

Nplate[®] – informační příručka pro lékaře^{*}

Edukační příručka o přípravku Nplate[®] shrnuje údaje o bezpečnosti a účinnosti, včetně informací o rozpoznání a potenciálních rizicích souvisejících s léčbou chronické ITP u dospělých pacientů přípravkem Nplate[®].

Aktualizace: červenec 2011

* Léčba přípravkem Nplate[®] by měla probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.



Obsah

1. Úvod	3
1.1 Nplate® – základní informace	3
1.2 Indikace	3
1.3 Skupiny pacientů, ve kterých nebyla provedena klinická hodnocení	3
1.3.1 Starší pacienti (≥65 let)	3
1.3.2 Děti a dospívající (<18 let)	3
1.3.3 Pacienti s poškozením jater	3
1.3.4 Pacienti s poškozením ledvin	3
2. Bezpečnost	4
2.1 Souhrn informací o bezpečnosti přípravku	4
2.2 Rozpoznaná rizika	4
2.2.1 Zmnožení retikulinu v kostní dřeni	4
2.2.2 Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)	4
2.2.3 Trombocytóza	5
2.2.4 Recidiva trombocytopenie po ukončení léčby	5
2.3 Potenciální rizika	6
2.3.1 Trombotické/tromboembolické komplikace	6
2.3.2 Neutralizující protilátky zkříženě reagující s eTPO	6
2.3.3 Použití přípravku „off-label“ (tj. použití registrovaného přípravku způsobem, který není v souladu se Souhrnem údajů o přípravku) v případech, kdy poměr riziko-přínos nebyl dostatečně studován	7
2.3.4 Možné chyby medikace související s účinností přípravku Nplate® a malým objemem aplikované látky	7
2.4 Nejčastější nežádoucí účinky	8
2.5 Krvácivé příhody	8
3. Klinické zkušenosti	9
3.1 Design klinického hodnocení – fáze III	9
3.2 Definice cílových ukazatelů	9
3.3 Klinická odpověď	10
4. Dávkování a rekonstituce	12
4.1 Dávkování	12
4.1.1 Úvodní dávka	12
4.1.2 Úpravy dávky	12
4.1.3 Výpočet dávky	13
4.2 Rekonstituce	13
4.2.1 Způsob podání	14
4.2.2 Uchovávání rekonstituovaného přípravku Nplate®	15
5. Bibliografie	16
6. Dodatky	16

1. Úvod

Tato informační brožura je určena pro lékaře, kteří zahajují léčbu přípravkem Nplate® v souladu s rozhodnutím o registraci přípravku nebo na tuto léčbu dohlížejí. Smyslem dokumentu je zajistit bezpečné a účelné používání uvedeného přípravku. Dokument obsahuje informace, které mají být používány spolu s příslušným Souhrnem údajů o přípravku (SPC) a Příbalovým letákem (PIL) (viz Dodatek 1 a 2).

1.1 Nplate® – základní informace^{1,2}

Nplate® (romiplostim) je Fc-peptidový fúzní protein, který zvyšuje tvorbu krevních destiček aktivací intracelulární transkripční signální dráhy přes trombopoetinový (TPO) receptor c-Mpl a napodobuje tak působení endogenního trombopoetinu (eTPO).

1.2 Indikace¹

Schválená indikace přípravku Nplate® (romiplostim):

Romiplostim je určen pro dospělé pacienty s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP) po splenektomii, kteří jsou refrakterní na další druhy léčby (např. kortikoidy, imunoglobuliny).

Romiplostim lze považovat za lék druhé linie pro dospělé pacienty, kteří nepodstoupili léčbu splenektomií a u kterých je splenektomie kontraindikována.

1.3 Skupiny pacientů, ve kterých nebyla provedena klinická hodnocení¹

1.3.1 Starší pacienti (≥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. Na základě těchto údajů není sice nezbytné u starších pacientů upravovat dávkování, doporučuje se však opatrnost vzhledem k nízkému počtu pacientů v pokročilém věku dosud zahrnutých do klinických hodnocení.

