

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate® 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Nplate® 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 250 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 250 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können.

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 500 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 500 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können.

Romiplostim wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* (*E. coli*) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung)

Das Pulver ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nplate ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer)thrombozytopenischer Purpura (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Anleitung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren ist.

Dosierung

Nplate sollte einmal pro Woche als subkutane Injektion angewendet werden.

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis von Romiplostim beträgt 1 µg/kg bezogen auf das tatsächliche Körpergewicht.

Siehe Tabelle zur Dosisberechnung

Dosisanpassungen

Das tatsächliche Körpergewicht des Patienten bei Therapiebeginn sollte verwendet werden, um die Dosis zu berechnen. Die einmal pro Woche anzuwendende Dosis von Romiplostim sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg erhöht werden, bis der Patient

Dosisberechnung

Anfangsdosis oder nachfolgende einmal pro Woche anzuwendende Dosis:	Gewicht* in kg × Dosis in µg/kg = Individuelle Patientendosis in µg
Anzuwendendes Volumen:	Dosis in µg × 1 ml/500 µg = zu injizierende Menge in ml
Beispiel:	Ein 75 kg schwerer Patient beginnt mit 1 µg/kg Romiplostim. Individuelle Patientendosis = 75 kg × 1 µg/kg = 75 µg Entsprechende Menge zu injizierende Nplate-Lösung = 75 µg × 1 ml/500 µg = 0,15 ml
* Bei der Berechnung der Romiplostim-Dosis sollte immer das tatsächliche Körpergewicht bei Behandlungsbeginn zugrunde gelegt werden. Nachfolgende Dosisanpassungen basieren lediglich auf Änderungen der Thrombozytenzahlen und werden in Schritten von 1 µg/kg vorgenommen (siehe unten stehende Tabelle).	

eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht hat. Die Thrombozytenzahlen sollten so lange wöchentlich bestimmt werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl ($\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde. Danach sollten die Thrombozytenzahlen monatlich überprüft werden. Eine maximale einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 10 µg/kg darf nicht überschritten werden.

Passen Sie die Dosis wie folgt an:

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Maßnahme
< 50	Erhöhung der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 150 während zwei aufeinanderfolgender Wochen	Reduktion der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 250	Aussetzen der Therapie, weiterhin wöchentliche Bestimmung der Thrombozytenzahl Sobald die Thrombozytenzahl auf $< 150 \times 10^9/l$ gefallen ist, Fortsetzung der Behandlung mit einer um 1 µg/kg verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis

Wegen des interindividuell variablen Ansprechens der Thrombozyten ist es möglich, dass die Thrombozytenzahl nach Verringerung der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung bei manchen Patienten abrupt unter $50 \times 10^9/l$ fällt. Sofern es klinisch angemessen ist, kann in diesen Fällen nach ärztlichem Ermessen ein höherer Grenzwert der Thrombozytenzahl für die Dosisreduktion ($200 \times 10^9/l$) und das Aussetzen der Behandlung ($400 \times 10^9/l$) in Betracht gezogen werden.

Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrecht zu erhalten, sollte eine Suche nach den ursächlichen Faktoren nach sich ziehen (siehe Ab-

schnitt 4.4, Verlust des Ansprechens auf Romiplostim).

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Romiplostim sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach vierwöchiger Behandlung mit Romiplostim mit der höchsten wöchentlichen Dosis von 10 µg/kg nicht auf einen Wert steigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden.

Die Patienten sollten regelmäßig klinisch untersucht werden und der behandelnde Arzt sollte über die Weiterführung der Behandlung individuell entscheiden. Dies sollte bei nicht-splenektomierten Patienten eine Einschätzung hinsichtlich einer Splenektomie einschließen. Bei Abbruch der Behandlung ist ein erneutes Auftreten der Thrombozytopenie wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit bei Patienten < 65 und ≥ 65 Jahren beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl auf Grundlage dieser Daten keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich ist, ist aufgrund der bisher geringen Fallzahl älterer Patienten innerhalb der klinischen Prüfungen Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Romiplostim sollte nicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation ≥ 7) angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt bei einer mit Thrombopoetin(TPO)-Agonisten behandelten Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer Leberinsuffizienz das bekannte Risiko einer Portaladerthrombose bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die Anwendung von Romiplostim als notwendig erachtet, sollte die Thrombozytenzahl engmaschig überwacht werden, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu minimieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patientengruppen wurden keine formalen klinischen Studien durchgeführt. Nplate sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Nach der Rekonstitution des Pulvers wird die Nplate-Injektionslösung subkutan angewendet. Das Injektionsvolumen kann sehr gering sein. Vorsicht ist während der Vorbereitung von Nplate bei der Berechnung der Dosis und der Rekonstitution mit dem korrekten Volumen an sterilem Wasser für Injektionszwecke geboten. Besonders ist darauf zu achten, dass für die subkutane Anwendung das entsprechende Volumen an Nplate aus der Durchstechflasche entnommen wird; es muss eine Spritze mit 0,01 ml-Skalierung verwendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen aus *E. coli* stammende Proteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erneutes Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Ende der Behandlung

