PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok

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

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok

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

Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek je bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí pacienti:

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

Pediatričtí pacienti:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Přípravek Nplate se podává jednou týdně ve formě subkutánní injekce.

Úvodní dávka

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

Výpočet dávky

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

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

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

Úpravy dávky

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

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

Tabulka 2. Pokyny pro úpravu dávky podle počtu krevních destiček

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

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

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

Ukončení léčby

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

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

Pacienti v pokročilém věku (≥65 let)

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

Pediatrická populace

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Způsob podání

Subkutánní podání.

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

Svépomocné podávání přípravku Nplate u pediatrických pacientů není povoleno.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Recidiva trombocytopenie a krvácení po vysazení léčby

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

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

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

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

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

Trombotické a tromboembolické komplikace

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

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

Chyby medikace

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

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

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

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

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

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

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

Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem

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

Účinky romiplostimu na červené a bílé krvinky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

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

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

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

Dospělá populace s trváním ITP po dobu až 12 měsíců

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené účinky byly dále přisuzovány léčbě romiplostimem.

Krvácivé příhody

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

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

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

Trombocytóza

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

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

Trombocytopenie po ukončení léčby

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

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

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

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

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

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

Imunogenita

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

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Výsledky hlavních (pivotních) placebem-kontrolovaných studií

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

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

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

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

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

Souhrn hlavních cílových ukazatelů účinnosti v placebem-kontrolovaných studiích

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

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

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

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

Výsledky studií u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou a perzistující ITP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Omezení povolených souběžných způsobů léčby ITP

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

Krvácivé příhody

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Kancerogeneze

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

Reprodukční toxikologie

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

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

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

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

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Krabička obsahující 1 nebo 4 injekční lahvičky s romiplostimem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

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

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok

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

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok

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

Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok

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

Obsah injekční lahvičky:

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

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

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

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

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

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

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

Pokyny pro ředění:

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

Prášek je bílý.
Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Přípravek Nplate se podává jednou týdně ve formě subkutánní injekce.

Úvodní dávka

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

Výpočet dávky

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

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

Úpravy dávky

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

Dávku upravujte následujícím způsobem:

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

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

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

Ukončení léčby

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

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

Pacienti v pokročilém věku (≥65 let)

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

Pediatrická populace

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

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Způsob podání

Subkutánní podání.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Recidiva trombocytopenie a krvácení po vysazení léčby

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

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

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

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

Trombotické a tromboembolické komplikace

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

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

Chyby medikace

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

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

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

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

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

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

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

Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem

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

Účinky romiplostimu na červené a bílé krvinky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

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

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

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

Dospělá populace s trváním ITP po dobu až 12 měsíců

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené účinky byly dále přisuzovány léčbě romiplostimem.

Krvácivé příhody

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

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

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

Trombocytóza

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

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

Trombocytopenie po ukončení léčby

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

Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

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

Zvýšení retikulinu kostní dřeně

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

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

Imunogenita

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Výsledky hlavních (pivotních) placebem-kontrolovaných studií

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

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

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

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

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

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

Souhrn hlavních cílových ukazatelů účinnosti v placebem-kontrolovaných studiích

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

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

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

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

[c] Počet týdnů odpovědi krevních destiček je definován jako počet týdnů s počtem destiček ≥ 50 x 10^9/l v průběhu 2. – 25. týdne studie. Pacient nemusí mít týdenní odpověď během 8 týdnů po podání jakýchkoliv záchranných léků.

[d] Záchranná léčba je definována jako jakákoliv léčba podávaná pro zvýšení počtu krevních destiček. Pacienti, kteří potřebují záchranné léky, nebyli považováni za pacienty s trvalou odpovědí. Záchranná léčba povolená v této studii: IVIG, transfúze krevních destiček, antiD imunoglobulin a kortikosteroidy.

[e] Stabilní dávka je definována jako dávka udržovaná ± 1 μg/kg v průběhu posledních 8 týdnů léčby.

Výsledky studií u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou a perzistující ITP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Omezení povolených souběžných způsobů léčby ITP

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

Krvácivé příhody

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Kancerogeneze

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

Reprodukční toxikologie

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

Rozpouštědlo:
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek:

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

Rozpouštědlo:

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

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

Velikost balení:

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

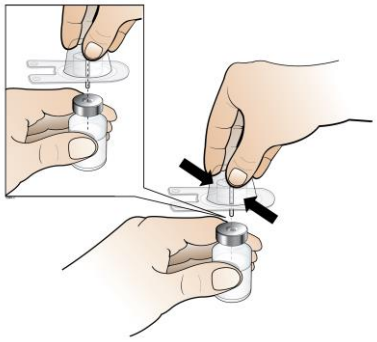
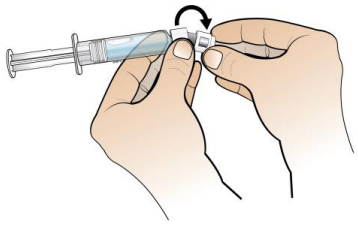
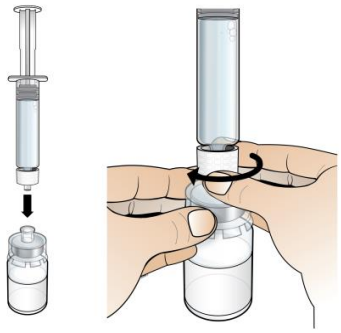
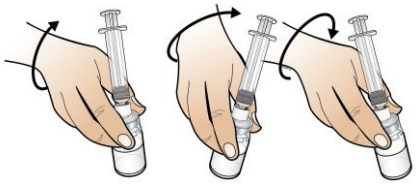
Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

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

Obsah injekční lahvičky:

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

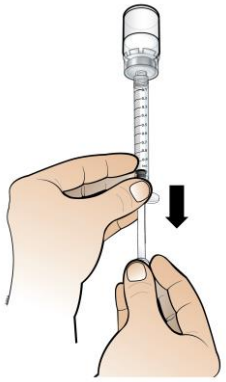
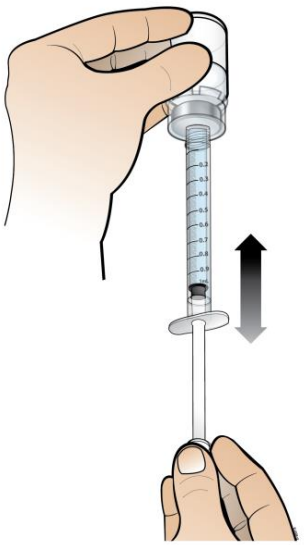
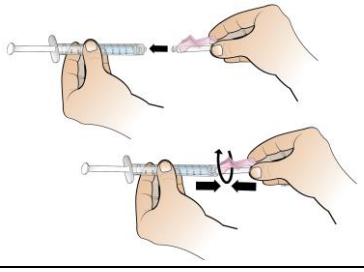
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a tato doba normálně nemá být delší než 24 hodin při teplotě 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2 ºC – 8 ºC), pokud byl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

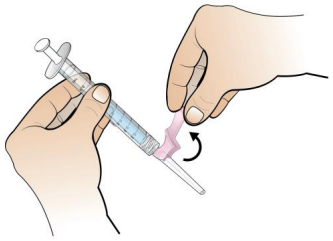
1.	Sejměte z injekční lahvičky s Nplate v prášku kryt z umělé hmoty a vyčistěte zátku alkoholovým tampónem, který je součástí sady.	
2.	Odtrhněte **z adaptéru na injekční lahvičky papírový kryt, přičemž nevyndávejte adaptér z obalu. <u>Injekční lahvičku</u>** držte **na stole** a zatlačením nasaďte adaptér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

Než budete pokračovat:

Rekonstituovaný roztok **prohlédněte**, zda neobsahuje pevné částice nebo zda nezměnil zbarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý a nemá být podán, pokud obsahuje pevné částice a/nebo pokud změnil zbarvení.

Před vyjmutím injekční stříkačky se **ujistěte**, že prášek je zcela rozpuštěn.

8.	Prázdnou předplněnou injekční stříkačku vyjměte z adaptéru na lahvičky a vyhoďte.	
9.	**Vyjměte 1 ml injekční stříkačku z obalu. Nasaďte ji** do adaptéru na lahvičky s rekonstituovaným přípravkem tak, že špičku injekční stříkačky našroubujete do adaptéru. Točte, dokud neucítíte slabý odpor.	
10.	**Převraťte injekční stříkačku spojenou s injekční lahvičkou tak,** aby byla injekční lahvička nad injekční stříkačkou. **Natáhněte všechen** roztok léčivého přípravku do injekční stříkačky k podání. **Dbejte** na to, aby píst zůstal ve stříkačce.	
11.	**Ujistěte se,** že v injekční stříkačce pro podání přípravku je **správné množství roztoku** odpovídající pacientově dávce. Případný nadbytečný roztok vytlačte zpět do lahvičky. **Pozn.: Odstraňte z injekční stříkačky všechny vzduchové bubliny, aby bylo množství roztoku v injekční stříkačce přesné.**	
12.	**Vyšroubujte injekční stříkačku z adaptéru na lahvičky.** **Nasaďte bezpečnostní jehlu** na naplněnou injekční stříkačku otáčením jehlou **po směru hodinových ručiček** tak, aby zapadla na hrot Luer konektoru.	

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777
USA

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irsko

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí nechat schválit náležitosti následujících vzdělávacích pomůcek s autoritami příslušného členského státu a musí zavést tento program.

Kalkulátor dávky

- Lékařům předepisujícím romiplostim je poskytnut kalkulátor dávky pro usnadnění výpočtu správné dávky a jako návod ke správné rekonstituci, ředění (pokud je třeba) a způsobu aplikace.

Sada školicích materiálů pro svépomocné podávání

- Lékařům, kteří vyjádří zájem zahájit svépomocné podávání u konkrétních pacientů, je pro tyto pacienty poskytnuta sada školicích materiálů pro svépomocné podávání. Sada školicích materiálů obsahuje materiály pro zdravotnické pracovníky, jak vybrat a školit pacienty o svépomocném podávání romiplostimu; a pro pacienty, aby jim pomohly s přípravou a svépomocným podáváním správné dávky romiplostimu.
- Protože svépomocné podání přípravku Nplate u pediatrických pacientů není povoleno, je HAT pack určen pro použití dospělými pacienty a ne pediatrickými pacienty.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 125 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,25 ml připraveného roztoku 125 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok.
1 injekční lahvička.
4 injekční lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/497/009
EU/1/08/497/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 125 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nplate 125 µg prášek na injekci
romiplostim
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

125 µg

6. JINÉ

Amgen Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok.
1 injekční lahvička.
4 injekční lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 250 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nplate 250 µg prášek na injekci
romiplostim
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 µg

6. JINÉ

Amgen Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok.
1 injekční lahvička.
4 injekční lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 500 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nplate 500 µg prášek na injekci
romiplostim
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 µg

6. JINÉ

Amgen Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SADA PRO REKONSTITUCI VLOŽENÁ KRABIČKA BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Součást sady, nelze prodávat jednotlivě.
1 sada obsahuje:
1 lahvičku prášku pro injekční roztok.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 0,72 ml rozpouštědla.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičky.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/497/006 – balení s 1 sadou

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 250 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SADA PRO REKONSTITUCI VNĚJŠÍ KRABIČKA S BLUE BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 250 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 balení obsahuje:
Balení se 4 sadami.
Jedna sada obsahuje:
1 lahvičku prášku pro injekční roztok.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 0,72 ml rozpouštědla.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičky.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/497/005 – balení s 1 sadou
EU/1/08/497/006 – balení se 4 sadami

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 250 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

VODA PRO INJEKCI - ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Nplate
Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,72 ml

6. JINÉ

Pro sadu 250 µg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SADA PRO REKONSTITUCI VLOŽENÁ KRABIČKA BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Součást sady, nelze prodávat jednotlivě.
1 sada obsahuje:
1 lahvičku prášku pro injekční roztok.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 1,2 ml rozpouštědla.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičky.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/497/008 – balení s 1 sadou

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 500 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SADA PRO REKONSTITUCI VNĚJŠÍ KRABIČKA S BLUE BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nplate 500 mikrogramů prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
romiplostim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mikrogramů romiplostimu. Po rekonstituci obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: Mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 balení obsahuje:
Balení se 4 sadami.
Jedna sada obsahuje:
1 lahvičku prášku pro injekční roztok.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 1,2 ml rozpouštědla.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičky.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci: 24 hodin při 25 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), pokud je uchováván v původní injekční lahvičce a chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/497/007 – balení s 1 sadou
EU/1/08/497/008 – balení se 4 sadami

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nplate 500 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

VODA PRO INJEKCI - ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Nplate
Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,2 ml

6. JINÉ

Pro sadu 500 µg

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nplate a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nplate používat
3. Jak se přípravek Nplate používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nplate uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nplate a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Nplate je romiplostim, bílkovina, která se používá k léčbě nízkého počtu krevních destiček u pacientů s primární imunitní trombocytopenií (zvanou ITP). ITP je onemocnění, při kterém imunitní systém Vašeho těla ničí svoje vlastní krevní destičky. Krevní destičky jsou buňky, které pomáhají uzavírat rány a vytvářet krevní sraženiny. Velmi nízký počet krevních destiček může být příčinou vzniku modřin a závažného krvácení.

