

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 červen 2013

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



1. Úvod	3
1.1 Nplate [®] – základní informace ^{1,2}	3
1.2 Indikace ¹	3
1.3 Svěpomocné podávání Nplate [®]	3
1.4 Skupiny pacientů, u kterých nebyla provedena klinická hodnocení	3
1.4.1 Starší pacienti (≥ 65 let)	3
1.4.2 Děti a dospívající (< 18 let)	3
1.4.3 Pacienti s poškozením jater	3
1.4.4 Pacienti s poškozením ledvin	3
2. Bezpečnost	4
2.1 Souhrn informací o bezpečnosti přípravku	4
2.2 Rozpoznání rizika ¹	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
2.2.5 Trombotické/tromboembolické komplikace	5
2.2.6 Rozpoznání rizika chyb medikace	6
2.2.6.1 Omezení chyb medikace u pacientů, kteří si podávají Nplate [®] svěpomocně	6
2.3 Potenciální rizika ¹	6
2.3.1 Neutralizující protilátky zkříženě reagující s eTPO	6
2.3.2 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	6
2.4 Nejčastější nežádoucí účinky ¹	7
2.5 Krvácivé příhody ¹	7
3. Klinické zkušenosti	8
3.1 Design klinického hodnocení – Fáze III ⁴	8
3.2 Definice cílových ukazatelů ¹	8
3.3 Klinická odpověď ⁴	9
4. Dávkování a rekonstituce	11
4.1 Dávkování ¹	11
4.1.1 Úvodní dávka	11
4.1.2 Úpravy dávky	11
4.1.3 Výpočet dávky	12
4.2 Rekonstituce ¹	12
4.2.1 Způsob podání	12
4.2.1.1 Sada na rekonstituci (včetně svěpomocného podání)	13
4.2.2 Uchovávání rekonstituovaného přípravku Nplate [®]	13
5. Bibliografie	14
6. Dodatky	15

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 dohlížeji. 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 příbalovou informací (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):

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

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

1.3 Svěpomocné podávání Nplate[®]

U některých pacientů, kteří byli týdně kontrolováni a mají stabilní počet krevních destiček ($\geq 50 \times 10^9/l$) po dobu alespoň 4 týdnů bez úpravy dávky) může být vhodné svěpomocné podávání (podávání mimo nemocniční zařízení). Po prvních 4 týdnech svěpomocného podávání by měl být pacient při rekonstituci a podávání Nplate[®] opět pod dohledem, aby prokázal, že provádí svěpomocné podávání správně. Pouze pacienti, kteří prokážou schopnost sami si rozpustit a podat Nplate[®], mohou ve svěpomocném podávání pokračovat. Počet krevních destiček musí být lékařem kontrolován a potvrzen každé 4 týdny. Pacienti způsobili podávat si Nplate[®] sami mají být na rozpouštění přípravku a techniku injekcí školeni (viz bod 2.2.6).

1.4 Skupiny pacientů, u kterých nebyla provedena klinická hodnocení¹

1.4.1 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.

1.4.2 Děti a dospívající (< 18 let)

Bezpečnost a účinnost Nplate[®] u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

1.4.3 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 Pugh ≥ 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.

Je-li použití Nplate[®] nezbytné, počet krevních destiček by měl být pečlivě monitorován, aby se minimalizovalo riziko trombembolických komplikací.

1.4.4 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 POHOVOŘIT O BEZPEČNOSTI A ÚČINNOSTI LÉČBY PŘÍPRAVKEM NPLATE[®], ABY PACIENTI DOBRĚ POROZUMĚLI PŘÍNOSU TĚTO 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), hypersenzitivní reakce, trombocytóza a recidiva trombocytopenie po vysazení Nplate[®], trombotické/tromboembolické komplikace a chyby medikace patří k rozpoznávaným rizikům spojeným s léčbou Nplate[®].

Potenciálními riziky léčby Nplate[®] jsou neutralizační protilátky reagující zkříženě s eTPO a užití off label.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce v části „Nejčastější nežádoucí účinky“ na straně 9. Úplnou tabulku s nežádoucími účinky najdete v SPC v dodatku 1.

V následujícím textu jsou popsána nejdůležitější rozpoznávaná 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 ho odhalit biopsií kostní dřene. Doporučuje se proto před a v průběhu léčby přípravkem Nplate[®] 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, Nplate[®] se nesmí používat u jiných klinických stavů spojených s trombocytopenií.