1.3.2 Děti a dospívající (<18 let)

Podávání Nplate® dětem do 18 let se kvůli nedostatečným údajům o bezpečnosti nebo účinnosti nedoporučuje. Pro tuto skupinu pacientů nelze doporučit žádné dávkování.

1.3.3 Pacienti s poškozením jater

V těchto skupinách pacientů nebyla provedena žádná formální klinická hodnocení. Nplate® by neměl být podáván pacientům se středně těžkým až závažným stupněm jaterního poškození (skóre podle Childa a Puga ≥ 7) s výjimkou 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.

1.3.4 Pacienti s poškozením ledvin

V těchto skupinách pacientů nebyla provedena žádná formální klinická hodnocení. Nplate® by měl být v těchto skupinách pacientů používán se zvýšenou opatrností.

LÉKAŘI BY MĚLI S PACIENTY POUŽÍVAT O BEZPEČNOSTI A ÚČINNOSTI LÉČBY PŘÍPRAVKEM NPLATE®, ABY PACIENTI DOBRĚ POROZUMĚLI PŘÍNOSU TÉTO LÉČBY A RIZIKŮM SOUVISEJÍCÍM S TOUTO LÉČBOU.

2. Bezpečnost

2.1 Souhrn informací o bezpečnosti přípravku

Zmnožení retikulinu v kostní dřeni, progresse stávajících myelodysplastických syndromů (MDS), trombocytóza a recidiva trombocytopenie po vysazení Nplate® patří k rozpoznávaným rizikům spojeným s léčbou Nplate®.

Potenciálními riziky léčby Nplate® jsou trombotické/tromboembolické komplikace, neutralizační protilátky reagující zkříženě s eTPO, užití „off label“ a chybné užití léku (vzhledem k účinnosti Nplate® a malému objemu dávek).

Nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny v oddíle „Nejčastější nežádoucí účinky“ na straně 8. Úplnou tabulku s nežádoucími účinky najdete v SPC v Dodatku 1.

V následujícím textu jsou popsána nejdůležitější rozpoznaná a potenciální rizika související s podáváním přípravku Nplate®, jakož i příslušná varování a opatření, která je třeba vzít v úvahu.

2.2 Rozpoznaná rizika¹

2.2.1 Zmnožení retikulinu v kostní dřeni

Retikulin v kostní dřeni je nespecifickým nálezem, který se může nacházet u pacientů trpících ITP neléčených tromboopoetickými přípravky, jako je Nplate®. Při retrospektivní analýze kostní dřene 40 pacientů s idiopatickou tromboopoetickou purpurou, kteří nebyli léčeni tromboopoetickými přípravky, byl retikulin v kostní dřeni nalezen přibližně u 2/3 z těchto pacientů.³

Ke zmnožení retikulinu kostní dřene dochází pravděpodobně následkem stimulace TPO receptorů, která vyvolává zvýšení počtu megakaryocytů v kostní dřeni, což pak může vést k uvolňování cytokinů.

V průběhu klinických hodnocení byly u 3,7 % pacientů léčených přípravkem Nplate® zaznamenány abnormality kostní dřene týkající se retikulinu. Tyto nežádoucí účinky byly hodnoceny jako: mírné (1 případ), středně těžké (3 případy) nebo těžké (4 případy). Dva další případy nebyly hlášeny jako nežádoucí účinek.

Zmnožení retikulinu kostní dřene mohou naznačovat morfologické změny v buňkách periferní krve a lze jej odhalit biopsií kostní dřene. Doporučuje se proto před léčbou přípravkem Nplate® a v jejím průběhu vyšetřit kompletní krevní obraz a nátěr z periferní krve na přítomnost morfologických buněčných abnormalit.

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

Přirozený průběh zmnožení retikulinu v kostní dřeni není znám.

2.2.2 Progrese stávajících myelodysplastických syndromů (MDS)

Positivní poměr přínosu a rizika u Nplate® byl prokázán pouze u léčby trombocytopenie spojené s chronickou ITP, romiplostim se nesmí používat u jiných klinických stavů spojených s trombocytopenií.