Nach Absetzen der Romiplostim-Behandlung ist ein erneutes Auftreten einer Thrombozytopenie wahrscheinlich. Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn die Behandlung mit Romiplostim bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern abgesetzt wird. Patienten sollten nach Absetzen von Romiplostim hinsichtlich eines Abfalls ihrer Thrombozytenzahl engmaschig überwacht und zur Vermeidung von Blutungen medizinisch betreut werden. Es wird empfohlen, nach dem Abbruch der Behandlung mit Romiplostim die ITP-Behandlung gemäß der aktuellen Behandlungsrichtlinien wieder aufzunehmen. Zusätzliche medizinische Maßnahmen können den Abbruch der Behandlung mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, die Aufhebung der Antikoagulation oder Thrombozytentransfusionen einschließen.

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

Es wird angenommen, dass erhöhtes Retikulin im Knochenmark eine Folge der TPO-Rezeptor-Stimulation ist, die zu einer Vermehrung von Megakaryozyten im Knochenmark führt, welche in der Folge Zytokine freisetzen können. Morphologische Veränderungen der peripheren Blutzellen können auf ein erhöhtes Retikulin hindeuten, das mittels Knochenmarkbiopsie nachgewiesen werden kann. Daher werden vor und während einer Behandlung mit Romiplostim Untersuchungen auf morphologische Zellabnormalitäten mittels eines peripheren Blutaussstrichs und großen Blutbilds („complete blood count“, CBC) empfohlen. Informationen zum Anstieg von Retikulin, der in klinischen Prüfungen mit Romiplos-

tim beobachtet wurde, sind im Abschnitt 4.8 zu finden.

Falls ein Wirkungsverlust und ein abnormaler peripherer Blutaussstrich bei Patienten beobachtet werden, sollte die Anwendung von Romiplostim abgebrochen, eine ärztliche Untersuchung vorgenommen und eine Knochenmarkbiopsie mit entsprechender Färbung zum Retikulinnachweis in Betracht gezogen werden. Falls verfügbar, sollte ein Vergleich mit einer früheren Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Falls die Wirkung erhalten bleibt und beim Patienten ein abnormaler peripherer Blutaussstrich beobachtet wird, sollte der Arzt die klinisch angemessenen Schlüsse ziehen, welche die Erwägung einer Knochenmarkbiopsie einschließt. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Romiplostim-Behandlung und alternativer ITP-Therapieoptionen sollten erneut beurteilt werden.

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Thrombozytenzahlen oberhalb des Normbereiches stellen ein Risiko für thrombotische/thromboembolische Komplikationen dar. Die Häufigkeit thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse, die in klinischen Studien beobachtet wurden, lag für Romiplostim bei 6,0% und für Placebo bei 3,6%. Vorsicht ist geboten, wenn Romiplostim bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie einschließlich, aber nicht beschränkt auf, ererbte (z.B. Faktor-V-Leiden) oder erworbene Risikofaktoren (z.B. AT III-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom), fortgeschrittenes Alter, Patienten mit verlängerten Immobilisationsperioden, Malignomen, Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, Operation/Trauma, Adipositas und Rauchen angewendet wird.

Fälle von thromboembolischen Ereignissen (TEE's), einschließlich Pfortaderthrombose, wurden bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die Romiplostim erhielten, berichtet. Romiplostim sollte in diesen Populationen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anleitung zur Dosisanpassung sollte befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Medikationsfehler

Es wurde über Medikationsfehler, einschließlich Über- und Unterdosierung bei Patienten berichtet, die Nplate erhielten. Die Anleitungen zur Dosisberechnung und Dosisanpassung sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überdosierung kann zu einem übermäßigen Anstieg der Thrombozytenzahlen führen, der mit thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen in Zusammenhang steht. Wenn die Thrombozytenzahlen übermäßig erhöht sind, ist Nplate abzusetzen und die Thrombozytenzahlen sind zu überwachen. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Nplate ist entsprechend der Empfehlungen zur Dosierung und Anwendung durchzuführen. Eine Unterdosierung kann zu niedrigeren Thrombozytenzahlen als erwartet und zu möglichen Blutungen führen. Die Thrombozytenzahlen sollten bei Patienten, die Nplate erhalten, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.9).

