24 óra, 25°C-on vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C), az eredeti injekciós üvegben tárolva és fénytől védve.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

nplate 250

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nplate 250 µg por injekcióhoz
romiplostim
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 µg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Amgen Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1,0 ml beadható térfogata 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Feloldás után: 24 óra, 25 C-on vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C), az eredeti injekciós üvegben tárolva és fénytől védve.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

nplate 500

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Nplate 500 µg por injekcióhoz
romiplostim
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 µg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Amgen Europe B.V.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
Romiplosztim

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Nplate és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Nplate alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Nplate-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Nplate-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ NPLATE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Nplate egy fehérje, amely az alacsony vérlemezkeshám kezelésére szolgál immun (idiopátiás) trombocitopéniás purpurában (röviden ITP) szenvedő betegek esetében. Az ITP egy olyan betegség, amelyben a szervezet immunrendszere elpusztítja a saját vérlemezkéit. A vérlemezkék olyan sejtek a vérben, amelyek elősegítik a sebek elzárását, és véralvadékokot képeznek. A nagyon alacsony vérlemezkeshám véraláfutásokat és súlyos vérzést okozhat.

Az Nplate olyan, krónikus ITP-ben szenvedő felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegek esetében alkalmazható, akiknek lépét már eltávolították krónikus ITP miatt, és akiket korábban már kezeltek kortikoszteroidokkal vagy immunglobulinokkal, de a kezelések nem voltak hatásosak.

Az Nplate olyan, korábban már kezelésben részesült krónikus ITP-ben szenvedő felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegek esetében is alkalmazható, akiknél a műtét nem végezhető el.

Az Nplate serkenti a csontvelőt (a csont véresejteket termelő részét), ezáltal fokozza a vérlemezkék termelődését. Ez hozzájárulhat az ITP-vel járó véraláfutások és vérzések megelőzéséhez.

2. TUDNIVALÓK AZ NPLATE ALKALMAZÁSA ELŐTT

NE alkalmazza az Nplate-et

- ha allergiás (túlérzékeny) a romiplosztimra vagy az Nplate bármely egyéb összetevőjére.
- ha allergiás (túlérzékeny) egyéb olyan gyógyszerekre, amelyek az *Escherichia coli* (*E. coli*) nevű mikroorganizmust felhasználó DNS-technológiával készülnek.

Az Nplate fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) valószínűleg kiújul. Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, rendszeresen ellenőrizni kell az Ön vérlemezkeszámát, és orvosa tájékoztatni fogja Önt a szükséges óvintézkedésekről.
- Ha Önnek nagyon magas a vérlemezkeszáma, mivel ez fokozhatja a vérrögződés kockázatát. Orvosa úgy állítja be az Ön Nplate adagját, hogy biztosítsa, hogy az Ön vérlemezkeszáma ne emelkedjen meg túlságosan.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Ha Ön a véralvadást gátló gyógyszereket szed (úgynevezett antikoaguláns vagy vérlemezke-gátló kezelés), fokozott a vérzés előfordulásának kockázata. Orvosa erről tájékoztatni fogja.

Ha kortikoszteroidokat, danazolt, és/vagy azatioprint szed, lehet, hogy ezek adagját csökkenteni kell, vagy szedésüket abba kell hagyni az Nplate egyidejű alkalmazása esetén.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és szoptatás

Fontos, hogy tájékoztassa orvosát arról, ha Ön terhes, úgy gondolja, hogy terhes, vagy terhességet tervez. Az Nplate alkalmazása nem javasolt abban az esetben, ha Ön terhes, kivéve, ha a kezelőorvos erre utasítást ad.

Nem ismeretes, hogy a romiplosztim megjelenik-e az emberi anyatejben. Az Nplate alkalmazása nem javasolt abban az esetben, ha Ön szoptat.

A szoptatás abbahagyására, ill. a romiplosztim-kezelés abbahagyására vonatkozó döntés meghozatalakor figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a gyermekére, ill. a romiplosztim-kezelés előnyeit Önre nézve.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne, mivel bizonyos mellékhatások gépjárművezetési és gépkezelési képességeit hátrányosan befolyásolhatják.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ NPLATE-ET?

Az Nplate-et kezelőorvosa közvetlen felügyelete mellett fogja kapni, aki szorosan ellenőrizni fogja az Önnek beadott Nplate mennyiségét.

Az Nplate-et bőr alatti (szubkután) injekció formájában kell beadni.