Viz Dodatek 1
Souhrn údajů o přípravku (SPC)

Diagnóza ITP u dospělých a starších pacientů by měla být potvrzena vyloučením ostatních známých příčin prezentujících se trombocytopenií, obzvláště vyloučením MDS. Před zahájením léčby romiplostimem a v průběhu nemoci a léčby je třeba zvážit provedení punkce a biopsie kostní dřeně, zejména u pacientů starších 60 let, dále u pacientů se systémovými symptomy nebo abnormálními příznaky, jako je zvýšení počtu periferních blastů.

V klinických hodnoceních Nplate® u pacientů s MDS byly pozorovány případy přechodného zvýšení počtu blastů a byly hlášeny případy progresse MDS do akutní myeloidní leukémie (AML). Na základě dostupných údajů z randomizované studie bylo v rameni s Nplate® numericky více pacientů s progresí onemocnění do AML (placebo 2/72, Nplate® 9/147) a se zvýšením počtu blastů v oběhu o více než 10 % (placebo 3/72, Nplate® 25/147). Randomizace byla v poměru 2 : 1, Nplate®: placebo. V těchto případech byl přechod MDS do AML častěji pozorován u pacientů s klasifikací MDS RAEB – 1 než u pacientů s nízkým rizikem MDS. Celkové přežití a přežití bez progresse bylo stejné v porovnání s placebem. Ve skupině léčené placebem bylo hlášeno více případů smrtelného krvácení. U pacientů léčených Nplate® došlo ke snížení rizika závažného krvácení a ke snížení počtu transfuzí krevních destiček.

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

2.2.3 Trombocytóza

Podle analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří užívali Nplate® ve 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických hodnoceních, byly hlášeny 3 případy trombocytózy, $n = 271$. Nebyly hlášeny žádné klinické následky, které by měly spojitost se zvýšeným počtem krevních destiček u kteréhokoliv z těchto 3 subjektů.

Vzhledem k tomu, že Nplate® zvyšuje počet destiček v závislosti na podané dávce, je třeba pečlivě dodržovat pokyny týkající se dávkování Nplate®, včetně pokynů k vysazení přípravku při zvýšeném počtu krevních destiček a doplňkové léčby, je-li to považováno za nezbytné.

2.2.4 Recidiva trombocytopenie po ukončení léčby

Po ukončení léčby přípravkem Nplate® se trombocytopenie vzhledem ke zvýšené konzumpci krevních destiček při ITP objeví pravděpodobně znovu.

Podle analýzy všech dospělých pacientů s ITP, kteří užívali Nplate® ve 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických hodnoceních, byly hlášeny 4 případy trombocytopenie po ukončení léčby, $n = 271$. U tří ze 4 těchto subjektů poklesly počty destiček pod základní vstupní hodnotu před zahájením léčby. Tyto poklesy byly přechodné (tj. ustoupily za 1 až 14 dní po svém nástupu) a v některých případech bylo zapotřebí zahájit léčbu. Aktuální četnost výskytu trombocytopenie po ukončení léčby není známa, neboť mnohé subjekty v klinických hodnoceních užívají nadále Nplate® v dlouhodobých prodloužených klinických hodnoceních (tj. léčba nebyla vysazena).



Bezpečnost (pokračování)

Podávání antikoagulancií nebo antiagregancií po ukončení léčby přípravkem Nplate® představuje zvýšené riziko krvácení. Pacienti by měli být kvůli riziku případného poklesu počtu krevních destiček přísně sledováni a případně i léčeni, aby po ukončení léčby romiplostimem nedošlo ke krvácení. V případě ukončení léčby přípravkem Nplate® se doporučuje opět nasadit léčbu ITP podle aktuálních doporučených postupů. Doplnková léčba může zahrnovat vysazení antikoagulancií a/nebo antiagregační léčby, podání antagonistů antikoagulancií nebo podporu destiček.

2.3 Potenciální rizika¹

2.3.1 Trombotické/tromboembolické komplikace

Zvýšený počet krevních destiček představuje teoretické riziko trombotických/tromboembolických komplikací. Výskyt trombotických/tromboembolických příhod, zaznamenaných v průběhu klinických hodnocení, byl podobný u přípravku Nplate® (5,9 %) jako u placeba (4,3%) a spojitost mezi těmito příhodami a zvýšeným počtem krevních destiček nebyla pozorována.