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Romiplostim ist nur für die Behandlung einer mit chronischer ITP assoziierten Thrombozytopenie nachgewiesen. Romiplostim darf nicht bei anderen Erkrankungen angewendet werden, die mit Thrombozytopenie einhergehen.

Die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Insbesondere muss die Diagnose eines MDS ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollte in der Regel während der Dauer der Erkrankung und Behandlung durchgeführt worden sein, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z.B. erhöhte periphere Blastenzellen.

In klinischen Studien zur Behandlung von MDS-Patienten mit Romiplostim wurden Fälle von vorübergehenden Blastenanstiegen beobachtet und es wurden Fälle einer Krankheitsprogression von MDS zu AML berichtet. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit MDS-Patienten wurde die Behandlung mit Romiplostim aufgrund einer numerischen Häufung von Krankheitsprogression zu AML und einer Erhöhung zirkulierender Blasten von mehr als 10% bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, vorzeitig beendet. Bei den beobachteten MDS-Fällen mit Krankheitsprogression zu einer AML war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher als für Patienten mit einem MDS geringeren Risikos.

Außerhalb von klinischen Studien darf Romiplostim nicht zur Behandlung einer durch MDS bedingten Thrombozytopenie oder zur Behandlung einer Thrombozytopenie anderer Ursachen als ITP angewendet werden.

Verlust des Ansprechens auf Romiplostim

Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten durch die Behandlung mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrecht zu erhalten, sollte eine Suche nach ursächlichen Faktoren, einschließlich Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8) und erhöhtem Retikulin im Knochenmark (siehe oben), nach sich ziehen.

Auswirkungen von Romiplostim auf rote und weiße Blutzellen

Veränderungen in den Parametern roter (Verringerung) und weißer (Anstieg) Blutzellen wurden in präklinischen Toxizitätsstudien (Ratte und Affe) und auch bei ITP-Patienten beobachtet. Eine gleichzeitige Anämie und Leukozytose (innerhalb eines 4-wöchigen Zeitfensters) kann bei Patienten unabhängig vom Splenektomie-Status auftreten. Diese Auswirkungen wurden allerdings häufiger bei Patienten beobachtet, die sich vorher einer Splenektomie unterzogen hatten. Eine Überwachung dieser Parameter sollte bei Patienten, die mit Romi-

plöstim behandelt werden, in Erwägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Mögliche Wechselwirkungen von Romiplostim mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln aufgrund von Plasmaproteinbindungen sind derzeit unbekannt.

Arzneimittel für die ITP-Behandlung, die in klinischen Studien in Kombination mit Romiplostim eingesetzt wurden, umfassten Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin, intravenöse Immunglobuline (IVIg) und Anti-D-Immunglobuline. Wenn Romiplostim mit anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung kombiniert wird, sollten die Thrombozytenzahlen überwacht werden, um zu verhindern, dass diese außerhalb des empfohlenen Bereiches liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Kortikosteroiden, Danazol und Azathioprin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Romiplostim gegebenenfalls reduziert oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Um Thrombozytenzahlen unterhalb des empfohlenen Bereiches zu vermeiden, sollten die Thrombozytenzahlen bei der Reduktion bzw. beim Absetzen anderer ITP-Therapien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Romiplostim bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Romiplostim die Plazenta passiert und die fötalen Thrombozytenzahlen erhöht. Postimplantationsverluste und eine leicht erhöhte perinatale Mortalität der Jungtiere traten in tierexperimentellen Studien ebenfalls auf (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Romiplostim während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Romiplostim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Romiplostim verzichtet werden soll/die Behandlung mit Romiplostim zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nplate hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien traten bei einigen Patienten leichte bis mäßige, vorübergehende Schwindelanfälle auf.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, betrug die Gesamtinzidenz aller unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, 91,5 % (248/271). Die mittlere Dauer der Romiplostim-Exposition in dieser Studienpopulation war 50 Wochen.

Die schwersten unerwünschten Wirkungen, die während der Anwendung von Nplate auftreten können, beinhalten: erneutes Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Absetzen der Behandlung, Retikulinvermehrung im Knochenmark, thrombotische/thromboembolische Komplikationen, Medikationsfehler und Progression eines vorbestehenden MDS zu AML. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen schloßen Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem) und Kopfschmerzen ein.