A kezdő adag testtömeg-kilogrammonként 1 mikrogramm Nplate hetente egyszer. Orvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy mennyi gyógyszert kell alkalmaznia. Az Nplate-et a vérlemezkeszám fenntartása érdekében hetente egyszer kell beadni. Orvosa rendszeresen vérmintát fog venni Öntől annak érdekében, hogy ellenőrizze, a vérlemezkek hogyan reagálnak a kezelésre, és szükség szerint módosítja az Ön adagját.

Miután a vérlemezkeszámot beállította, orvosa továbbra is rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét. Az adag további módosítására is szükség lehet a beállított vérlemezkeszám hosszú távú fenntartása érdekében.

Ha az előírtnál több Nplate-et alkalmazott

Kezelőorvosa gondoskodik róla, hogy Ön a megfelelő mennyiségű Nplate-et kapja. Ha Ön a szükségesnél több Nplate-et kapott, azonnal tájékoztassa erről orvosát. A mellékhatások okozta bármilyen panasz vagy tünet kialakulása miatt Önt ajánlott megfigyelés alatt tartani, és adott esetben haladéktalanul megfelelő kezelésben részesíteni.

Ha elfelejtette alkalmazni az Nplate-et

Ha kihagyott egy adag Nplate-et, orvosa tájékoztatni fogja, hogy mikor kell megkapnia a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Nplate alkalmazását

Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) valószínűleg kiújul. Kezelőorvosa dönti el, ha abba kell hagynia az Nplate alkalmazását.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Nplate is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (az Nplate-et alkalmazó 10 beteg közül több mint 1-nél előforduló) **mellékhatások**

- fejfájás.

Gyakori (az Nplate-et alkalmazó 100 beteg közül több mint 1-nél előforduló) **mellékhatások**

- csontvelő rendellenesség, azon belül bizonyos rostok (retikulin) emelkedett szintje a csontvelőben;
- alvászavar;
- szédülés;
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása;
- migrén;
- bőrvörösség (kipirulás);
- vérrög a tüdőartériák valamelyikében (tüdőembólia);
- hányinger;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- székrekedés;
- bőrvizketés;
- bevérzés a bőr alatt;
- véraláfutás;
- kiütés;
- ízületi fájdalom;
- izomfájdalom vagy gyengeség;
- kéz- vagy lábfájás;
- izomgörcsök;
- hátfájás;
- csontfájdalom;
- fáradtság;
- véraláfutás az injekció helyén;

- fájdalom az injekció helyén;
- duzzanat az injekció helyén;
- a kezek vagy a lábak vizenyője;
- influenzaszerű tünetek;
- fájdalom;
- gyengeség;
- láz;
- hidegrázás;
- zúzódás;
- alacsony vérlemezkeszám; és alacsony vérlemezkeszám az Nplate alkalmazásának abbahagyása után;
- a normálnál magasabb vérlemezkeszám.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ NPLATE-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza az Nplate-et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az eredeti dobozban tárolandó, a fénytől való védelem érdekében.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Nplate

- Hatóanyag: romiplosztim.

Minden Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

Minden Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Feloldás után az oldat 1,0 ml beadható térfogata 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

- Egyéb összetevők: mannitol (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

Milyen az Nplate készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Nplate egy fehér színű por, melyből oldatos injekció készül, és ami egy 5 ml-es injekciós üvegben kerül forgalomba.

Csomagolás: 1 db, 250 mikrogramm vagy 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A gyógyszerhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Б.Браун Медикал ООД
Тел: + 359(2) 8080711

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB
Tel:+47 23308000

Eesti

Amgen Switzerland AG Eesti filiaal
Tel: + 372 5125 501

Österreich

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

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

Polska

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

España

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

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

România

Mediplus Exim SRL
Tel.:+4021 301 74 74

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Switzerland AG, Slovakia
Tel : +42 1 25939 6456

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel : + 371 29284 807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. + 370 6983 6600

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}.

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Nplate steril, de nem tartósított készítmény és egyszeri felhasználásra készült. Az Nplate-et a helyes aszeptikus gyakorlatnak megfelelően kell feloldani.

- Az **Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz** készítményt 0,72 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,5 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen.
- vagy
- Az **Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz** készítményt 1,2 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 1,0 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen.

Nem szabad nátrium-klorid oldatot vagy bakteriosztatikus vizet használni a gyógyszer feloldásához.

Az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe kell fecskendezni. Az üveg tartalmának óvatos forgatása és megfordítása megengedett a feloldás során. **Az injekciós üveg tartalmát nem szabad felrázni, vagy erőteljesen felkavarni.** Az Nplate feloldása általában 2 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és az Nplate-et nem szabad beadni, ha részecskéket tartalmaz és/vagy elszíneződött.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és ez az idő 25°C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2°C – 8°C) a 24 órát, fénytől védett körülmények között.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.