Diagnóza ITP u dospělých a starších pacientů by měla být potvrzena vyloučením ostatních známých příčin prezentujících se trombocytopenií, obzvláště vyloučením MDS. Před zahájením léčby Nplate[®] a v průběhu nemoci a léčby je třeba zvážit provedení punkce a biopsie kostní dřene, 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). V randomizované placebem kontrolované studii u pacientů s MDS byla léčba Nplate[®] předčasně ukončena z důvodu numerického nárůstu progresse onemocnění do AML a zvýšení počtu blastů v oběhu o více než 10 % u pacientů užívajících Nplate[®]. V těchto případech byl přechod MDS do AML častěji pozorován u pacientů s klasifikací MDS RAEB – 1 než u pacientů s nízkým rizikem MDS.

2. Bezpečnost (pokračování)

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 pravděpodobně objeví znovu, vzhledem ke zvýšené konzumpci krevních destiček při ITP.

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).

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 Nplate® nedošlo ke krvácení. V případě ukončení léčby přípravkem Nplate® se doporučuje opět nasadit léčbu ITP podle aktuálních doporučených postupů. Doplňková léčba může zahrnovat vysazení antikoagulancií a/nebo antiagregační léčby, podání antagonistů antikoagulancií nebo podporu destiček.

2.2.5 Trombotické/tromboembolické komplikace

Zvýšený počet krevních destiček představuje riziko trombotických/tromboembolických komplikací. Výskyt trombotických/tromboembolických příhod, zaznamenaných v průběhu klinických hodnocení, byl 6 % u přípravku Nplate® a 3,6 % u placeba. O základní incidenci/prevalenci trombotických příhod v populaci pacientů s ITP je dosud k dispozici jen omezené množství údajů.

Zvýšené opatnosti je třeba dbát při podávání Nplate® 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 1.4.3).

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

2. Bezpečnost (pokračování)

2.2.6 Rozpoznaná rizika chyb medikace

Nplate® je vysoce účinná peptilátka podávaná subkutánně v malých objemech. K chybné medikaci může dojít, neboť se Nplate® podává v malých objemech a malé rozdíly v dávce mohou mít výrazné účinky na počet krevních destiček. Zdravotnický personál musí věnovat zvýšenou pozornost přesnému výpočtu dávky přípravku Nplate®, přepisu ordinací léků, návodu k dávkování a rozpouštění Nplate®, aby riziko chybného podání léku(včetně předávkování a poddávkování), které může vést k výraznému zvýšení počtu krevních destiček spojenému s trombotickými/tromboembolickými komplikacemi nebo k nižšímu počtu než očekávanému s rizikem vzniku a krvácení, snížil na nejnižší možnou míru.

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

2.2.6.1 Omezení chyb medikace u pacientů podávajících si Nplate® svépomocně

Po školení o rozpouštění přípravku a injekční technice zdravotnickým pracovníkem může být Nplate® podáván svépomocně (mimo nemocniční zařízení). Pacienti způsobilí podávat si Nplate® svépomocně (viz bod 1.3) mají přesto každé 4 týdny navštívit svého lékaře z důvodu kontroly počtu krevních destiček. Nezbytné je pacienty proškolit, aby pochopili význam správného uchování a rozpouštění přípravku a aplikace správné dávky. Pro pacienty a zdravotnické pracovníky je k dispozici školení a podrobné pokyny. Pro lékaře je rovněž k dispozici tréninková (demonstrační) sada, která umožní školit pacienty o svépomocném podání Nplate®.

Kromě běžné kontroly počtu krevních destiček umožní pacientovi návštěva lékaře každé 4 týdny vznést dotazy/vyjádřit obavy ohledně svépomocné aplikace.

Po prvních 4 týdnech svépomocného podávání by měl být pacient při rekonstituci a podávání Nplate® opět pod dohledem, aby prokázal, že provádí svépomocné podávání správně. Pouze pacienti, kteří prokážou schopnost sami si rozpustit a podat Nplate®, mohou ve svépomocném podávání pokračovat.

2.3 Potenciální rizika¹

2.3.1 Neutralizující protilátky zkřížené reaguji 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 zkříženě s endogenním trombopoetinem (eTPO), mohou neutralizovat aktivitu Nplate® a 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 zkříženě 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.

2.3.2 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. 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 četností 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 dřeně, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Angioedém
Gastrointestinální poruchy		Nausea, 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, parestézie
Psychiatrické poruchy		Nespavost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní embolie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, ekchymóza, vyrážka
Cévní poruchy		Zrudnutí

* Hypersenzitivní reakce včetně případů vyrážky, urtikarie a angioedému.