O základní incidenci/prevalenci trombotických příhod v populaci pacientů s ITP je dosud k dispozici jen omezené množství údajů. V odborné literatuře se uvádí prevalence trombotických příhod u pacientů s ITP 5 % (Aledort, et al, 2004).⁴ Incidence trombotických příhod se podle literárních pramenů pohybuje u pacientů s ITP v prospektivních studiích od 7 % (Pierrot-Deseilligny, et al, 2006)⁵ do 13 % (Diz-Kucukkaya, et al, 2001).⁶

Zvýšené opatnosti je třeba dbát při podávání romiplostimu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolických komplikací, jako jsou dědičné (tj. Leidenská mutace genu pro faktor V) nebo získané rizikové faktory (tj. deficit ATIII, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, dlouhodobá imobilizace, malignity, užívání kontraceptiv nebo hormonální substituční léčby, stav po operaci/úrazu, obezita a kouření.

U pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří užívali agonisty TPO receptorů, byly hlášeny případy tromboembolických příhod, včetně trombózy portální žíly. Nplate® by měl být u této populace užíván s opatností (viz část 1.3.3).

Je třeba dodržovat směrnice pro úpravu dávky uvedené v příslušném SPC a předejít tak zvýšení počtu krevních destiček nad normu.

2.3.2 Neutralizující protilátky zkrížené reagující s eTPO

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde možnost imunogenicity. Protilátky proti Nplate® mohou neutralizovat aktivitu přípravku Nplate®. Protilátky proti Nplate®, které reagují zkríženě s endogenním trombopoetinem (eTPO), mohou neutralizovat aktivitu Nplate® i eTPO a zhoršit tak trombocytopenii.

V průběhu klinických hodnocení byly vyšetřovány protilátky proti Nplate®. Z dospělých pacientů, kterým byl v klinických hodnoceních podáván přípravek Nplate®, byly u dvou pacientů (0,4 %) nalezeny protilátky schopné neutralizovat aktivitu Nplate®. Tyto protilátky však nereagovaly zkríženě s endogenním TPO. S odstupem přibližně 4 měsíců bylo vyšetření obou pacientů na přítomnost neutralizujících protilátek proti Nplate® negativní.

Při podezření na tvorbu neutralizujících protilátek kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1, telefon 221 773 500, kvůli vyšetření protilátek.

2.3.3 Použití přípravku „off-label“ (tj. použití registrovaného přípravku způsobem, který není v souladu se Souhrnem údajů o přípravku) v případech, kdy poměr riziko-přínos nebyl dostatečně studován

Profil poměru riziko-přínos přípravku Nplate® pro léčbu trombocytopenie u non-ITP pacientů nebyl dosud stanoven. Nplate® není u dospělých pacientů určen k léčbě trombocytopenie z jiných příčin, než je ITP. Je rovněž důležité poznamenat, že poměr riziko-přínos nebyl dosud stanoven ani pro léčbu dětských pacientů s ITP.

2.3.4 Možné chyby medikace související s účinností přípravku Nplate® a malým objemem aplikované látky

Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky následkem chybného podání přípravku Nplate® v klinických studiích. Jeden z pacientů si však sám aplikoval dávku, která byla vyšší než jeho aktuálně předepsaná dávka. Tato událost nebyla hlášena jako nežádoucí příhoda. K chybné medikaci může dojít, neboť Nplate® se podává v malých objemech a malé rozdíly v dávkách mohou mít výrazné účinky na počet krevních destiček. Zdravotnický personál musí věnovat zvýšenou pozornost přesnému výpočtu dávky přípravku Nplate®, přepisu ordinací léků a návodu k dávkování, aby riziko chybného podání léku, předávkování nebo poddávkování přípravku snížil na nejnižší možnou míru.

Součástí tohoto návodu je kalkulátor dávky, který usnadňuje správnou rekonstituci a podání přípravku Nplate®.

Pokyny pro rekonstituci přípravku, výpočet potřebné dávky a úpravu dávky podle počtu krevních destiček naleznete v části „Dávkování“.

Bezpečnost (pokračování)

2.4 Nejčastější nežádoucí účinky¹

Frekvence byly definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100 < 1/10$). V každé třídě orgánových systémů a skupině četnosti podle MedDRA jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající incidence.

NEJČASTĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému		Poruchy kostní dřene, trombocytopenie
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, průjem, bolesti břicha, dyspepsie, zácpa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, periferní otoky, příznaky podobné chřipce, bolesti, astenie, pyrexie, zimnice, reakce v místě injekce
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Zhmoždění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie, svalové křeče, bolesti končetin, bolesti zad, bolesti kostí
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závratě, migréna, parestzie
Psychiatrické poruchy		Nespavost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní embolie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, ekchymóza, vyrážka
Cévní poruchy		Zrudnutí

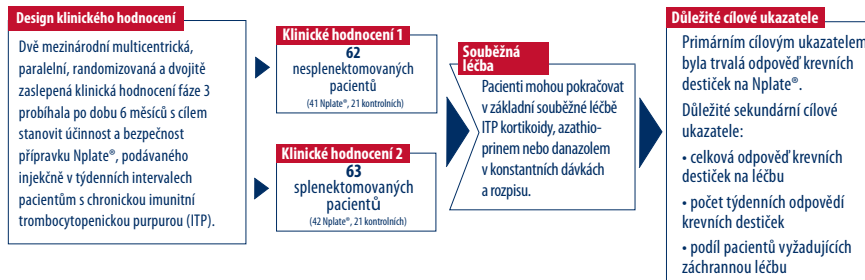
2.5 Krvácivé příhody¹

- Mezi Nplate[®] skupinou a skupinou s placebem nebyl nalezen rozdíl v celkovém výskytu krvácivých příhod.
- V průběhu celého klinického programu léčby ITP byl pozorován inverzní poměr mezi krvácivými příhodami a počtem krevních destiček.
 - Všechny klinicky signifikantní (stupeň ≥ 3 ; těžké) krvácivé příhody se vyskytly při počtu krevních destiček $< 30 \times 10^9/l$
 - Všechny krvácivé příhody druhého a vyššího stupně (středně těžké) se vyskytly při počtu destiček $< 50 \times 10^9/l$
- Ve dvou klinických hodnoceních bylo hlášeno celkem 9 případů klinicky významného krvácení: pět (6,0 %) u pacientů léčených přípravkem Nplate[®] oproti čtyřem (9,8 %) u pacientů léčených placebem.
- Krvácivé příhody stupně ≥ 2 se objevily u 15 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Nplate[®], oproti 34 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Viz Dodatek 1
Souhrn údajů o přípravku (SPC)

3. Klinické zkušenosti

3.1 Design klinického hodnocení – fáze III⁷



3.2 Definice cílových ukazatelů⁷

- Trvalá odpověď krevních destiček (primární parametr účinnosti) byla definována jako týdenní odpovědi krevních destiček na léčbu v průběhu nejméně 6 z posledních 8 týdnů léčby v klinickém hodnocení probíhající po dobu 24 týdnů bez potřeby podání záchrané medikace kdykoliv v průběhu tohoto klinického hodnocení.
 - Týdenní odpověď krevních destiček na léčbu byla definována jako počet destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ při týdenní návštěvě v rámci klinického hodnocení.
 - Přechodná odpověď krevních destiček na léčbu byla definována jako čtyři nebo více týdenních odpovědí krevních destiček na léčbu bez trvalé odpovědi destiček od týdne 2 do týdne 25.
- Celková odpověď krevních destiček na léčbu byla definována jako **součet hodnoty trvalé odpovědi a přechodných odpovědí destiček na léčbu.**
- Podíl pacientů vyžadujících záchranou medikaci:
 - Záchraná medikace byla definována jako zvýšení dávky souběžného léčiva na ITP nebo užívání jakéhokoliv nového léku na zvýšení počtu krevních destiček.