Nplate se používá k léčbě dospělých pacientů s ITP, kteří v minulosti mohli, ale nemuseli podstoupit odstranění sleziny a kteří dříve byli neúspěšně léčeni kortikosteroidy nebo imunoglobuliny. Nplate se používá k léčbě dětí ve věku 1 rok a více s chronickou ITP, které v minulosti mohly, ale nemusely podstoupit odstranění sleziny a které byly dříve neúspěšně léčeny kortikosteroidy nebo imunoglobuliny.

Nplate stimuluje kostní dřeň (část kosti, která tvoří krevní buňky), aby tvořila více krevních destiček. To může pomoci zabránit vzniku modřin a krvácení souvisejícím s ITP.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nplate používat

Nepoužívejte Nplate

- jestliže jste alergický(á) na romiplostim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné léky vyráběné DNA technologií pomocí bakterie *Escherichia coli* (*E. coli*).

Upozornění a opatření

- pokud máte nízký počet krevních destiček (trombocytopenii). Tento stav se u Vás po skončení léčby přípravkem Nplate pravděpodobně opět objeví. Bude nutné sledovat Váš počet krevních destiček a Váš lékař s Vámi projedná vhodná preventivní opatření.
- pokud Vám hrozí výskyt krevních sraženin nebo se krevní sraženiny běžně vyskytují ve Vaší rodině. Riziko výskytu krevních sraženin může být také zvýšeno pokud:
  - máte poruchu funkce jater;
  - jste starší (více než 65 let);
  - jste upoután(a) na lůžko;
  - máte zhoubné onemocnění;
  - užíváte antikoncepci nebo hormonální substituční terapii;
  - jste v poslední době podstoupil(a) chirurgický zákrok nebo jste utrpěl(a) úraz;
  - jste obézní (máte nadváhu);
  - jste kuřák (kuřačka).

Před použitím přípravku Nplate se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže máte velmi vysoký počet krevních destiček, může tento stav zvýšit riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař Vám upraví dávku Nplate tak, aby Váš počet krevních destiček nebyl příliš vysoký.

Změny kostní dřeně (zvýšení retikulinu a možná fibróza kostní dřeně)

Dlouhodobé používání přípravku Nplate může zapříčinit změny ve Vaší kostní dřeni. Tyto změny mohou vést k tvorbě abnormálních krevních buněk nebo ke snížené tvorbě krevních buněk Vaším tělem. Mírná forma těchto změn kostní dřeně se nazývá „zvýšený retikulin“ a byla pozorována v klinických hodnoceních s Nplate. Není známo, jestli tyto změny mohou přerůst do těžší formy zvané „fibróza“. Známky změn kostní dřeně se mohou projevit jako abnormální hodnoty Vašich krevních testů. Váš lékař rozhodne, jestli při abnormálních výsledcích krevních testů musíte podstoupit vyšetření kostní dřeně, nebo jestli máte přestat používat Nplate.

Zhoršování krevních nádorových onemocnění

Váš lékař může rozhodnout, že Vám provede biopsii kostní dřeně, pokud je to nezbytné k ověření, že trpíte ITP a ne jiným onemocněním jako je myelodysplastický syndrom (MDS). Pokud máte MDS a dostáváte Nplate, můžete mít zvýšený počet nezralých bílých krvinek a MDS se může zhoršit a přejít do akutní myeloidní leukémie, což je typ nádorového onemocnění krve.

Ztráta odpovědi na romiplostim

Pokud u Vás nastane ztráta odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček na léčbu romiplostimem, Váš lékař vyšetří příčinu, proč se tak stalo, včetně toho, jestli se u Vás nezvýšilo množství vláken (retikulinu) v kostní dřeni, nebo jestli se nevyvinuly protilátky, které neutralizují účinek romiplostimu.

Děti a dospívající

Nplate není doporučen pro užití u dětí mladších než 1 rok.

Další léčivé přípravky a Nplate

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Užíváte-li také léky zabraňující srážení krve (antikoagulancia nebo antiagregační léčbu), existuje vyšší riziko krvácení. Váš lékař s Vámi tento problém projedná.

Pokud užíváte kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin jako léčbu ITP, může být nutné jejich dávku snížit nebo je zcela vysadit při souběžné léčbě přípravkem Nplate.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud jej Váš lékař nebude považovat za indikovaný, nemá být Nplate během těhotenství podáván.

Není známo, zda je romiplostim vylučován do mateřského mléka u lidí. Nplate nemá být během kojení podáván. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo jej ukončit či zda pokračovat v léčbě romiplostimem nebo ji ukončit, má zohlednit přínos kojení pro Vaše dítě a přínos léčby romiplostimem pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Před řízením dopravního prostředku nebo obsluhou strojů se poraďte se svým lékařem, neboť některé nežádoucí účinky (např. přechodné záchvaty závratě) mohou narušit Vaší schopnost vykonávat tyto činnosti bezpečně.

3. Jak se přípravek Nplate používá

Dospělí a děti (1 až 17 let)

Přípravek Nplate Vám bude podáván pod přímým dohledem lékaře, který bude přísně kontrolovat množství podávaného přípravku.

Nplate se podává jednou týdně ve formě podkožní (subkutánní) injekce.

Počáteční dávka Nplate je 1 mikrogram na kilogram Vaší tělesné hmotnosti a podává se jednou týdně. Velikost dávky určí Váš lékař. Přípravek Nplate se má podávat jednou týdně, aby udržel dostatečně vysoký počet krevních destiček. Lékař Vám bude pravidelně odebírat krev, aby zjistil, jak Vaše krevní destičky odpovídají na léčbu a zda není potřeba dávku upravit.

Jakmile bude počet Vašich krevních destiček v pořádku, Váš lékař Vám bude dál odebírat krev v pravidelných intervalech. Dávka léku Vám může být později upravována, aby bylo možné udržet počet krevních destiček dlouhodobě pod kontrolou.

Děti (ve věku od 1 do 17 let): kromě úpravy dávky na základě počtu krevních destiček lékař také pravidelně přehodnotí Vaši tělesnou hmotnost, aby upravil Vaši dávku.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nplate, než jste měl(a)

Váš lékař zajistí, abyste dostával(a) správnou dávku přípravku Nplate. Jestliže jste dostal(a) více přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, nemusíte cítit žádné tělesné příznaky, avšak počet Vašich krevních destiček může vzrůst na velmi vysoké hodnoty, což může zvýšit riziko srážení krve. Proto se pro případ, že má Váš lékař podezření, že jste dostal(a) více přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, doporučuje, abyste byl(a) sledován(a), zda se u Vás neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, aby Vám mohla být okamžitě poskytnuta příslušná léčba.

Jestliže jste použil(a) méně přípravku Nplate, než jste měl(a)

Váš lékař zajistí, abyste dostával(a) správnou dávku přípravku Nplate. Jestliže jste dostal(a) méně přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, nemusíte cítit žádné tělesné příznaky, avšak počet krevních destiček může klesnout, což může zvýšit riziko krvácení. Proto se pro případ, že má lékař podezření, že jste dostal(a) méně přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, doporučuje, abyste byl(a) sledován(a),

zda se u Vás neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, aby Vám mohla být okamžitě poskytnuta příslušná léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Nplate

Jestliže jste dávku Nplate vynechal(a), domluvíte se s Vaším lékařem, kdy byste měl(a) dostat další dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nplate

Jestliže jste přestal(a) přípravek Nplate používat, pravděpodobně budete mít znovu nízký počet krevních destiček (trombocytopenii). Váš lékař rozhodne, zda byste měl(a) Nplate přestat používat.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné nežádoucí účinky u dospělých s ITP

Velmi časté: mohou ovlivnit více než 1 z 10 pacientů
- bolest hlavy;
- alergická reakce;
- infekce horních cest dýchacích.

Časté: mohou ovlivnit až 1 z 10 pacientů
- poruchy kostní dřeně včetně zvýšené tvorby vláken v kostní dřeni (retikulin);
- poruchy spánku (insomnie);
- závratě;
- mravenčení nebo necitlivost rukou či nohou (parestézie);
- migréna;
- zrudnutí kůže;
- krevní sraženina v plicní tepně (plicní embólie);
- pocit na zvracení;
- průjem;
- bolest břicha;
- poruchy trávení (dyspepsie);
- zácpa;
- svědění kůže (pruritus);
- podkožní krvácení (ekchymóza);
- podlitiny (zhmoždění),
- vyrážka;
- bolest kloubů (artralgie);
- bolest nebo slabost svalů (myalgie);
- bolest rukou či nohou;
- křeče svalů;
- bolest zad;
- bolest kostí;
- únava;
- reakce v místě vpichu;
- otok rukou či nohou (periferní edém);
- chřipce podobné onemocnění;
- bolest;
- slabost (asténie);

- horečka (prodloužený horečnatý stav);
- zimnice;
- zhmoždění;
- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, který může způsobit ztížené polykání nebo dýchání (angioedém);
- zánět žaludku a tenkého střeva;
- bušení srdce;
- zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida);
- zánět cest, které vedou vzduch do plic (bronchitida);
- krevní sraženina v žilách (hluboká žilní trombóza).

Časté: mohou ovlivnit až 1 z 10 pacientů (mohou se projevit při vyšetření krve nebo moči)
- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie) a nízký počet krevních destiček (trombocytopenie) po ukončení léčby přípravkem Nplate;
- počet krevních destiček zvýšený nad normu (trombocytóza);
- anémie (chudokrevnost).