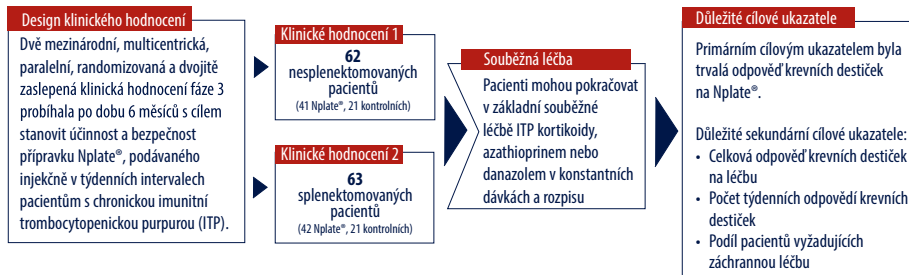
2.5 Krvácivé příhody¹

- 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 III⁴



3.2 Definice cílových ukazatelů⁴

- 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, probíhajícím po dobu 24 týdnů, bez potřeby podání záchranné 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 záchrannou medikaci:
 - Záchranná medikace byla definována jako zvýšení dávky souběžného léčiva na ITP nebo užívání jakéhokoliv nového léku na zvýšení počtu krevních destiček.

3. Klinické zkušenosti (pokračování)

3.3 Klinická odpověď^a

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

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

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 <i>p</i>
Primární cílový ukazatel			
Trvalá odpověď ^a destiček ^a	0 (0 %)	16 (38,1 %)	0,0013
Výskyt (95 % CI)	(0 %; 16,1 %)	(23,6 %; 54,4 %)	
Klíčové sekundární cílové ukazatele			
Celková odpověď ^a destiček ^b	0 (0 %)	33 (78,6 %)	<0,0001
Výskyt (95 % CI)	(0 %; 16,1 %)	(63,2 %; 89,7 %)	

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

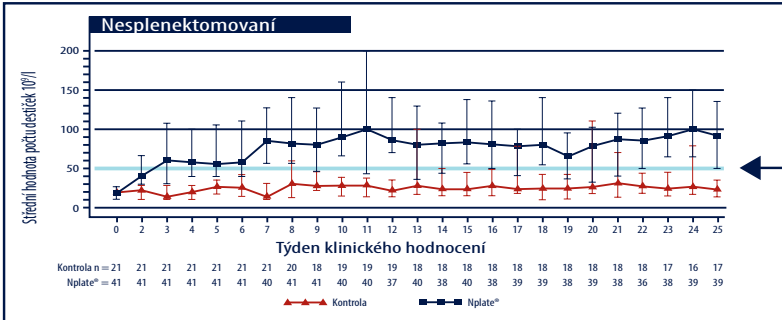
■ Počet destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ udrželo 50 % až 70 % pacientů léčených přípravkem Nplate® během 6 měsíců klinického hodnocení.

— V kontrolní skupině dosáhlo odpovědi destiček 0 až 7 % pacientů.

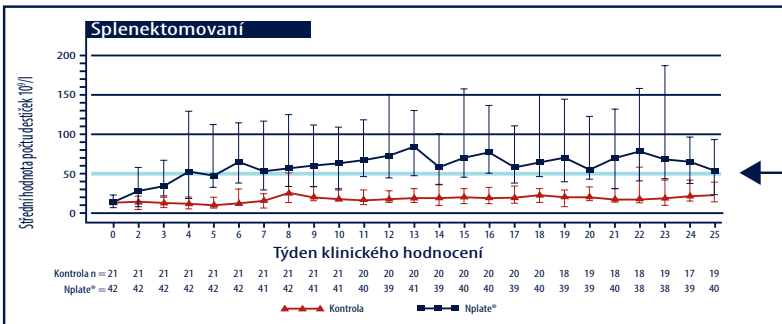
Viz Dodatek 1 – Souhrn údajů o přípravku (SPC)

3. Klinické zkušenosti (pokračování)

Střední hodnoty počtu krevních destiček v průběhu šestiměsíčních klinických hodnocení fáze 3*4



← Cílová hodnota počtu destiček v klinickém hodnocení



← Cílová hodnota počtu destiček v klinickém hodnocení

*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 linka 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 placeba

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

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®.

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 každé 4 týdny. Neměla by být překročena maximální týdenní dávka 10 µg/kg.