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse gemäß MedDRA und Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Inzidenz angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Weiterhin wurden die unten aufgeführten Wirkungen mit der Romiplostim-Behandlung in Zusammenhang stehend angesehen.

Thrombozytose

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, wurde über 3 Fälle von Thrombozytose berichtet ($n = 271$). Bei keinem der 3 Patienten wurden klinische Spät komplikationen im Zusammenhang mit den erhöhten Thrombozytenzahlen berichtet.

Thrombozytopenie nach Beendigung der Behandlung

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, wurde über 4 Fälle von Thrombozytopenie nach

Beendigung der Behandlung berichtet ($n = 271$, siehe Abschnitt 4.4).

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei MDS-Patienten wurde aufgrund einer numerischen Häufung von Fällen mit Krankheitsprogression von MDS zu AML sowie vorübergehender Blastenanstiege bei Patienten, die mit Romiplostim im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, die Behandlung mit Romiplostim vorzeitig beendet. In den Fällen, in denen eine Krankheitsprogression von MDS zu AML beobachtet wurde, war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtüberleben war mit dem im Placeboarm vergleichbar.

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Romiplostim bei 4 von 271 Patienten wegen Retikulinablagerungen im Knochenmark abgesetzt. Bei 6 weiteren Patienten wurde Retikulin im Knochenmarkbiopsien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Klinische Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersuchten Antikörper gegen Romiplostim.

Während 5,8 % und 3,9 % der Patienten bindende Antikörper gegen Romiplostim bzw. TPO entwickelten, waren lediglich 2 Patienten (0,4 %) positiv hinsichtlich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Diese Antikörper zeigten jedoch keine Kreuzreaktion mit endogenem TPO. Beide Patienten wurden 4 Monate nach Beendigung der Anwendung negativ auf neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim getestet. Die Inzidenz vorbestehender Antikörper gegen Romiplostim und TPO lag bei 8,0 % bzw. 5,4 %.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Bei Verdacht auf die Bildung neutralisierender Antikörper nehmen Sie bitte Kontakt mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers (siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage) auf, um einen Antikörper-Test zu veranlassen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Ratten wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 1.000 µg/kg oder bei Affen nach wiederholter Anwendung von 500 µg/kg Romiplostim (das 100- bzw. 50-fache der maximalen klinischen Dosis von 10 µg/kg)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Gastroenteritis	Influenza, örtlich begrenzte Infektion, Nasopharyngitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Multiples Myelom, Myelofibrose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Knochenmarkstörung*, Thrombozytopenie*, Anämie	Aplastische Anämie, Knochenmarkversagen, Leukozytose, Splenomegalie, Thrombozythämie, erhöhte Thrombozytenzahl, abnorme Thrombozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit**	Angioödem	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Alkoholintoleranz, Anorexie, verringerter Appetit, Dehydratation, Gicht
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne, Parästhesie	Klonus, Dysgeusie, Hypästhesie, Hypogeusie, periphere Neuropathie, Sinustransversus-Thrombose
Augenerkrankungen			Konjunktivale Hämorrhagie, Störung der Akkommodation, Blindheit, Funktionsstörung des Auges, juckende Augen, gesteigerte Tränensekretion, Stauungspapille, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Herzerkrankungen		Palpitationen	Myokardinfarkt, erhöhte Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen		Rötungen	Tiefe Beinvenenthrombose, Hypotonie, periphere Embolie, periphere Ischämie, Phlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis, Thrombose, Erythromelalgie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenembolie*	Husten, Rhinorrhö, trockener Hals, Dyspnoe, Verstopfung der Nase, schmerzhafte Atmung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Konstipation, Dyspepsie	Erbrechen, rektale Hämorrhagie, Mundgeruch, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Hämatochezie, Hämorrhagie im Mund, Magenbeschwerden, Stomatitis, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Pfortaderthrombose, Erhöhung der Transaminase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Ekchymose, Hautausschlag	Alopezie, photosensible Reaktion, Akne, Kontaktdermatitis, trockene Haut, Ekzem, Erythem, exfoliativer Hautausschlag, ungewöhnliches Haarwachstum, Prurigo, Purpura, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Hautknötchen, ungewöhnlicher Hautgeruch, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen	Anspannung der Muskeln, muskuläre Schwäche, Schulterschmerzen, Muskelzuckungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginale Hämorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, periphere Ödeme, Influenza-ähnliche Erkrankung, Schmerzen, Asthenie, Pyrexie, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle	Hämorrhagie an der Injektionsstelle, Brustschmerzen, Reizbarkeit, Malaise, Gesichtsoedem, Hitzegefühl, Nervosität
Untersuchungen			Erhöhter Blutdruck, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhte Körpertemperatur, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion	