Méně časté: mohou ovlivnit až 1 ze 100 pacientů
- selhání kostní dřeně; porucha kostní dřeně, která způsobuje její jizvení (myelofibróza); zvětšená slezina (splenomegalie); krvácení z pochvy (vaginální hemoragie); krvácení z konečníku (rektální hemoragie); krvácení z úst (hemoragie úst); krvácení v místě vpichu (hemoragie v místě vpichu);
- srdeční záchvat (infarkt myokardu); zvýšená tepová frekvence;
- závrať nebo pocit točení hlavy (vertigo);
- problémy s očima včetně: krvácení v oku (konjunktiválního hemoragie); obtížného zaostřování nebo rozmazaného vidění (porucha akomodace, papiloedém nebo porucha oka); slepoty; svědění očí (oční pruritus); zvýšeného slzení (zvýšená lakrimace); nebo poruch vidění;
- problémy trávicího traktu včetně: zvracení, zápachu z úst; obtížného polykání (dysfagie); poruch trávení nebo pálení žáhy (gastroezofageální refluxní choroba); krve ve stolici; (hematochezie); nevolnosti; vředů a puchýřků v ústech (stomatitida); změny zabarvení zubů;
- snížení hmotnosti; zvýšení hmotnosti; nesnášenlivost alkoholu; ztráta chuti k jídlu (anorexie nebo snížená chuť k jídlu); dehydratace;
- celkový pocit nepohody (nevolnost); bolest na hrudi; podrážděnost; otok obličeje (edém obličeje); pocit horka; zvýšená tělní teplota; pocit nervozity;
- chřipka; lokalizovaná infekce; zánět sliznice v nosu a krku (nazofaryngitida);
- problémy s nosem a krkem včetně: kašle, výtoku z nosu (rinorea); sucha v krku; dýchavičnosti nebo obtížného dýchání (dyspnoe); ucpaného nosu; bolestivého dýchání (bolestivá respirace)
- bolestivé otoky kloubů způsobené kyselinou močovou (rozkladný produkt potravy) (dna);
- svalové napětí; svalová slabost; bolest v ramenou; svalové záškuby;
- problémy s nervovým systémem včetně mimovolních svalových záškubů (klonus); změněné chuti (dysgeuzie); snížené chuti (hypogeuzie); sníženého citlivosti, převážně na kůži; (hypestezie); změna nervových funkcí rukou a nohou (periferní neuropatie); krevní sraženina v příčném splavu (trombóza transverzálního sinu);
- deprese; neobvyklé sny;
- vypadávání vlasů (alopecie); přecitlivělost na světlo (fotosenzitivní reakce); akné; alergická reakce kůže po styku s alergenem (kontaktní dermatitida); kožní projevy s vyrážkou a puchýři (ekzém); suchá kůže; zarudnutí kůže (erytém); závažné šupinatění nebo olupování kůže (exfoliativní vyrážka); neobvyklý růst vlasů; zhrubnutí a svědění kůže způsobené opakovaným škrábáním (prurigo); krvácení pod povrchem kůže nebo tvorba modřin pod kůží (purpura); hrbolatá kožní vyrážka (papulózní vyrážka); svědivá kožní vyrážka (pruritická vyrážka); generalizovaná kožní vyrážka (kopřivka); hrbolky na kůži (kožní nodulus); neobvyklý zápach kůže (abnormální zápach kůže);
- problémy s krevním oběhem včetně krevní sraženiny v žíle v játrech (trombóza vrátnicové žíly); nízký krevní tlak (hypotenze); zvýšený krevní tlak; ucpání krevní cévy (periferní embólie); snížený průtok krve v rukách, kotnících nebo chodidlech (periferní ischémie); otok a sraženiny

v žilách, které mohou být mimořádně citlivé na dotyk (flebitida nebo povrchová tromboflebitida); krevní sraženina (trombóza);
- vzácné onemocnění vyznačující se obdobími pálivé bolesti, zarudnutím a horkostí chodidel a rukou (erytromelalgie).

Méně časté: mohou ovlivnit až 1 ze 100 pacientů(mohou se projevit při vyšetření krve nebo moči)
- vzácný typ anémie, při kterém je snížený počet červených krvinek, bílých krvinek i krevních destiček (aplastická anémie);
- zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza);
- nadměrná tvorba krevních destiček (trombocytémie); zvýšený počet krevních destiček; abnormální počet krevních buněk, které zabraňují krvácení;
- změny některých krevních vyšetření (zvýšení transaminázy; zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi);
- nebo rakovina bílých krvinek (mnohonásobný myelom);
- bílkovina v moči.

Možné nežádoucí účinky u dětí s ITP

Velmi časté: mohou ovlivnit více než 1 z 10 pacientů
- infekce horních cest dýchacích;
- bolest v ústech nebo krku (orofaryngeální bolest);
- svědění nosu, rýma nebo ucpaný nos (rinitida);
- kašel;
- bolest nadbřišku;
- průjem;
- vyrážka;
- horečka (pyrexie);
- tvorba podlitin (kontuze).

Časté: mohou ovlivnit až 1 z 10 pacientů
- zánět žaludku a střev;
- bolest v krku a nepříjemný pocit při polykání (faryngitida);
- zánět oka (konjunktivitida);
- infekce ucha;
- zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida);
- otok končetin/rukou/nohou;
- krvácení pod povrch kůže nebo tvorba podlitin pod kůží (purpura);
- svědivá vyrážka (kopřivka).

Méně časté: mohou ovlivnit až 1 ze 100 pacientů
- zvýšený počet krevních destiček (trombocytóza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nplate uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 ºC – 8 ºC).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek může být vyndán z chladničky na dobu 30 dnů při pokojové teplotě (do 25 ºC), pokud je uchováván v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nplate obsahuje

- Léčivou látkou je romiplostim.

  Jedna injekční lahvička Nplate 125 mikrogramů prášek pro injekční roztok obsahuje celkem 230 mikrogramů romiplostimu. Injekční lahvička umožňuje přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 125 mikrogramů romiplostimu. Po rozpuštění obsahuje 0,25 ml připraveného roztoku 125 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

  Jedna injekční lahvička Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok obsahuje celkem 375 mikrogramů romiplostimu. Injekční lahvička umožňuje přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 250 mikrogramů romiplostimu. Po rozpuštění obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

  Jedna injekční lahvička Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok obsahuje celkem 625 mikrogramů romiplostimu. Injekční lahvička umožňuje přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 500 mikrogramů romiplostimu. Po rozpuštění obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

- Dalšími složkami jsou mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.

Jak přípravek Nplate vypadá a co obsahuje toto balení

Nplate je bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku, dodávaný v jednorázové skleněné injekční lahvičce o objemu 5ml.

Balení obsahuje 1 nebo 4 injekční lahvičky buď se 125 mikrogramy (béžové víčko), 250 mikrogramy (červené víčko) nebo 500 mikrogramy (modré víčko) romiplostimu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

Držitel rozhodnutí o registraci
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

Výrobce
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irsko

Výrobce
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

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

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

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Rekonstituce (rozpouštění):

Přípravek Nplate je sterilní, neobsahuje však žádný konzervační prostředek a je určen k jednorázovému použití. Při rekonstituci přípravku Nplate používejte aseptickou techniku.

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

nebo

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

nebo

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

Obsah injekční lahvičky:

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

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

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

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

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

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

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

Pokyny pro ředění:

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

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

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nplate a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nplate používat
3. Jak se přípravek Nplate používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nplate uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Pokyny pro přípravu a podání injekce Nplate

1. Co je přípravek Nplate a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Nplate je romiplostim, bílkovina, která se používá k léčbě nízkého počtu krevních destiček u pacientů s primární imunitní trombocytopenií (zvanou ITP). ITP je onemocnění, při kterém imunitní systém Vašeho těla ničí svoje vlastní krevní destičky. Krevní destičky jsou buňky, které pomáhají uzavírat rány a vytvářet krevní sraženiny. Velmi nízký počet krevních destiček může být příčinou vzniku modřin a závažného krvácení.

Nplate se používá k léčbě dospělých pacientů (ve věku 18 let a více) s ITP, kteří v minulosti mohli, ale nemuseli podstoupit odstranění sleziny a kteří dříve byli neúspěšně léčeni kortikosteroidy nebo imunoglobuliny.

Nplate stimuluje kostní dřeň (část kosti, která tvoří krevní buňky), aby tvořila více krevních destiček. To může pomoci zabránit vzniku modřin a krvácení souvisejícím s ITP.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nplate používat

Nepoužívejte Nplate

- jestliže jste alergický(á) na romiplostim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiné léky vyráběné DNA technologií pomocí bakterie *Escherichia coli* (*E. coli*).

Upozornění a opatření

- pokud máte nízký počet krevních destiček (trombocytopenii). Tento stav se u Vás po skončení léčby přípravkem Nplate pravděpodobně opět objeví. Bude nutné sledovat Váš počet krevních destiček a Váš lékař s Vámi projedná vhodná preventivní opatření.

- pokud Vám hrozí výskyt krevních sraženin nebo se krevní sraženiny běžně vyskytují ve Vaší rodině. Riziko výskytu krevních sraženin může být také zvýšeno pokud:
  - máte poruchu funkce jater;
  - jste starší (více než 65 let);
  - jste upoután(a) na lůžko;
  - máte zhoubné onemocnění;
  - užíváte antikoncepci nebo hormonální substituční terapii;
  - jste v poslední době podstoupil(a) chirurgický zákrok nebo jste utrpěl(a) úraz;
  - jste obézní (máte nadváhu);
  - jste kuřák (kuřačka).

Před použitím přípravku Nplate se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže máte velmi vysoký počet krevních destiček, může tento stav zvýšit riziko vzniku krevních sraženin. Váš lékař Vám upraví dávku Nplate tak, aby Váš počet krevních destiček nebyl příliš vysoký.

Změny kostní dřeně (zvýšení retikulinu a možná fibróza kostní dřeně)

Dlouhodobé používání přípravku Nplate může zapříčinit změny ve Vaší kostní dřeni. Tyto změny mohou vést k tvorbě abnormálních krevních buněk nebo ke snížené tvorbě krevních buněk Vaším tělem. Mírná forma těchto změn kostní dřeně se nazývá „zvýšený retikulin“ a byla pozorována v klinických hodnoceních s Nplate. Není známo, jestli tyto změny mohou přerůst do těžší formy zvané „fibróza“. Známky změn kostní dřeně se mohou projevit jako abnormální hodnoty Vašich krevních testů. Váš lékař rozhodne, jestli při abnormálních výsledcích krevních testů musíte podstoupit vyšetření kostní dřeně, nebo jestli máte přestat používat Nplate.

Zhoršování krevních nádorových onemocnění

Váš lékař může rozhodnout, že Vám provede biopsii kostní dřeně, pokud je to nezbytné k ověření, že trpíte ITP a ne jiným onemocněním jako je myelodysplastický syndrom (MDS). Pokud máte MDS a dostáváte Nplate, můžete mít zvýšený počet nezralých bílých krvinek a Váš MDS se může zhoršit a přejít do akutní myeloidní leukémie, což je typ nádorového onemocnění krve.

Ztráta odpovědi na romiplostim

Pokud u Vás nastane ztráta odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček na léčbu romiplostimem, Váš lékař vyšetří příčinu, proč se tak stalo, včetně toho, jestli se u Vás nezvýšilo množství vláken (retikulinu) v kostní dřeni, nebo jestli se nevyvinuly protilátky, které neutralizují účinek romiplostimu.

Děti a dospívající

Nplate není doporučen pro užití u dětí do 18 let.

Další léčivé přípravky a Nplate

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které budete užívat.

Užíváte-li také léky zabraňující srážení krve (antikoagulancia nebo antiagregační léčbu), existuje vyšší riziko krvácení. Váš lékař s Vámi tento problém projedná.

Pokud užíváte kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin jako léčbu ITP, může být nutné jejich dávku snížit nebo je zcela vysadit při souběžné léčbě přípravkem Nplate.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud jej Váš lékař nebude považovat za indikovaný, nemá být Nplate během těhotenství podáván.

Není známo, zda je romiplostim vylučován do mateřského mléka u lidí. Nplate nemá být během kojení podáván. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo jej ukončit či zda pokračovat v léčbě romiplostimem nebo ji ukončit, má zohlednit přínos kojení pro Vaše dítě a přínos léčby romiplostimem pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Před řízením dopravního prostředku nebo obsluhou strojů se poraďte se svým lékařem, neboť některé nežádoucí účinky (např. přechodné záchvaty závratě) mohou narušit Vaši schopnost vykonávat tyto činnosti bezpečně.

3. Jak se přípravek Nplate používá

Přípravek Nplate Vám bude podáván pod přímým dohledem lékaře, který bude přísně kontrolovat množství podávaného přípravku.