Klinické zkušenosti (pokračování)

3.3 Klinická odpověď⁷

Dosažené klíčové parametry účinnosti ve Studii 20030212 (pacienti s ITP, kteří nepodstoupili splenektomií)

Cílový ukazatel	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 41)	hodnota p
Cílový ukazatel			
Trvalá odpověď destiček ^a Výskyt (95% CI)	1 (4,8 %) (0,1 %; 23,8 %)	25 (61,0 %) (44,5 %; 75,8 %)	<0,0001
Klíčové sekundární cílové ukazatele			
Celková odpověď destiček ^b Výskyt (95% CI)	3 (14,3 %) (3,0 %; 36,3 %)	36 (87,8 %) (73,8 %; 95,5 %)	<0,0001

a: z kontroly Cochran–Mantel–Haenszelovým testováním základní souběžné léčby ITP

b: z analýzy variance nebo CMH podle pořadí

Dosažené klíčové parametry účinnosti ve Studii 20030105 (pacienti s ITP refrakterní na splenektomií)

Cílový ukazatel	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	hodnota p
Cílový ukazatel			
Trvalá odpověď destiček ^a Výskyt (95% CI)	0 (0 %) (0 %; 16,1 %)	16 (38,1 %) (23,6 %; 54,4 %)	0,0013
Klíčové sekundární cílové ukazatele			
Celková odpověď destiček ^b Výskyt (95% CI)	0 (0 %) (0 %; 16,1 %)	33 (78,6 %) (63,2 %; 89,7 %)	<0,0001

a: z kontroly Cochran–Mantel–Haenszelovým testováním základní souběžné léčby ITP

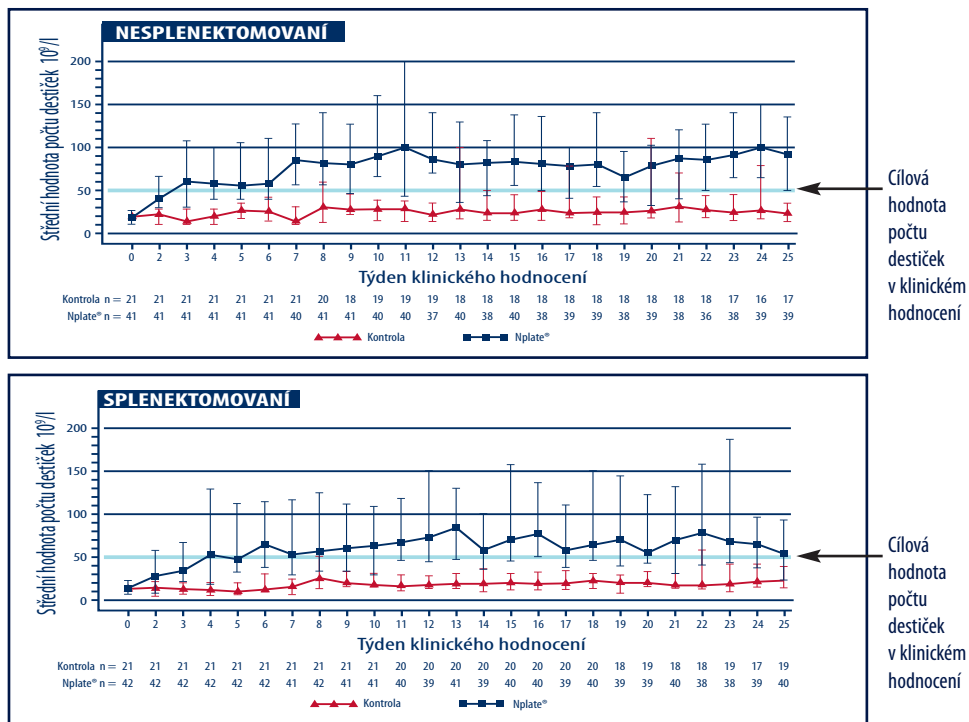
b: z analýzy variance nebo CMH podle pořadí

Celkem: 50 % až 70 % pacientů léčených přípravkem Nplate® udrželo cílové hodnoty počtu krevních destiček.

- Počet destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ udrželo 50 % až 70 % pacientů léčených přípravkem Nplate® během 6 měsíců klinického hodnocení.
 - V kontrolní skupině dosáhlo odpovědi destiček 0 až 7 % pacientů.