* siehe Abschnitt 4.4

** Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem

keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung können die Thrombozytenzahlen übermäßig ansteigen und zu thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen führen. Sollte die Thrombozytenzahl übermäßig ansteigen, ist Nplate abzusetzen und die Thrombozytenzahlen sollten überwacht werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Nplate sollte in Übereinstimmung mit den Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX04

Wirkmechanismus

Romiplostim ist ein Fc-Peptid-Fusionsprotein („Peptibody“), das intrazelluläre Transkriptionsprozesse über den Signalweg des TPO-Rezeptors (auch als cMpl bezeichnet) zur Steigerung der Thrombozytenproduktion aktiviert. Das Peptibody-Molekül besteht aus einer humanen Immunglobulin-IgG1 Fc-Domäne, bei der jede Einzelketten-Untereinheit am C-Terminus kovalent an eine Peptidkette mit zwei TPO-Rezeptor-bindenden Domänen gebunden ist.

Die Aminosäuresequenz von Romiplostim besitzt keine Homologie zu endogenem TPO. In präklinischen und klinischen Studien traten keine Kreuzreaktionen zwischen Antikörpern gegen Romiplostim und endogenem TPO auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden im Rahmen einer Dauerbehandlung von bis zu 3 Jahren untersucht. In klinischen Studien führte die Behandlung mit Romiplostim zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Thrombozytenzahl. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkung auf die Thrombozytenzahl liegt, unabhängig von der Dosis, bei etwa 10–14 Tagen. Nach einer subkutanen Einzeldosis von 1 bis 10 µg/kg Romiplostim bei ITP-Patienten lagen die Thrombozytenzahlen innerhalb von 2–3 Wochen bei Spitzenwerten vom 1,3- bis 14,9-fachen des Ausgangswertes, wobei das Ansprechen bei den Patienten variierte. Die Thrombozytenzahlen von ITP-Patienten, welche sechsmal eine jeweils einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 1 oder 3 µg/kg Romiplostim erhielten, lagen bei den meisten Patienten im Bereich von 50 bis 450 × 10⁹/l. Von den 271 Patienten, die im Rahmen von klinischen ITP-Studien Romiplostim erhielten, waren 55 (20 %) im Alter von 65 Jahren und älter und 27 (10 %) waren 75 Jahre und älter. In den Placebo-kontrollierten Studien wurden bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden in zwei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersucht, die vor Studienbeginn mindestens eine Behandlung abgeschlossen hatten und für das gesamte Spektrum derartiger ITP-Patienten repräsentativ sind.

In der Studie S1 (212) wurden nicht-splenektomierte Patienten untersucht, die gegenüber vorangegangenen Therapien ein ungenügendes Ansprechen zeigten oder diese nicht vertrugen. Bei Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten rund 2 Jahre zurück. Die Patienten hatten sich vor Studienbeginn im Median 3 ITP-Behandlungen (Bereich: 1 bis 7) unterzogen. Vorangegangene Behandlungen schlossen Kortikosteroide (90 % aller Patienten), Immunglobuline (76 %), Rituximab (29 %), zytotoxische Therapien (21 %), Danazol (11 %) und Azathioprin (5 %) ein. Bei Studienbeginn betrug die mediane Thrombozytenzahl der Patienten 19 × 10⁹/l.

In der Studie S2 (105) wurden splenektomierte Patienten untersucht, bei welchen eine Thrombozytopenie bestehen blieb. Bei Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten rund 8 Jahre zurück. Zusätzlich zur Splenektomie waren die Patienten bis zum Studienbeginn im Median 6 ITP-Behandlungen (Bereich: 3 bis 10) unterzogen worden. Diese vorangegangenen Behandlungen schlossen Kortikosteroide (98 % aller Patienten), Immunglobuline (97 %), Rituximab (71 %), Danazol (37 %), zytotoxische Therapien (68 %) und Azathioprin (24 %) ein. Bei Studienbeginn betrug die mediane Thrombozytenzahl der Patienten 14 × 10⁹/l.

Das Studiendesign war für beide Studien ähnlich. Die Patienten (≥ 18 Jahre) wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten eine Anfangsdosis von 1 µg/kg Romiplostim oder Placebo. Die Patienten erhielten über 24 Wochen einmal pro Woche subkutane Injektionen. Die Dosierung wurde angepasst, um eine Thrombozytenzahl von 50–200 × 10⁹/l aufrechtzuerhalten. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit anhand der Zunahme des Anteils der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen der Thrombozyten bestimmt. Die mediane durchschnittliche wöchentliche Dosis betrug für splenektomierte Patienten 3 µg/kg und für nicht-splenektomierte Patienten 2 µg/kg.