Nplate se podává jednou týdně ve formě podkožní (subkutánní) injekce.

Počáteční dávka Nplate je 1 mikrogram na kilogram Vaší tělesné hmotnosti a podává se jednou týdně. Velikost dávky určí Váš lékař. Přípravek Nplate se má podávat jednou týdně, aby udržel dostatečně vysoký počet krevních destiček. Lékař Vám bude pravidelně odebírat krev, aby zjistil, jak Vaše krevní destičky odpovídají na léčbu a zda není potřeba dávku upravit.

Jakmile bude počet Vašich krevních destiček v pořádku, Váš lékař Vám bude dál odebírat krev v pravidelných intervalech. Dávka léku Vám může být později upravována, aby bylo možné udržet počet krevních destiček dlouhodobě pod kontrolou.

Vždy používejte Nplate přesně tak, jak Vám řekl Váš lékař. Pokud si nejste jisti, ověřte si to u svého lékaře nebo lékárníka.

Pokyny na přípravu a podání injekce Nplate

Po příslušném školení Vám může lékař dovolit, abyste si podával(a) Nplate sám (sama). Přečtěte si, prosím, pokyny, jak si injekčně podat Nplate dle pokynů Vašeho lékaře na konci této příbalové informace. Pokud Vám lékař dovolil, abyste si podával(a) Nplate sám (sama), měl(a) byste každý měsíc navštívit svého lékaře, aby mohl zkontrolovat, zda na vás Nplate účinkuje nebo zda je třeba zvážit jinou léčbu.

Po prvním měsíci, kdy si budete Nplate podávat sám (sama), budete muset prokázat, že si i nadále umíte připravit a podat Nplate sám (sama).

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nplate, než jste měl(a)

Váš lékař zajistí, abyste dostával(a) správnou dávku přípravku Nplate. Jestliže jste dostal(a) více přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, nemusíte cítit žádné tělesné příznaky, avšak počet Vašich krevních destiček může vzrůst na velmi vysoké hodnoty, což může zvýšit riziko srážení krve. Proto se pro případ, že má Váš lékař podezření, že jste dostal(a) více přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, doporučuje, abyste byl(a) sledován(a), zda se u Vás neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, aby Vám mohla být okamžitě poskytnuta příslušná léčba.

Jestliže Vám Váš lékař povolil podávat si přípravek sám (sama) a Vy jste použil(a) více Nplate, než jste měl(a), okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste použil(a) méně přípravku Nplate, než jste měl(a)

Váš lékař zajistí, abyste dostával(a) správnou dávku přípravku Nplate. Jestliže jste dostal(a) méně přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, nemusíte cítit žádné tělesné příznaky, avšak počet krevních destiček může klesnout, což může zvýšit riziko krvácení. Proto se pro případ, že má lékař podezření, že jste dostal(a) méně přípravku Nplate, než jste měl(a) dostat, doporučuje, abyste byl(a) sledován(a), zda se u Vás neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, aby Vám mohla být okamžitě poskytnuta příslušná léčba.

Jestliže Vám Váš lékař dovolil podávat si přípravek sám (sama) a Vy jste použil(a) méně Nplate, než jste měl(a), okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Nplate

Jestliže jste dávku Nplate vynechal(a), domluvíte se s Vaším lékařem(lékařkou), kdy byste měl(a) dostat další dávku.

Jestliže Vám Váš lékař dovolil podávat si přípravek sám (sama) a Vy jste si zapomněl(a) podat injekci, okamžitě informujte svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nplate

Jestliže jste přestal(a) přípravek Nplate používat, pravděpodobně budete mít znovu nízký počet krevních destiček (trombocytopenii). Váš lékař rozhodne, zda byste měl(a) Nplate přestat používat.

Svépomocné podávání Nplate

Váš lékař může rozhodnout, že je nejlepší, když si budete Nplate aplikovat sám (sama). Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vám ukážou, jak si Nplate sám (sama) aplikovat. Nepokoušejte si sám (sama) Nplate podat, pokud jste nebyl(a) proškolen(a). Je velmi důležité připravit Nplate správně a vzít si správnou dávku (viz bod 7. Pokyny pro přípravu a podání injekce Nplate, na konci této příbalové informace.)

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Nplate nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté: mohou ovlivnit více než 1 z 10 pacientů
- bolest hlavy;
- alergická reakce;
- infekce horních cest dýchacích.

Časté: mohou ovlivnit až 1 z 10 pacientů
- poruchy kostní dřeně včetně zvýšené tvorby vláken v kostní dřeni (retikulin);
- poruchy spánku (insomnie);
- závratě;
- mravenčení nebo necitlivost rukou či nohou (parestézie);
- migréna;
- zrudnutí kůže;
- krevní sraženina v plicní tepně (plicní embólie);
- pocit na zvracení;

- průjem;
- bolest břicha;
- poruchy trávení (dyspepsie);
- zácpa;
- svědění kůže (pruritus);
- podkožní krvácení (ekchymóza);
- podlitiny (zhmoždění),
- vyrážka;
- bolest kloubů (artralgie);
- bolest nebo slabost svalů (myalgie);
- bolest rukou či nohou;
- křeče svalů;
- bolest zad;
- bolest kostí;
- únava;
- reakce v místě vpichu;
- otok rukou či nohou (periferní edém);
- chřipce podobné onemocnění;
- bolest;
- slabost (asténie);
- horečka (prodloužený horečnatý stav);
- zimnice;
- zhmoždění;
- otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, který může způsobit ztížené polykání nebo dýchání (angioedém);
- zánět žaludku a tenkého střeva;
- bušení srdce;
- zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida);
- zánět cest, které vedou vzduch do plic (bronchitida);
- krevní sraženina v žilách (hluboká žilní trombóza).

Časté: mohou ovlivnit až 1 z 10 pacientů (mohou se projevit při vyšetření krve nebo moči)
- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie) a nízký počet krevních destiček (trombocytopenie) po ukončení léčby přípravkem Nplate;
- počet krevních destiček zvýšený nad normu (trombocytóza);
- anémie (chudokrevnost).

Méně časté: mohou ovlivnit až 1 ze 100 pacientů
- selhání kostní dřeně; porucha kostní dřeně, která způsobuje její jizvení (myelofibróza); zvětšená slezina (splenomegalie); krvácení z pochvy (vaginální hemoragie); krvácení z konečníku (rektální hemoragie); krvácení z úst (hemoragie úst); krvácení v místě vpichu (hemoragie v místě vpichu);
- srdeční záchvat (infarkt myokardu); zvýšená tepová frekvence;
- závrať nebo pocit točení hlavy (vertigo);
- problémy s očima včetně: krvácení v oku (konjunktiválního hemoragie); obtížného zaostřování nebo rozmazaného vidění (porucha akomodace, papiloedém nebo porucha oka); slepoty; svědění očí (oční pruritus); zvýšeného slzení (zvýšená lakrimace); nebo poruch vidění;
- problémy trávicího traktu včetně: zvracení, zápachu z úst; obtížného polykání (dysfagie); poruch trávení nebo pálení žáhy (gastroezofageální refluxní choroba); krve ve stolici; (hematochezie); nevolnosti; vředů a puchýřků v ústech (stomatitida); změny zabarvení zubů;
- snížení hmotnosti; zvýšení hmotnosti; nesnášenlivost alkoholu; ztráta chuti k jídlu (anorexie nebo snížená chuť k jídlu); dehydratace;
- celkový pocit nepohody (nevolnost); bolest na hrudi; podrážděnost; otok obličeje (edém obličeje); pocit horka; zvýšená tělní teplota; pocit nervozity;
- chřipka; lokalizovaná infekce; zánět sliznice v nosu a krku (nazofaryngitida);

- problémy s nosem a krkem včetně: kašle, výtoku z nosu (rinorea); sucha v krku; dýchavičnosti nebo obtížného dýchání (dyspnoe); ucpaného nosu; bolestivého dýchání (bolestivá respirace);
- bolestivé otoky kloubů způsobené kyselinou močovou (rozkladný produkt potravy) (dna);
- svalové napětí; svalová slabost; bolest v ramenou; svalové záškuby;
- problémy s nervovým systémem včetně mimovolních svalových záškubů (klonus); změněné chuti (dysgeuzie); snížené chuti (hypogeuzie); sníženého citlivosti, převážně na kůži (hypestezie); změna nervových funkcí rukou a nohou (periferní neuropatie); krevní sraženina v příčném splavu (trombóza transverzálního sinu);
- deprese; neobvyklé sny;
- vypadávání vlasů (alopecie); přecitlivělost na světlo (fotosenzitivní reakce); akné; alergická reakce kůže po styku s alergenem (kontaktní dermatitida); kožní projevy s vyrážkou a puchýři (ekzém); suchá kůže; zarudnutí kůže (erytém); závažné šupinatění nebo olupování kůže (exfoliativní vyrážka); neobvyklý růst vlasů; zhrubnutí a svědění kůže způsobené opakovaným škrábáním (prurigo); krvácení pod povrchem kůže nebo tvorba modřin pod kůží (purpura); hrbolatá kožní vyrážka (papulózní vyrážka); svědivá kožní vyrážka (pruritická vyrážka); generalizovaná kožní vyrážka (kopřivka); hrbolky na kůži (kožní nodulus); neobvyklý zápach kůže (abnormální zápach kůže);
- problémy s krevním oběhem včetně krevní sraženiny v žíle v játrech (trombóza vrátnicové žíly); nízký krevní tlak (hypotenze); zvýšený krevní tlak; ucpání krevní cévy (periferní embólie); snížený průtok krve v rukách, kotnících nebo chodidlech (periferní ischémie); otok a sraženiny v žilách, které mohou být mimořádně citlivé na dotyk (flebitida nebo povrchová tromboflebitida); krevní sraženina (trombóza);
- vzácné onemocnění vyznačující se obdobími pálivé bolesti, zarudnutím a horkostí chodidel a rukou (erytromelalgie).

Méně časté: mohou ovlivnit až 1 ze 100 pacientů (mohou se projevit při vyšetření krve a moči)
- vzácný typ anémie, při kterém je snížený počet červených krvinek, bílých krvinek i krevních destiček (aplastická anémie);
- zvýšený počet bílých krvinek (leukocytóza);
- nadměrná tvorba krevních destiček (trombocytémie); zvýšený počet krevních destiček; abnormální počet krevních buněk, které zabraňují krvácení;
- změny některých krevních vyšetření (zvýšení transaminázy; zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi);
- nebo rakovina bílých krvinek (mnohonásobný myelom);
- bílkovina v moči.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nplate uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 ºC – 8 ºC).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek může být vyndán z chladničky na dobu 30 dnů při pokojové teplotě (do 25 ºC), pokud je uchováván v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nplate obsahuje

- Léčivou látkou je romiplostim.

  Jedna injekční lahvička Nplate 250 mikrogramů prášek pro injekční roztok obsahuje celkem 375 mikrogramů romiplostimu. Injekční lahvička umožňuje přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 250 mikrogramů romiplostimu. Po rozpuštění obsahuje 0,5 ml připraveného roztoku 250 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

  Jedna injekční lahvička Nplate 500 mikrogramů prášek pro injekční roztok obsahuje celkem 625 mikrogramů romiplostimu. Injekční lahvička umožňuje přeplnění, což zaručuje, že bude podáno 500 mikrogramů romiplostimu. Po rozpuštění obsahuje 1 ml připraveného roztoku 500 mikrogramů (500 mikrogramů/ml) romiplostimu.

- Dalšími složkami jsou:
  Prášek: mannitol (E421), sacharóza, histidin, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a polysorbát 20.
  Rozpouštědlo: voda pro injekci.

Jak přípravek Nplate vypadá a co obsahuje toto balení

Nplate je bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku, dodávaný v jednorázové skleněné injekční lahvičce o objemu 5 ml.