Viz Dodatek 1
Souhrn údajů o přípravku (SPC)

STŘEDNÍ HODNOTY POČTU KREVŇÍCH DESTIČEK V PRŮBĚHU ŠESTIMĚSÍČNÍCH KLINICKÝCH HODNOCENÍ FÁZE 3*7



* Střední týdenní počet destiček zahrnuje všechny pacienty, dokonce i ty, kterým byla podávána záchranná medikace. Svislé úsečky (error bars) ukazují rozsah od prvního do třetího kvartilu
 Světle modrá linie ukazuje cílový počet destiček v klinickém hodnocení = $50 \times 10^9/l$
 Převzato z Kuter, et al.⁷ Číslo týdnů na ose x určují započaté týdny ve studii

Sekundární cílový ukazatel: podíl pacientů s redukovanou nebo vysazenou souběžnou léčbou ITP – 87 % u Nplate® vs. 38 % u placebo.

Sekundární cílový ukazatel: použití záchranné medikace – 22 % u Nplate® vs. 60 % u placebo.

Cílového počtu krevních destiček bylo rychle dosaženo.

■ 50 % pacientů léčených přípravkem Nplate® dosáhlo cílového počtu krevních destiček (střední počet destiček = $50 \times 10^9/l$) v průběhu 2 až 3 týdnů od zahájení léčby přípravkem Nplate®.

Viz Dodatek 1

Souhrn údajů o přípravku (SPC)

4. Dávkování a rekonstituce

4.1 Dávkování¹

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

Přípravek Nplate[®] se podává jednou týdně ve formě podkožní injekce.

4.1.1 Úvodní dávka

Úvodní dávka Nplate[®] je 1 µg/kg aktuální tělesné hmotnosti.

4.1.2 Úpravy dávky

Na počátku léčby vycházejte při výpočtu dávky z aktuální tělesné hmotnosti pacienta. Dávku Nplate[®] podávanou jednou týdně zvyšujte postupně vždy o 1 µg/kg, dokud počet krevních destiček pacienta nebude $\geq 50 \times 10^9/l$. Počet krevních destiček by měl být kontrolován každý týden až do dosažení stabilního počtu ($\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu minimálně 4 týdnů bez úpravy dávky). Počet krevních destiček by se pak měl kontrolovat jednou za měsíc. Nepřekračujte maximální jednorázovou týdenní dávku 10 µg/kg.

Dávku upravujte následujícím způsobem:

Počet krevních destiček (x 10 ⁹ /l)	Úprava
<50	Zvyšte jednorázovou týdenní dávku o 1 µg/kg.
>150 během dvou po sobě následujících týdnů	Snižte jednorázovou týdenní dávku o 1 µg/kg.
>250	Přípravek nepodávejte a pokračujte v kontrolách počtu destiček každý týden. Při poklesu počtu krevních destiček pod 150 x 10 ⁹ /l pokračujte v podávání jednorázové týdenní 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 10⁹/l. V těchto případech je v závislosti na klinickém stavu vhodné zvolit horní hranici počtu krevních destiček pro snižování dávky (200 x 10⁹/l) a pro vysazení léku (400 x 10⁹/l).

Ztráta odpovědi na léčbu nebo selhání schopnosti udržet odpověď destiček při léčbě Nplate[®] v doporučeném dávkování by měla být podnětem k pátrání po příčině tohoto stavu (viz bod 4.4 Souhrnu údajů o přípravku pro Nplate[®]: „Ztráta odpovědi na léčbu romiplostimem“).

Viz Dodatek 1
Souhrn údajů o přípravku (SPC)

4.1.3 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	$\text{Dávka v } \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = \text{objem určený k podání v ml}$
Příklad	Pacient o hmotnosti 75 kg zahájí léčbu dávkou Nplate® 1 µg/kg. Individuální dávka pro pacienta = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Odpovídající objem roztoku Nplate® určený k podání $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
* Při výpočtu dávky přípravku Nplate® 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.	

Součástí tohoto návodu je kalkulátor dávky, který usnadňuje správnou rekonstituci a podání přípravku Nplate®.

■ Kalkulátor dávkování pro přípravek Nplate® usnadňuje dávky pro jednotlivé pacienty (viz Dodatek 3).