Ein signifikant höherer Anteil der mit Romiplostim behandelten Patienten erzielte in beiden Studien ein dauerhaftes Ansprechen der Thrombozytenzahlen verglichen mit den mit Placebo behandelten Patienten. Nach den ersten 4 Studienwochen konnte während der 6-monatigen Behandlungsperiode in den Placebo-kontrollierten Studien bei 50 % bis 70 % der Patienten durch Romiplostim eine Thrombozytenzahl von ≥ 50 × 10⁹/l aufrechterhalten werden. In der Placebogruppe konnten 0 % bis 7 % der Patienten während der 6-monatigen Behandlung ein Ansprechen der Thrombozytenzahl erreichen. Eine Zusammenfas-

sung der wichtigsten Wirksamkeits-Endpunkte ist nachstehend aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 6.

Studienergebnisse bei nicht-splenektomierten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie (standard of care, SOC)

Studie S3 (131) war eine offene, randomisierte 52-wöchige Studie bei Patienten, die Romiplostim oder eine medizinische Standardbehandlung (SOC) erhielten. Diese Studie untersuchte nicht-splenektomierte Patienten mit ITP und Thrombozytenzahlen von < 50 × 10⁹/l. Romiplostim wurde bei 157 Patienten einmal wöchentlich als subkutane (s.c.) Injektion angewendet, beginnend mit einer Dosis von 3 µg/kg, die während der Studie innerhalb eines Bereiches von 1–10 µg/kg angepasst wurde, um Thrombozytenwerte zwischen 50 und 200 × 10⁹/l beizubehalten. 77 Patienten wurden entsprechend den institutionellen Standardverfahren oder therapeutischen Richtlinien mit SOC behandelt.

Die Gesamtinzidenzrate von Patienten mit einer Splenektomie betrug in der Romiplostim-Gruppe 8,9 % (14 von 157 Patienten) im Vergleich zu 36,4 % (28 von 77 Patienten) in der SOC-Gruppe mit einer Odds-Ratio (Romiplostim versus SOC) von 0,17 (95 % KI: 0,08; 0,35).

Die Gesamtinzidenz von Patienten mit einem Therapieversagen lag in der Romiplostim-Gruppe bei 11,5 % (18 von 157 Patienten) im Vergleich zu 29,9 % (23 von 77 Patienten) in der SOC-Gruppe mit einer Odds-Ratio (Romiplostim versus SOC) von 0,31 (95 % KI: 0,15; 0,61).

Von den 157 Patienten, die in die Romiplostim-Gruppe randomisiert wurden, erhielten 3 Patienten kein Romiplostim. Unter den 154 Patienten, die Romiplostim erhielten, lag die mediane Gesamtexposition gegenüber Romiplostim bei 52 Wochen und reichte von 2 bis 53 Wochen. Die am häufigsten angewendete wöchentliche Dosis lag zwischen 3–5 µg/kg (jeweils 25.–75. Perzentile; Median 3 µg/kg).

Von den 77 Patienten, die in die SOC-Gruppe randomisiert wurden, erhielten 2 Patienten keine SOC. Unter den 75 Patienten, die mindestens eine Dosis der SOC erhielten, lag die mediane Gesamtexposition gegenüber SOC bei 51 Wochen und reichte von 0,4 bis 52 Wochen.

Reduktion der erlaubten medizinischen ITP-Begleittherapien

In beiden Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien durften Patienten, die bereits eine medizinische ITP-Therapie nach einem regelmäßigen Dosierungsschema erhielten, diese Arzneimittel während der Studie weiter erhalten (Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin). Bei Studienbeginn erhielten 21 nicht-splenektomierte und 18 splenektomierte Patienten derartige medizinische ITP-Behandlungen (zumeist Kortikosteroide). Bis zum Ende der Behandlungsphase konnten im Vergleich zu 17 % der mit Placebo behandelten Patienten alle (100 %) splenektomierten und mit Romiplostim behandelten Patienten die Dosis dieser medizinischen ITP-Begleitthera-

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit

	Studie 1 nicht-splenektomierte Patienten		Studie 2 splenektomierte Patienten		Studien 1 & 2 kombiniert	
	Romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Anzahl (%) Patienten mit dauerhaftem Thrombozyten- ansprechen^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-Wert	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten mit Gesamt- thrombozyten- ansprechen^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Mittlere Anzahl Wochen mit Thrombozyten- ansprechen^c	15	1	12	0	14	1
SD	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten, welche Notfall- Therapien benötigten^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-Wert	0,001		0,0175		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten mit dauerhaftem Thrombozyten- ansprechen bei stabiler Dosis^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-Wert	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Dauerhaftes Thrombozytenansprechen war definiert als wöchentliche Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$, sechsmal oder öfter während der Studienwochen 18–25, ohne jeglichen Einsatz von Notfall-Therapien während der Behandlungsphase.