Nplate je dodáván v balení s 1 nebo 4 sadami. Jedna sada obsahuje:
1 lahvičku s 250 mikrogramy nebo 500 mikrogramy romiplostimu.
1 předplněnou injekční stříkačku obsahující 0,72 ml nebo 1,2 ml vody pro injekci pro rekonstituci.
1 táhlo pístu pro předplněnou injekční stříkačku.
1 sterilní adaptér na injekční lahvičky.
1 sterilní 1 ml injekční stříkačku s Luerovým konektorem.
1 sterilní bezpečnostní jehlu.
4 alkoholové tampóny.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

Držitel rozhodnutí o registraci
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

Výrobce
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irsko

Výrobce
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

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

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

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

7. Pokyny pro přípravu a podání injekce Nplate

Tato část obsahuje informace o tom, jak si můžete podat sám (sama) injekci Nplate. Je důležité, abyste si nepodávali injekci sám (sama), pokud jste neabsolvoval(a) školení od svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Pokud máte dotazy, jak si podat injekci, požádejte o pomoc svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka. Je velmi důležité, aby byl lék správně připraven a aby byla podána správná dávka.

Tato část je rozdělena do následujících bodů:

Než začnete
Krok 1. Příprava pomůcek na injekci
Krok 2. Příprava injekční lahvičky k použití, připojení adaptéru injekční lahvičky
Krok 3. Příprava injekční stříkačky se sterilní vodou
Krok 4. Rozpouštění Nplate vstříknutím vody do injekční lahvičky
Krok 5. Příprava nové injekční stříkačky na injekci
Krok 6. Příprava injekční jehly
Krok 7. Výběr a příprava místa injekce
Krok 8. Aplikace roztoku Nplate
Krok 9. Likvidace materiálu

Než začnete

Důkladně si přečtěte všechny pokyny. Tyto pokyny jsou určeny pro pacienty, kteří už absolvovali školení, jak si podat injekci od zdravotnického personálu jako je lékař, zdravotní sestra nebo lékárník. Pokud jste školení neabsolvoval(a), vyhledejte, prosím, zdravotnický personál.

Nplate souprava na svépomocné podání injekce musí být uchovávána v původním obalu až do použití z důvodu ochrany injekční lahvičky Nplate před světlem. Nplate soupravu na svépomocné podání uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

Po rozpuštění léku Nplate ho ihned injekčně aplikujte.

Po podání předepsané dávky může část roztoku Nplate zbýt. Nplate nepoužívejte opakovaně! Jakékoliv zbytky rozpuštěného léku Nplate musí být zlikvidovány ihned po dokončení aplikace. Zbytky léku Nplate v injekční lahvičce nesmí být NIKDY použity znovu pro další injekci.

Krok 1. Příprava pomůcek na injekci

Postupujte takto:

- Vyberte si dobře osvětlený, rovný pracovní povrch, například stůl.

- Vyndejte z chladničky soupravu na svépomocné podání léku Nplate. **Nepoužívejte ji v případě, že byla uchovávána v mrazáku.** Pokud máte jakékoliv otázky o uchovávání, vyhledejte zdravotnický personál pro další pokyny. **Zkontrolujte datum doby použitelnosti na soupravě pro svépomocné podání. Pokud doba použitelnosti již skončila, nepoužívejte ji.** Nepokračujte a vyhledejte zdravotnický personál.

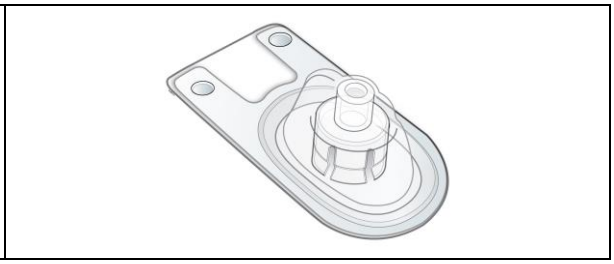
- **Poznámka:** Pokud Vás Váš lékař informoval, že potřebujete na svou dávku léku Nplate více než jednu injekci Nplate, budete muset použít více než jednu soupravu na svépomocné podání. Postupujte podle kroků popsaných v této příbalové informaci a použijte tolik souprav na svépomocné podání, kolik je třeba na podání předepsané dávky léku Nplate.

- **Přesvědčte se, že máte následující pomůcky:**

alkoholový tampon **4x**

injekční lahvička s práškem, 250 mikrogramů NEBO 500 mikrogramů **1x**

13 mm adaptér na injekční lahvičku **1x**



táhlo pístu k předplněné injekční stříkačce se sterilní vodou **1x**	předplněná injekční stříkačka se sterilní vodou **1x**
1 ml injekční stříkačka s Luer konektorem **1x**	sterilní bezpečnostní jehla **1x**

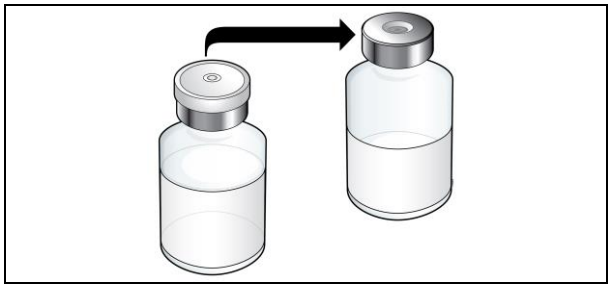
- **Neotvírejte** tyto pomůcky, pokud to není uvedeno v pokynech.
- **Nepoužívejte** části, s kterými viditelně někdo manipuloval nebo jsou poškozené.
- Pomůcky **nepoužívejte** opakovaně.

Krok 2. Příprava injekční lahvičky k použití, připojení adaptéru injekční lahvičky

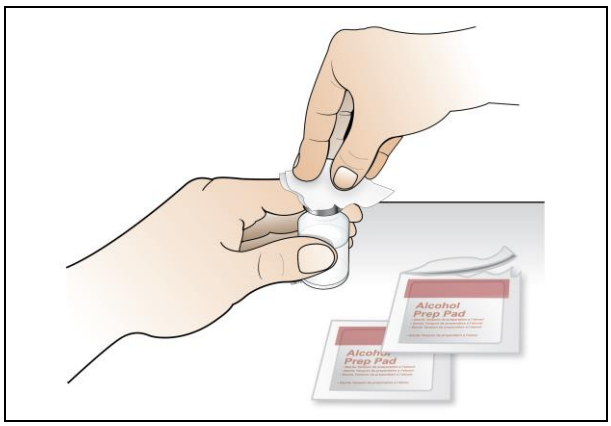
Potřebujete: 2 lihové tampóny, 1 injekční lahvičku a 1 balení adaptéru na injekční lahvičku.

Postupujte takto:

- **Umyjte si ruce** mýdlem a teplou vodou.
- **Rovný pracovní povrch očistěte novým alkoholovým tampónem.**
- **Odstraňte červený (250 mikrogramů) nebo modrý (500 mikrogramů) plastový kryt z injekční lahvičky.**

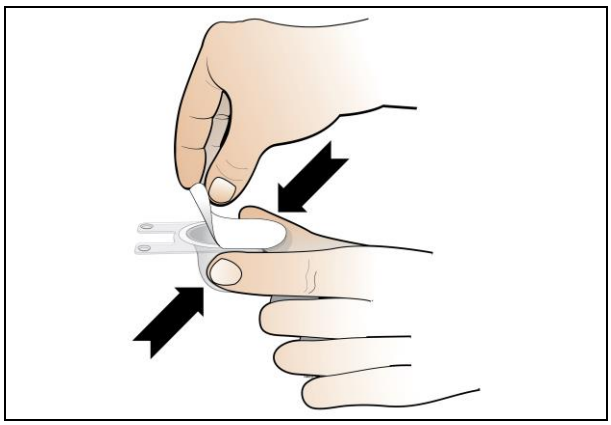


- Novým alkoholovým tampónem **očistěte zátku injekční lahvičky.**
- Po očištění **se** zátky na injekční lahvičce **nedotýkejte.**

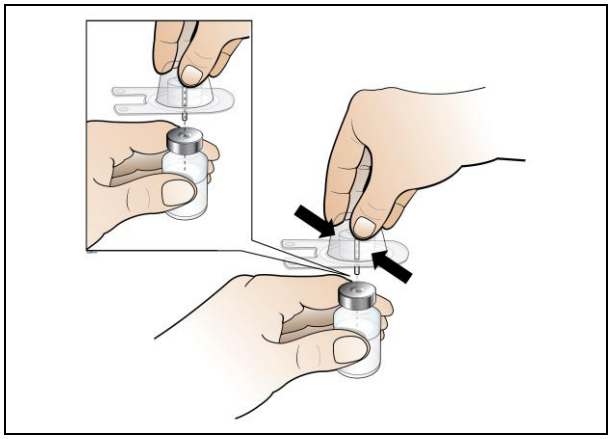


- **Pomalu odtrhněte papírový kryt z adaptéru na injekční lahvičky, adaptér na injekční lahvičky ponechte v plastovém obalu.**

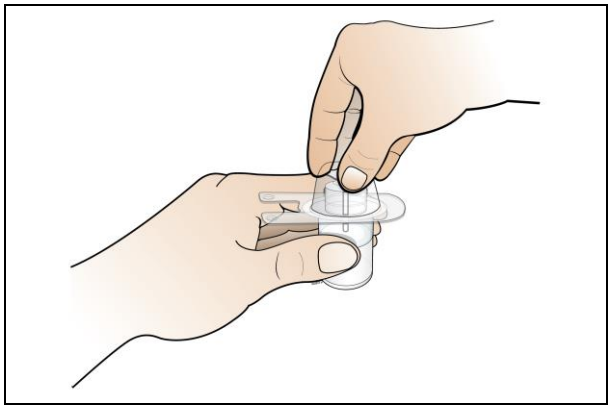
- **Nedotýkejte se** zátky injekční lahvičky ani špičky adaptéru na injekční lahvičky.



- **Injekční lahvičku držte na stole** a špičku adaptéru na injekční lahvičky v plastovém obalu **přiložte ke středu zátky na injekční lahvičce.**

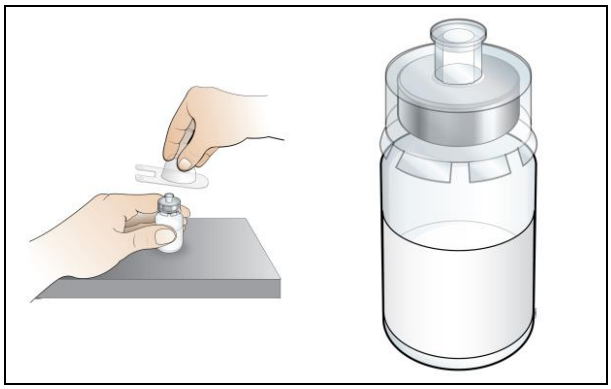


- **Zatlačením** až na doraz **nasaďte adaptér injekční lahvičky** pevně **na injekční lahvičku.**



- **Odstraňte plastový obal adaptéru injekční lahvičky tak, aby adaptér zůstal nasazen na injekční lahvičce.**

- **Nedotýkejte** se vršku adaptéru injekční lahvičky.



Krok 3. Příprava injekční stříkačky se sterilní vodou

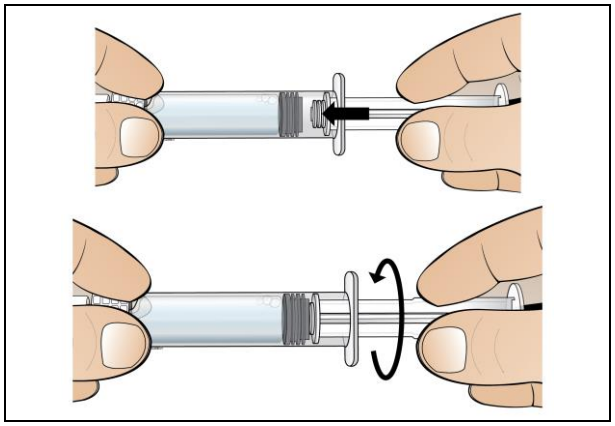
Potřebujete: Předplněnou injekční stříkačku se sterilní vodou a táhlo pístu.