4.2 Rekonstituce¹

Nplate® jednorázová injekční lahvička	Celkový obsah romiplostimu v injekční lahvičce		Objem sterilní vody pro injekci	=	Aplikovatelné množství přípravku a jeho objem	Výsledná koncentrace
250 µg	375 µg	přidat	0,72 ml	=	250 µg v 0,5 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	přidat	1,2 ml	=	500 µg v 1 ml	500 µg/ml

Viz Dodatek 1
Souhrn údajů o přípravku (SPC)



Dávkování a rekonstituce (pokračování)

4.2.1 Způsob podání

Nplate® je dodáván:

- Samostatně jako prášek pro přípravu injekčního roztoku
- V sadě na rozpouštění obsahující Nplate® prášek pro přípravu injekčního roztoku a předplněnou injekční stříkačku se sterilní vodou pro injekci

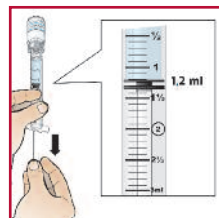
Způsob podání je stejný pro obě prezentace. Velmi podrobný souhrn způsobu podání následuje (další podrobnosti jsou uvedeny v SPC (Dodatek 1) a Příbalové informaci – PIL (Dodatek 2).

Po rekonstituci prášku se injekční roztok Nplate® podává subkutánně. Objem určený k podání může být velmi malý.

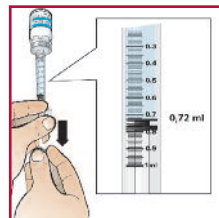
Je třeba použít injekční stříkačku se stupnicí po 0,01 ml.

- Přípravek Nplate® je sterilní, neobsahuje však žádné konzervační přísady a je určen k jednorázovému použití. Při rekonstituci přípravku Nplate® dodržujte správné zásady aseptise.

- Nplate® 500 µg prášek pro přípravu injekčního roztoku se rekonstruuje 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 přípravku Nplate®.



- Nplate® 250 µg prášek pro přípravu injekčního roztoku se rekonstruuje 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 přípravku Nplate®.

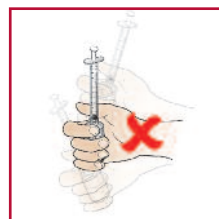
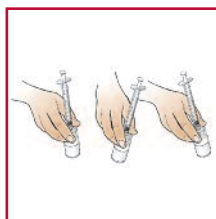


- Při rekonstituci tohoto léku se nemají používat roztoky chloridu sodného nebo bakteriostatická voda.

- Vodu na injekci je třeba vstříknout do injekční lahvičky.

Obsah injekční lahvičky lze rozpustit jemným kroužením a převrácením. **Injekční lahvičkou silně netřepte ani prudce nemíchejte.** Rozpuštění přípravku Nplate® obvykle netrvá déle než 2 minuty.

- Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice nebo zda nezměnil zbarvení. Rekonstituovaný roztok by měl být čirý a bezbarvý a neměl by být podán, pokud obsahuje pevné částice a/nebo pokud změnil zbarvení.



4.2.2 Uchovávání rekonstituovaného přípravku Nplate®

- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím závisí na odpovědnosti uživatele a tato doba by normálně neměla být delší než 24 hodin při 25 °C nebo 24 hodin v chladničce (2–8 °C), přičemž přípravek by měl být chráněn před světlem.
- Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

5. Bibliografie

1. Nplate® (Summary of Product Characteristics). Breda, The Netherlands: Amgen Europe B.V.; 2008.
2. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3339–3347.
3. Mufti G, Bagg A, Hasserjian R, et al. Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood. ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006;108: Abstract 3982.
4. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J; ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am. J. Hematol.* 2004;76:205–213.
5. Pierrot-Deseilligny C, Khellaf M, Gouault M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Blood. ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006;108: Abstract 1083.
6. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98:1760–1764.
7. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:395–403.
8. Kuter DJ. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009;114:3748–3756.

6. Dodatky

Dodatek 1 – Nplate® Souhrn údajů o přípravku SPC (SPC)

Dodatek 2 – Nplate® Příbalová informace (PIL)

Dodatek 3 – Kalkulátor pro výpočet dávky přípravku Nplate®

Nplate[®] – informační příručka pro lékaře^{*}