^b Gesamtthrombozytenansprechen war definiert als das Erreichen eines dauerhaften oder vorübergehenden Thrombozytenansprechens. Ein vorübergehendes Thrombozytenansprechen war definiert als wöchentliche Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$, viermal oder öfter während der Studienwochen 2–25, aber ohne ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen zu erreichen. Unter Umständen zeigen die Patienten nach Erhalt von Notfall-Arzneimitteln innerhalb von 8 Wochen kein wöchentliches Thrombozytenansprechen.

^c Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen ist definiert als Anzahl der Wochen mit Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ während der Studienwochen 2–25. Unter Umständen haben die Patienten nach Erhalt von Notfall-Arzneimitteln innerhalb von 8 Wochen kein wöchentliches Thrombozytenansprechen.

^d Notfall-Therapien umfassten alle Therapien, die zur Steigerung der Thrombozytenzahl angewendet wurden. Patienten, die Notfall-Arzneimittel benötigten, wurden für dauerhaftes Thrombozytenansprechen nicht in Betracht gezogen. Die in den Studien erlaubten Notfall-Therapien umfassten IVIG, Thrombozytentransfusionen, Anti-D-Immunglobuline und Kortikosteroide.

^e Stabile Dosis war definiert als Dosis, die während der letzten 8 Behandlungswochen konstant bei $\pm 1 \mu g/kg$ gehalten wurde.

pien um mehr als 25 % reduzieren oder diese absetzen. Bis zum Ende der Studie konnten im Vergleich zu 50 % der mit Placebo behandelten Patienten 73 % der nicht-splenektomierten und mit Romiplostim behandelten Patienten die Dosis dieser gleichzeitig angewendeten ITP-Arzneimittel um mehr als 25 % reduzieren oder diese absetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Blutungsereignisse

Während des gesamten klinischen Programms mit ITP wurde eine inverse Beziehung zwischen Blutungsereignissen und Thrombozytenzahlen beobachtet. Alle klinisch signifikanten (\geq Grad 3) Blutungsereignisse traten bei Thrombozytenzahlen $< 30 \times 10^9/l$ auf. Alle Blutungsereignisse \geq Grad 2 traten bei Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^9/l$ auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtinzidenz von Blutungsereignissen bei mit Nplate und mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

In den zwei Placebo-kontrollierten Studien berichteten 9 Patienten über ein Blutungsereignis, das als schwerwiegend eingeschätzt wurde (5 [6,0 %] Romiplostim, 4 [9,8 %] Placebo; Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,59; 95 % KI: 0,15; 2,31). Blutungsereignisse des Grades 2 oder höher wurden bei 15 % der mit Romiplostim behandelten Patienten und 34 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,35; 95 % KI: 0,14; 0,85).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nplate eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Immunthrombozytopenie (idiopathische thrombozytopenische Purpura) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Romiplostim beinhaltete eine zielvermittelte Disposition, welche wahrscheinlich durch TPO-Rezeptoren auf Thrombozyten und Zellen der Thrombopoetischen Zelllinie, wie z. B. Megakaryozyten, vermittelt ist.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von 3 bis 15 $\mu g/kg$ Romiplostim wurden maximale Serumkonzentrationen von Romiplostim bei ITP-Patienten nach 7–50 Stunden (im Median 14 Stunden) erreicht. Die Serumkonzentrationen variierten innerhalb der Patientenpopulation und korrelierten nicht mit der angewendeten Dosis. Die Serumkonzentrationen von Romiplostim scheinen invers mit den Thrombozytenzahlen zu korrelieren.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Romiplostim nach intravenöser Anwendung von Romiplostim sank bei gesunden Probanden nicht-linear von 122, 78,8 auf 48,2 ml/kg bei intravenösen Dosen von 0,3, 1,0 bzw. 10 $\mu g/kg$. Dieser nicht-lineare Abfall des

Verteilungsvolumens stimmt mit der zielvermittelten Bindung von Romiplostim (an Megakaryozyten und Thrombozyten) überein, welche bei Anwendung höherer Dosen gesättigt sein könnte.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit von Romiplostim bei ITP-Patienten variierte von 1 bis 34 Tagen (im Median 3,5 Tage). Die Ausscheidung von Serum-Romiplostim hängt teilweise vom TPO-Rezeptor auf den Thrombozyten ab. Als Ergebnis für eine angewendete Dosis weisen Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen niedrige Serumkonzentrationen auf und umgekehrt. In einer anderen klinischen ITP-Studie konnte nach 6 wöchentlichen Dosen von Romiplostim (3 µg/kg) keine Akkumulation bzgl. der Serumkonzentration festgestellt werden.