Než začnete s krokem 3, všimněte si, prosím, následujícího:

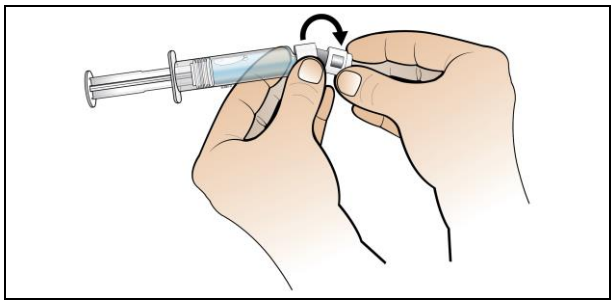
- Průhledné táhlo pístu MUSÍ být vždy připojeno před odlomením bílého hrotu z předplněné injekční stříkačky s vodou. Proveďte krok 3a před krokem 3b.

Postupujte takto:

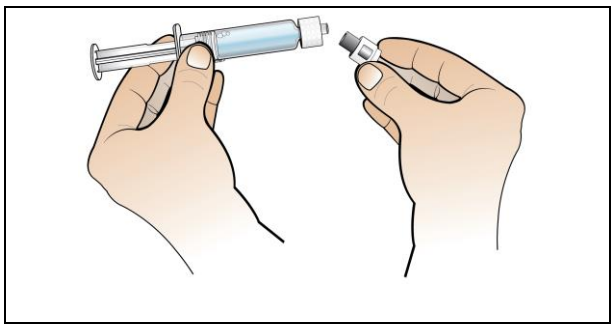
- **Krok 3a: Nasaďte průhledné plastové táhlo pístu na předplněnou injekční stříkačku se sterilní vodou** přiložením konce táhla pístu se závitem k injekční stříkačce a opatrně našroubujte táhlo ve směru hodinových ručiček k šedému pístu injekční stříkačky, až do slabého odporu. Nedotahujte násilím.



- **Krok 3b: Držte stříkačku jednou rukou a druhou rukou ohněte špičku bílého uzávěru z plastu dolů.** Tím se rozlomí spoj bílého uzávěru.



- Po rozlomení spoje **odtrhněte bílý plastový kryt. Objeví se šedá guma.**



Krok 4. Rozpouštění Nplate vstříknutím vody do injekční lahvičky

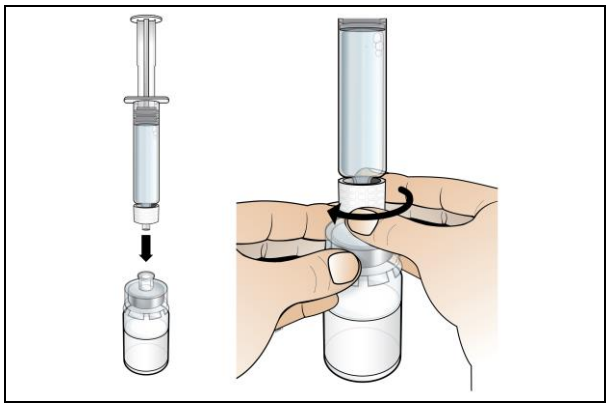
Potřebujete: Předplněnou injekční stříkačku se sterilní vodou a injekční lahvičku s nasazeným adaptérem.

Než začnete s krokem 4, všimněte si, prosím, následujícího:

- **Rozpouštějte prášek** pomalu a důkladně. Je to bílkovinný přípravek a bílkoviny se mohou snadno poškodit nevhodným mícháním nebo nadměrným třepáním.

Postupujte takto:

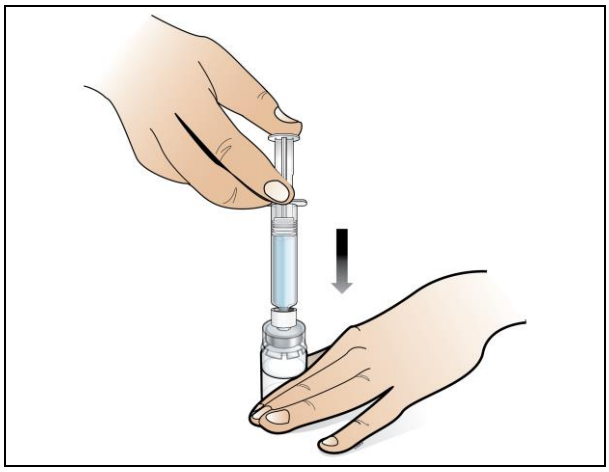
- **Injekční lahvičku položte na stůl a nasaďte injekční stříkačku naplněnou vodou na injekce do adaptéru na lahvičky tak,** že držíte vnější konec adaptéru jednou rukou a druhou rukou nasaďte špičku injekční stříkačky na adaptér a otáčejte jí po směru hodinových ručiček, dokud neucítíte slabý odpor.



- **Velmi pomalu a opatrně zatlačte na táhlo pístu, abyste vytlačili všechnu vodu z injekční stříkačky do injekční lahvičky.** Voda musí stékat pomalu na prášek.

- **Nevstříkněte** vodu do injekční lahvičky prudce.

- **Poznámka:** Po vytlačení vody do injekční lahvičky se píst často vrátí zpět. Není třeba tlačit na píst pro dokončení kroku 4.



Zatlačte pomalu a opatrně

Než budete pokračovat:

- **Přesvědčte se,** že před rozpouštěním byla všechna voda z injekční stříkačky vytlačena do injekční lahvičky.

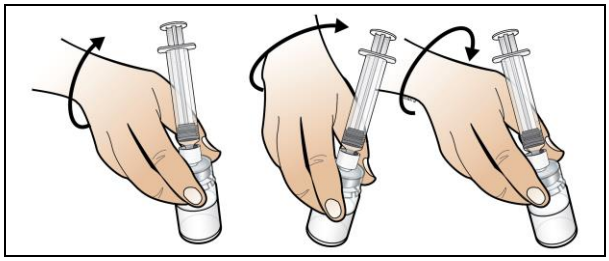
- **Uchopte injekční lahvičku v místě nasazení na adaptér mezi prsty, jemně lahvičkou kružte otáčením zápěstí, dokud se všechen prášek nerozpustí a tekutina v injekční lahvičce není čirá a bezbarvá.**

- **Jemně** zakružte injekční lahvičkou.

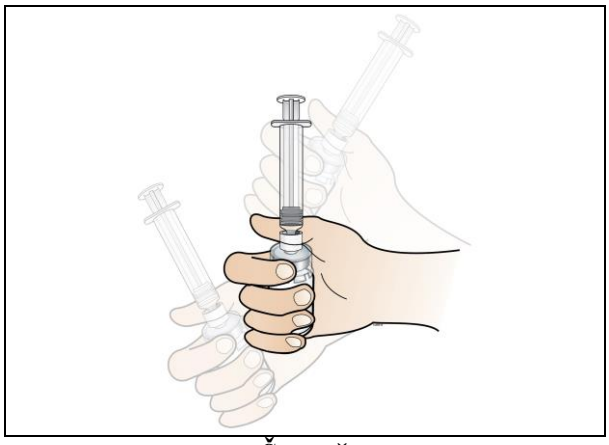
- Injekční lahvičkou **netřepejte**.

- **Neválejte** injekční lahvičku mezi dlaněmi.

- **Poznámka:** Úplné rozpuštění prášku může trvat až 2 minuty.



Správně



Špatně

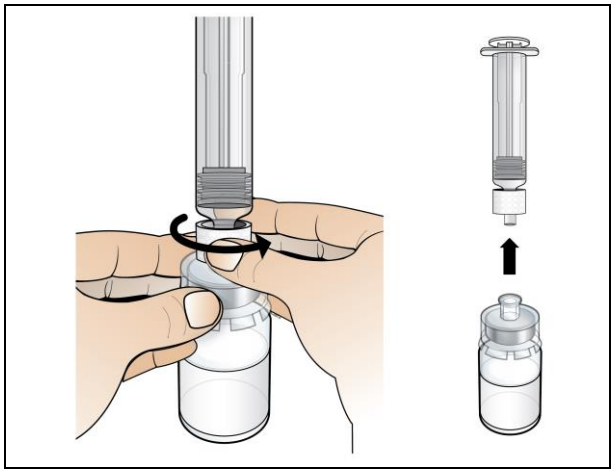
Než budete pokračovat:

- **Prohlédněte** rozpuštěnou tekutinu, zda neobsahuje pevné částice a/nebo nezměnila barvu. Musí být čirá a bezbarvá a úplně rozpuštěná.

- **Poznámka:** pokud **změní barvu nebo obsahuje pevné částice,** kontaktujte zdravotnického pracovníka.

- Před odstraněním injekční stříkačky **se přesvědčte**, že je roztok je úplně rozpuštěný.

- **Po úplném rozpuštění Nplate odpojte prázdnou injekční stříkačku otáčením proti směru hodinových ručiček od adaptéru injekční lahvičky.**



- **Prázdnou injekční stříkačku vyhoďte** do nádoby na ostrý nebo nebezpečný odpad. Injekční lahvičku s rozpuštěným Nplate si ponechte poblíž. Ihned si připravte novou injekční stříkačku na injekci.

- Podání injekce Nplate **neodkládejte**.

Krok 5. Příprava nové injekční stříkačky na injekci

Potřebujete: Nové balení 1 ml injekční stříkačky a injekční lahvičku s rozpuštěným, čirým Nplate.

Než budete pokračovat:

- Před zahájením tohoto kroku z**kontrolujte** dávku.

- **Poznámka:** Roztok Nplate je vysoce účinný, a proto je přesnost dávky a její odměření důležité.

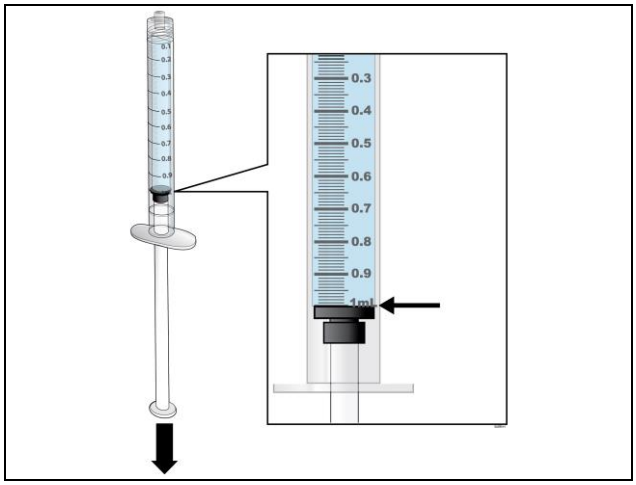
- **Přesvědčte se,** že jste před podáním odstranil(a) všechny vzduchové bubliny.

Postupujte takto:

- **Vyndejte 1 ml injekční stříkačku z obalu.**

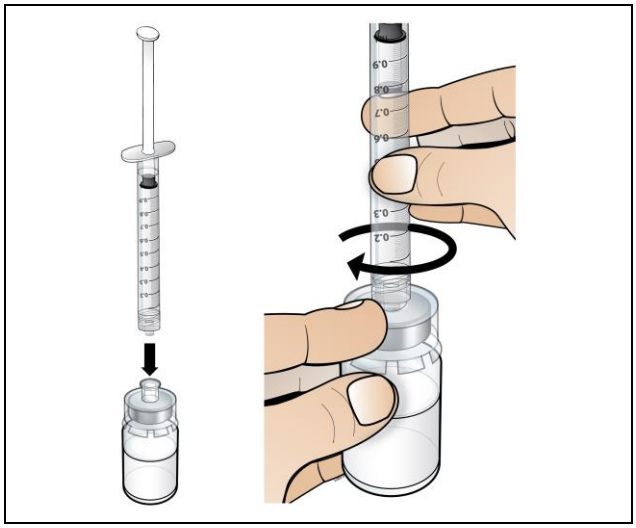
- **Natáhněte do injekční stříkačky vzduch ke značce 1 ml.**

- **Nevytahujte** píst dále než k 1 ml.