Dávku upravujte následujícím způsobem:

Počet krevních destiček ($\times 10^9/l$)	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 $150 \times 10^9/l$ 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 $50 \times 10^9/l$. V těchto případech je v závislosti na klinickém stavu vhodné zvolit horní hranici počtu krevních destiček pro snižování dávky ($200 \times 10^9/l$) a pro vysazení léku ($400 \times 10^9/l$).

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. Dávkování a rekonstituce (pokračování)

4.1.3 Výpočet dávky

Úvodní nebo následná dávka, podávaná jednou týdně:	Tělesná hmotnost* v kg x dávka v $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 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:	<p>Pacient o hmotnosti 75 kg zahájí léčbu dávkou Nplate® 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Individuální dávka pro pacienta = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g}/\text{kg} = 75 \mu\text{g}$</p> <p>Odpovídající objem roztoku Nplate® určený k podání =</p> $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
*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 $\mu\text{g}/\text{kg}$.	

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

- Kalkulátor dávkování pro přípravek Nplate® usnadňuje výpočet 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Výpočet dávky a rozpuštění ve správném objemu sterilní vody na injekci při přípravě Nplate® je nutno provést pečlivě. Zvláštní pozornost je třeba věnovat natažení správného objemu Nplate® z injekční lahvičky pro subkutánní aplikaci (viz bod 2.2.6).

4.2.1 Způsob podání

Nplate® je dostupný:

- V kompletní sadě na rekonstituci obsahující Nplate® prášek pro injekční roztok a předplněnou injekční stříkačku se sterilní vodou pro injekci.

Další podrobnosti o způsobu podání jsou uvedeny v SPC (dodatek 1) a příbalové informaci (dodatek 2).

4. Dávkování a rekonstituce (pokračování)

4.2.1.1. Sada na rekonstituci (včetně svépomocného podání)

- Nplate[®] je sterilní léčivý přípravek, neobsahuje však žádný konzervační prostředek a je určen k jednorázovému použití. Při rekonstituci přípravku Nplate dodržujte správné zásady aseptiky.
- Při rekonstituci tohoto léku by se neměly 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[®] netrvá obvykle 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.
- Prosím všimněte si, že na konci Příbalové informace pro uživatele jsou velmi podrobné „pokyny pro použití“ pro pacienty považované za způsobilé ke svépomocné aplikaci. Lékař musí pacienty na tyto „krok po kroku“ instrukce upozornit a zajistit, aby si je pacienti ponechali k dalšímu použití.
- Po rozpuštění prášku je roztok Nplate[®] podáván subkutánně. Objem určený k podání může být velmi malý. **Je třeba použít injekční stříkačku se stupnicí po 0,01 ml. Upozornění: zkontrolujte svoji dávku!**
- **Upozornění: před podáním zkontrolujte, zda bylo rozpuštění provedeno správně!**

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 °C – 8 °C), přičemž přípravek by měl být chráněn před světlem.
- Prášek pro injekční roztok může být dočasně vyndán z chladničky na dobu maximálně 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), chráněn před světlem.
- Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Viz Dodatek 1 – Souhrn údajů o přípravku (SPC)

5. Bibliografie

1. Nplate® [Summary of Product Characteristics]. Breda, The Netherlands: Amgen Europe B.V. .
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. 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.

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®

Zkrácená informace o přípravku:

Název a léková forma: 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 romiplostimu (500 µg/ml).

Terapeutické indikace: Nplate je určen pro dospělé pacienty s chronickou formou imunitní (idiopatické) trombocytopenické purpury (ITP) po prodělané splenektomií, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). O podání Nplate lze uvažovat u dospělých pacientů bez splenektomie v 2. linii léčby, u kterých je chirurgický zákrok kontraindikován.

Dávkování: Přípravek Nplate se podává jednou týdně ve formě subkutánní injekce. Úvodní dávka romiplostimu je 1 µg/kg aktuální tělesné hmotnosti. Dávku romiplostimu, 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 vyšetřován každý týden až do dosažení jejich stabilního počtu ($\geq 50 \times 10^9/l$) po dobu minimálně 4 týdnů bez úpravy dávky), následně jednou za měsíc. Nepřekračujte maximální týdenní dávku 10 µg/kg. Léčba romiplostimem by měla 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. S ohledem na minimalizaci rizika trombotických/tromboembolických příhod byly prahové hodnoty počtu trombocytů, při nichž by měla být snížena nebo přerušena dávka romiplostimu, upraveny následovně: při počtu trombocytů $> 150 \times 10^9/l$ po dobu dvou po sobě jdoucích týdnů týdenní dávku snižte o 1 µg/kg; při počtu trombocytů $> 250 \times 10^9/l$ romiplostim nepodávejte a pokračujte v kontrole počtu destiček v týdenních intervalech. Pacienti se stabilním počtem krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ 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*. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost romiplostimu u dětí

mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje*. Nplate by neměl být podáván pacientům se středním až závažným stupněm poškození jater (score podle Childa a Puga ≥ 7), pokud očekávaný prospěch nepřeváží odhadované riziko portální venózní trombózy u pacientů s trombocytopenií spojenou s jaterní nedostatečností léčených agonisty trombopoetinových (TPO) receptorů. Je-li léčba nezbytná, je nutné pečlivě sledovat počet trombocytů pro snížení rizika tromboembolických (TE) komplikací na minimum.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku nebo na bílkoviny pocházející z *E. coli*.

Zvláštní upozornění: Může nastat recidiva trombocytopenie a krvácení po vysazení léčby, případně zvýšení retikulínu kostní dřeně, proto je vhodné monitorovat krevní obraz a nátěr z periferní krve. Zvláště u starších pacientů je důležitá diferenciální diagnostika maligních onemocnění hematopoetického systému prezentujících se trombocytopenií. Romiplostim se s výjimkou klinických studií nesmí používat k léčbě trombocytopenie způsobené myelodysplastickým syndromem (MDS) nebo trombocytopenie způsobené jinak než ITP. Při podezření na imunogenicitu je vhodné vyšetřit neutralizační protilátky. Zvýšené opatnosti je třeba dbát při podávání pacientům se známými rizikovými faktory TE komplikací (dědičné, získané, pokročilý věk, dlouhodobá imobilizace, malignity, kontraceptiva nebo HRT, stav po operaci, úrazu, obezita a kouření). U pacientů s chronickým onemocněním jater byly hlášeny TE příhody, včetně portální trombózy.

Klinicky významné interakce: Žádné studie interakcí nebyly provedeny. K léčbě ITP v klinických studiích byly, v kombinaci s romiplostimem, používány intravenózní imunoglobulin (IVIg) a antiD imunoglobulin. Dále kortikosteroidy, danazol a/ nebo azathioprin, jejichž dávka může být snížena, případně jejich podávání ukončeno, jsou-li aplikovány v kombinaci s romiplostimem.

6. Dodatky (pokračování)

Těhotenství a kojení: Není doporučeno podávat romiplostim v těhotenství a ženám, které neužívají antikoncepci a mohly by otěhotnět*. Neexistují žádné údaje o vylučování romiplostimu do lidského mateřského mléka. Toto vylučování je však pravděpodobně a riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Nežádoucí účinky: velmi časté: bolesti hlavy, hypersenzitivita; časté: retikulín v kostní dřeni, trombocytopenie, nespavost, závratě, parestézie, zrudnutí, hematom, otok nebo bolest v místě vpichu, plicní embolie, angioedém, průjem, nevolnost, bolesti břicha, dyspepsie, zácpa, pruritus, ekchymóza, vyrážka, artralgie, myalgie, bolesti končetin, zad a kostí, svalové křeče, únava, periferní edém, chřipkovité onemocnění, astenie, teplota, zimnice, další nežádoucí účinky viz Souhrn údajů o přípravku v úplném znění.

Balení: 1 injekční lahvička o objemu 5 ml s pryžovou zátkou, s hliníkovým pertlem a odtrhovacím víčkem s 250 mikrogramy romiplostimu.

Pokyny pro rekonstituci: Nplate 250 mikrogramů prášek pro přípravu injekčního roztoku se rekonstituuje v 0,72 ml sterilní vody na injekci, čímž se získá aplikovatelný objem 0,5 ml. Injekční lahvičky umožňují přeplnění, což zaručuje, že může být podáno 250 µg romiplostimu.

Doba použitelnosti a zvláštní opatření pro uchování: 3 roky. Po rekonstituci: chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C a na dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C, přípravek se má chránit před světlem a uchovávat v původní injekční lahvičce. Chraňte před mrazem.

Držitel rozhodnutí o registraci: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemí.

Datum registrace v EU: 4. únor 2009.

Registrační číslo: EU/1/08/497/001-008.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

Datum poslední revize textu: 27. červen 2013.

NPO-CZE-AMG-279-2013- August-NP

Připomínáme Vám, že jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek je nutno hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Hlášení je možné zasílat jak poštou na adresu SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, tak elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz nebo pomocí elektronického formuláře dostupného na webové stránce SÚKL <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Nežádoucí účinky rovněž nahlašte do Amgen s.r.o. na telefonní číslo +420 221 773 500