Natáhněte do injekční stříkačky vzduch ke značce 1 ml

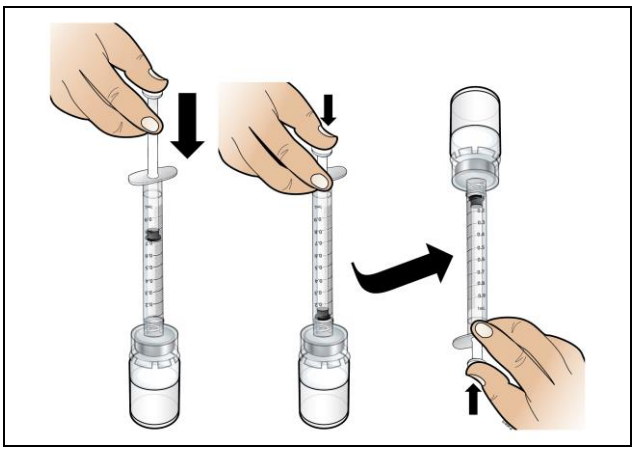
- **Nasaďte 1 ml injekční stříkačku na adaptér injekční lahvičky** s rozpuštěným Nplate otáčením hrotu injekční stříkačky po směru hodinových ručiček na adaptér injekční lahvičky, až do slabého odporu.



A. **Vytlačte vzduch do injekční lahvičky.**

B. **Stále tlačte na píst.**

C. **Otočte injekční lahvičku spojenou s injekční stříkačkou** tak, aby byla injekční lahvička přímo nad injekční stříkačkou.

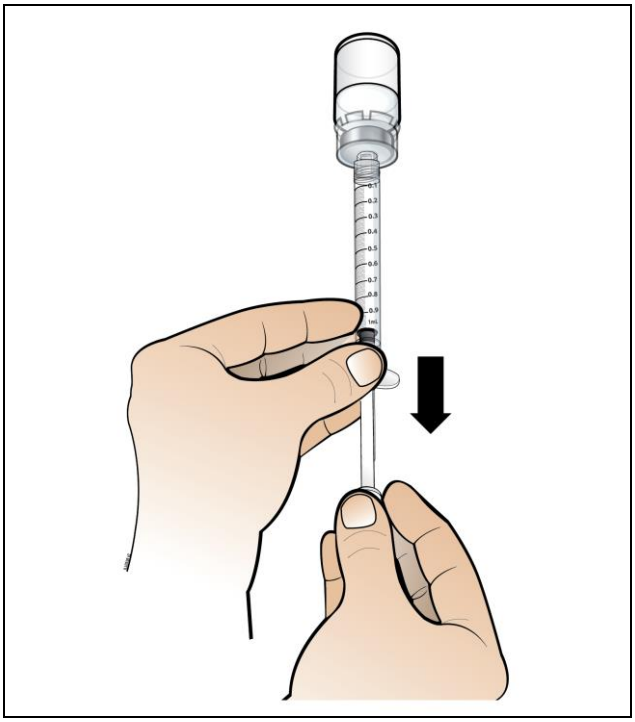


A. **B.** **C.**
Otočit

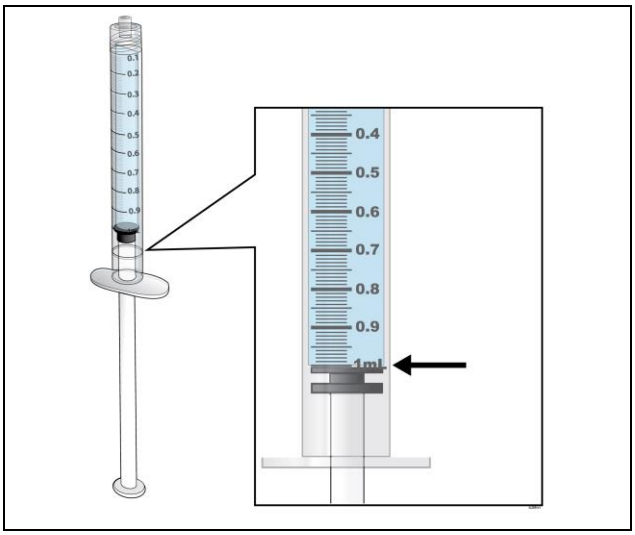
- **Natáhněte všechnu tekutinu do injekční stříkačky.**

  - Maximální aplikovatelný objem pro injekční lahvičku s 250 mikrogramy je 0,5 ml a pro injekční lahvičku s 500 mikrogramy je 1 ml.

- **Nevytahujte píst z těla** injekční stříkačky.

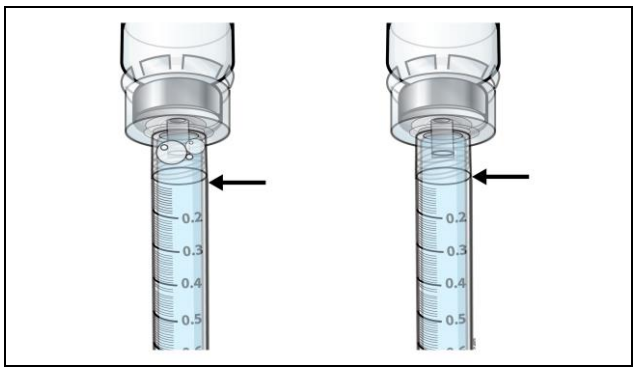


- **Přesvědčte se,** že píst zůstává v injekční stříkačce.



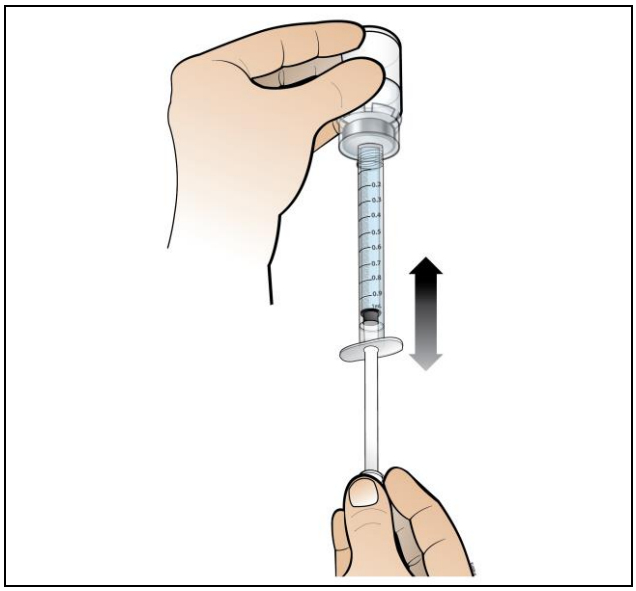
Správně

- **Zkontrolujte a odstraňte všechny vzduchové bubliny v injekční stříkačce.**
  - Jemně poklepávejte prsty na injekční stříkačku, aby se oddělily bubliny od tekutiny.
  - Pomalu **tlačte píst nahoru,** abyste vytlačili vzduchové bubliny z injekční stříkačky.



Vzduchové bubliny: Špatně **Správně**

- **Pomalu vytahujte píst zpět tak, aby ve stříkačce bylo správné množství přípravku předepsané zdravotnickým pracovníkem.**
- **Přesvědčte se, že je konec pístu na úrovni označení na injekční stříkačce, které odpovídá Vaší předepsané dávce.** Pokud je třeba, vytlačte tekutinu zpět do injekční lahvičky, abyste odměřil(a) požadovanou dávku.



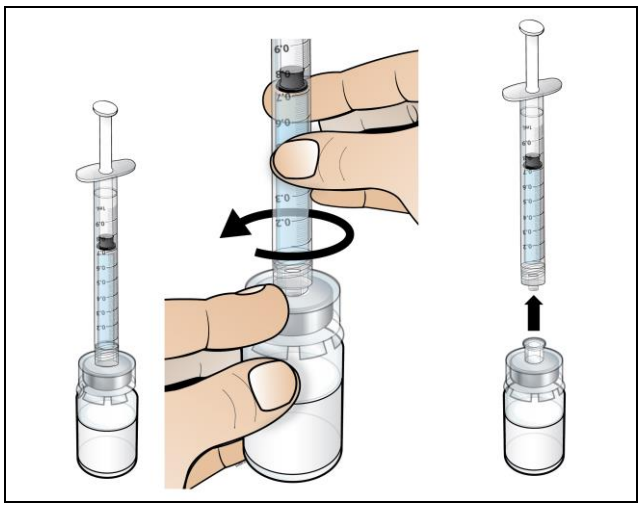
Upravte množství podle předepsané dávky

- **Naposledy zkontrolujte, že je v injekční stříkačce správné množství tekutiny na Vaši dávku** a že jsou všechny vzduchové bubliny odstraněny.

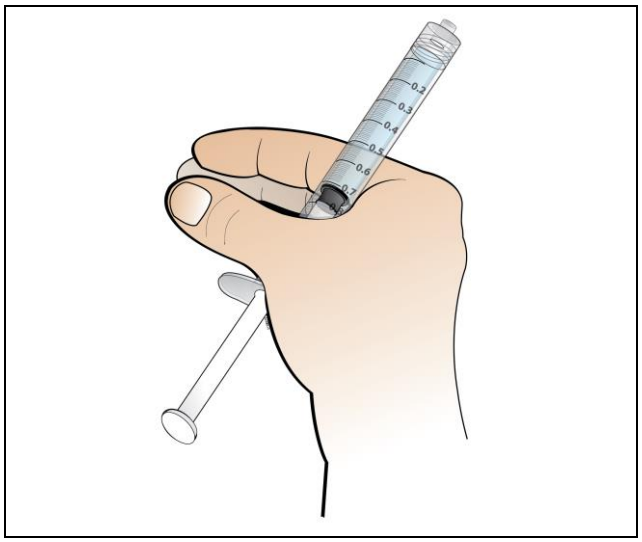
Než budete pokračovat:

- **Přesvědčte se,** že je v injekční stříkačce správné množství tekutiny na Vaši dávku.
- **Přesvědčte se,** že jsou všechny vzduchové bubliny odstraněny z injekční stříkačky.

- Po odstranění všech vzduchových bublin a naplnění injekční stříkačky správnou dávkou **odšroubujte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky.**



- **Naplněnou stříkačku držte v ruce a nedotýkejte se špičky injekční stříkačky.**
- Po odpojení od injekční lahvičky naplněnou injekční stříkačku **neodkládejte**.

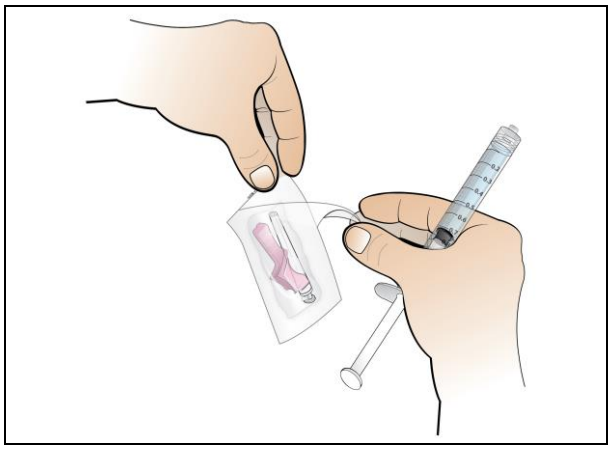


Krok 6. Příprava injekční jehly

Potřebujete: Naplněnou injekční stříkačku s odměřenou dávkou Nplate a bezpečnostní jehlu.

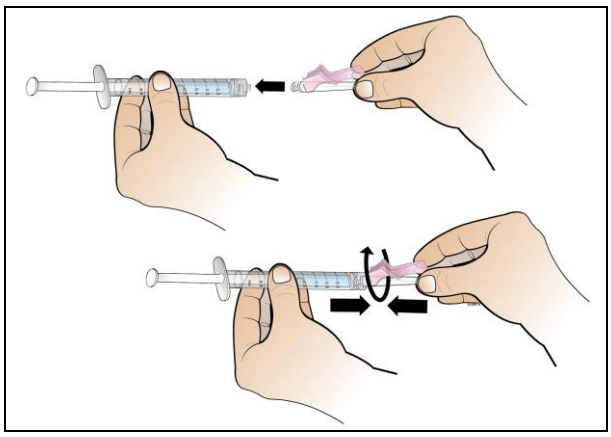
Postupujte takto:

- V dlani držte injekční stříkačku špičkou nahoru a **bezpečnostní jehlu vyndejte z obalu.**



- **Nasaďte bezpečnostní jehlu** na naplněnou injekční stříkačku. **Otočením za silného tlaku** nasaďte bezpečnostní jehlu na injekční stříkačku. **Otáčejte po směru hodinových ručiček**, aby zapadla na špičku Luer konektoru.

- Nyní je lék připraven k injekci. IHNED přejděte ke kroku 7.

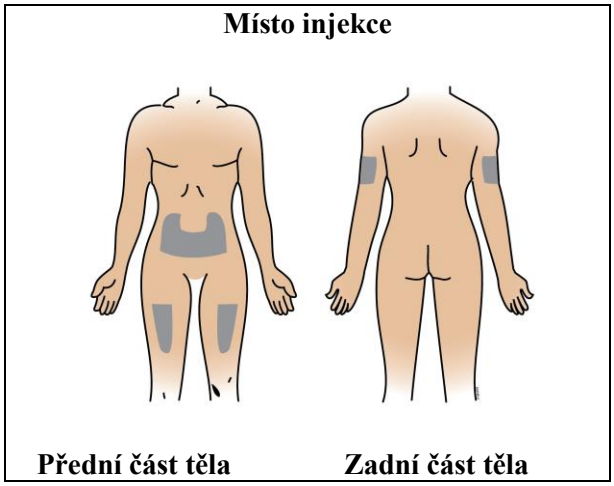


Krok 7. Výběr a příprava místa injekce

Potřebujete: Nový alkoholový tampón.

Postupujte takto:

- **Vyberte místo injekce.** Pro Nplate jsou doporučena tři místa aplikace:
  - Střední část horní strany stehen
  - Břicho kromě oblasti v okruhu 5 centimetrů od pupku
  - Pokud Vám podává injekci někdo jiný, může použít i zadní stranu horní části paží
  - Místa **střídejte** při každé injekci.

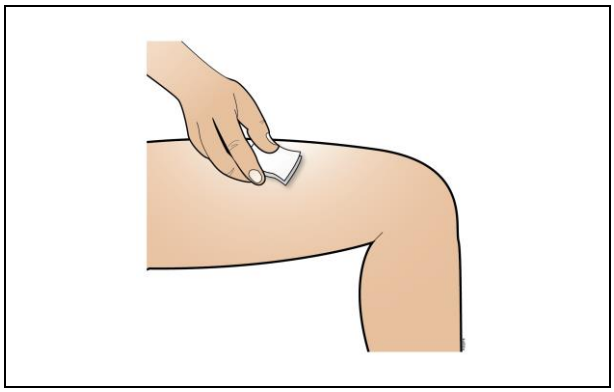


- **Neaplikujte do oblastí, kde je kůže citlivá, s podlitinami a tvrdá.**

- **Neaplikujte** do oblastí s jizvami nebo strijemi.

- Místo podání Nplate očistěte krouživým pohybem alkoholovým tampónem.

- **Nedotýkejte se** této oblasti před podáním injekce.

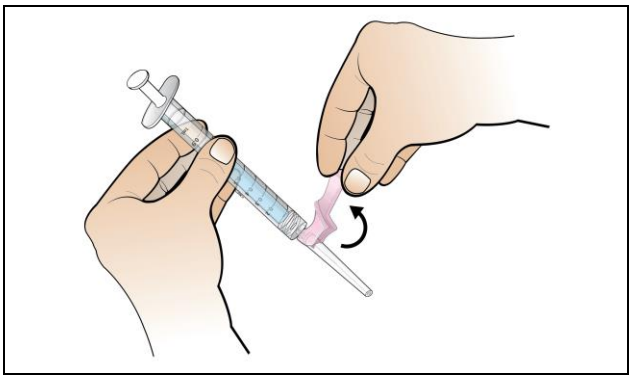


Krok 8. Aplikace roztoku Nplate

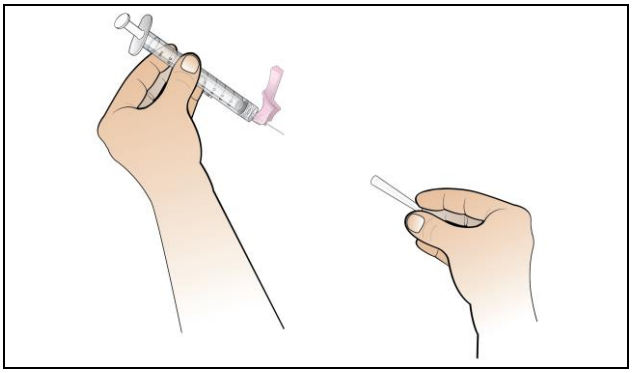
Potřebujete: Naplněnou injekční stříkačku s jehlou.

Postupujte takto:

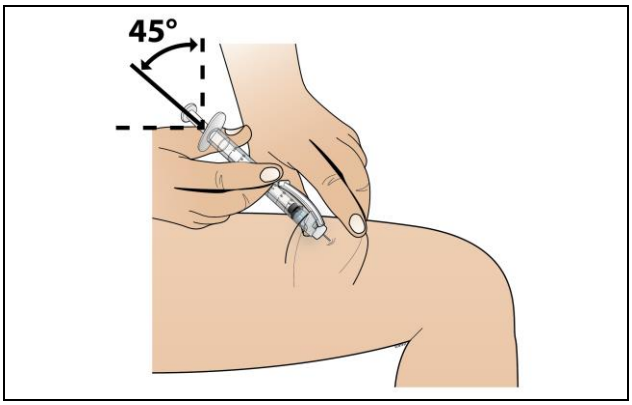
- **Odklopte růžový bezpečnostní kryt** (směrem k injekční stříkačce a od jehly).



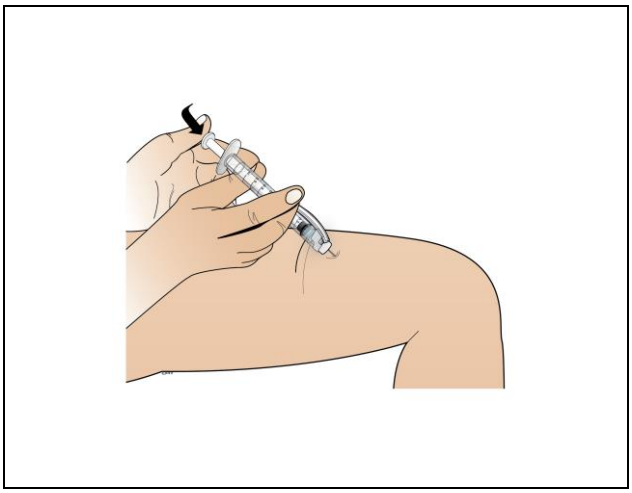
- Uchopte injekční stříkačku do jedné ruky a druhou rukou opatrně přímým tahem z jehly **sejměte průhledný chránič jehly**.
- Průhledný chránič jehly **odstraňte** před podáním injekce.



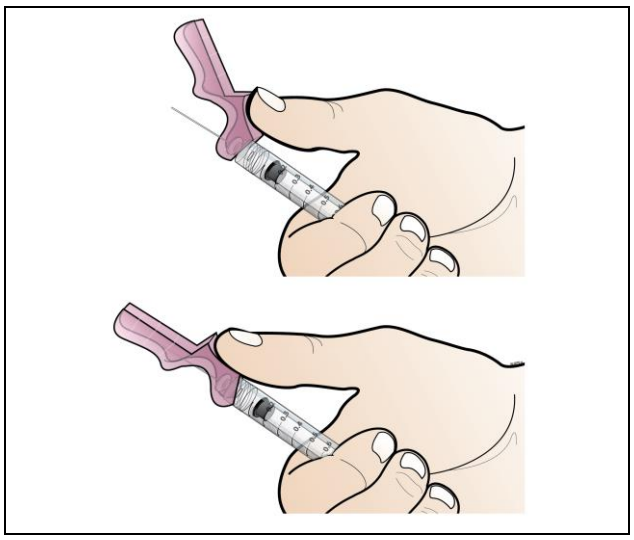
- Jednou rukou **jemně stiskněte očištěnou oblast** kůže a pevně ji držte. Druhou rukou **držte injekční stříkačku (jako tužku) pod úhlem 45°** u pokožky.
- Krátkým, prudkým pohybem **vbodněte jehlu do kůže.**



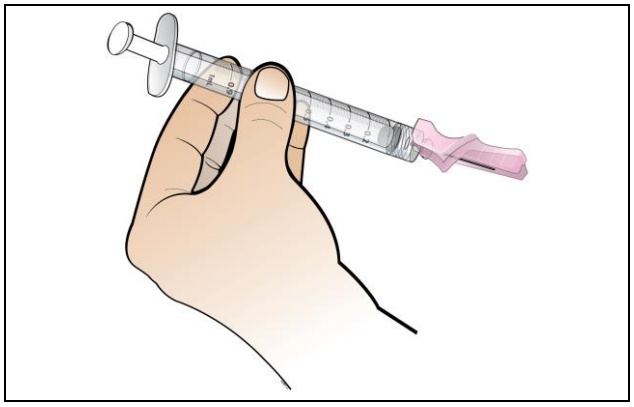
- Aplikujte předepsanou dávku podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte ji z kůže **opatrně pod stejným úhlem jako při aplikaci.**
- V místě injekce může dojít ke slabému krvácení. Na místo injekce můžete na 10 vteřin přitisknout kousek vaty nebo gázy.
- **Místo aplikace netřete.** Pokud je třeba, přelepte místo aplikace náplastí.



- **Po podání injekce aktivujte růžový bezpečnostní kryt zatlačením dopředu palcem (nebo koncem prstu) stejné ruky**, dokud neuslyšíte nebo neucítíte cvaknutí/zaklapnutí v pozici na jehle.



- **Prohlédněte,** zda je hrot jehly zakrytý. Před likvidací vždy nasaďte na jehlu růžový bezpečnostní kryt.



Krok 9. Likvidace materiálu

Postupujte takto:

- **Ihned vyhoďte injekční stříkačky se zakrytou jehlou** do nádoby na ostré předměty.
- **Ihned vyhoďte použité injekční lahvičky od Nplate** do vhodných nádob na odpad.
- **Přesvědčte se, že vše ostatní bylo vyhozeno do vhodných nádob.**

Pomůcky na injekci a injekční lahvička Nplate nesmí být **NIKDY** použity opakovaně.

- Použitou jehlu a injekční stříkačku **vyhoďte** do nádoby odolné vůči propíchnutí.
- Jakékoliv zbytky Nplate **vyhoďte** do vhodných nádob na odpad. **Zbytky Nplate v injekčních lahvičkách nesmí být NIKDY použity opakovaně na další injekci.**