Besondere Populationen

Die Pharmakokinetik von Romiplostim bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Romiplostim scheint nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß durch Alter, Gewicht und Geschlecht beeinflusst zu werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Romiplostim bei wiederholter Gabe wurden an Ratten über 4 Wochen und an Affen über bis zu 6 Monate durchgeführt. Im Allgemeinen konnten die während dieser Studien beobachteten Effekte auf die thrombopoetische Aktivität von Romiplostim zurückgeführt werden und fielen unabhängig von der Studiendauer ähnlich aus. Reaktionen an der Einstichstelle waren ebenfalls auf die Anwendung von Romiplostim zurückzuführen. Im Knochenmark von Ratten wurde bei allen getesteten Dosierungen eine Myelofibrose beobachtet. In diesen Studien wurde nach einer 4-wöchigen Erholungsphase nach Beendigung der Behandlung keine Myelofibrose mehr bei den Tieren beobachtet, was auf eine Reversibilität hinweist.

In 1-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten und Affen konnte eine milde Reduktion der Anzahl der roten Blutzellen, des Hämatokrits und des Hämoglobins beobachtet werden. Ebenfalls zeigte sich ein stimulierender Effekt auf die Leukozytenproduktion, da die Anzahl der peripheren Blutzellen wie der Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen leicht erhöht waren. In der länger andauernden chronischen Studie an Affen, in der Romiplostim für 6 Monate angewendet wurde und in der die Anwendung von Romiplostim von dreimal pro Woche auf einmal pro Woche reduziert wurde, war keine Wirkung auf die erythroiden und leukozytären Zelllinien zu sehen. Zusätzlich zeigte Romiplostim in den Zulassungsstudien der Phase 3 im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten keinerlei Auswirkungen auf die Zelllinien der roten und weißen Blutkörperchen.

Aufgrund der Bildung neutralisierender Antikörper bei Ratten verringerten sich bei verlängerter Anwendungsdauer häufig die pharmakodynamischen Wirkungen von Romiplostim. In toxikokinetischen Studien

zeigte sich keine Wechselwirkung zwischen Antikörpern und den gemessenen Konzentrationen. Obwohl hohe Dosen in den tierexperimentellen Studien untersucht worden sind, konnte aufgrund der Unterschiede zwischen den Labortieren und dem Menschen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber der pharmakodynamischen Wirkung von Romiplostim und dem Effekt neutralisierender Antikörper ein Sicherheitsbereich nicht verlässlich abgeschätzt werden.

Karzinogenese

Das karzinogene Potenzial von Romiplostim wurde nicht untersucht. Daher bleibt das Risiko einer möglichen Karzinogenität von Romiplostim beim Menschen unbekannt.

Reproduktionstoxikologie

In allen Entwicklungsstudien wurden neutralisierende Antikörper gebildet, die die Wirkung von Romiplostim gehemmt haben könnten. In Embryo-fötalen Entwicklungsstudien mit Mäusen und Ratten trat nur bei Mäusen ein verringertes Gewicht der Muttertiere auf. Bei Mäusen gab es Hinweise auf erhöhte Post-Implantationsverluste. In einer pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten traten eine Verlängerung der Gestationsdauer sowie eine geringe Erhöhung der Inzidenz der perinatalen Sterblichkeit des Nachwuchses auf. Bei Ratten überwindet Romiplostim bekannterweise die Plazentaschranke und kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen und die fötale Thrombozytenproduktion anregen. Romiplostim zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Sucrose
Histidin
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Polysorbit 20

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach Rekonstitution: Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 25 °C für 24 Stunden sowie bei 2 °C–8 °C für 24 Stunden nachgewiesen, wenn sie vor Licht geschützt und in der Original-Durchstechflasche aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C–8 °C), vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Kann vorübergehend aus dem Kühlschrank entnommen und für maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Durchstechflasche (Typ I Glas, klar) mit einem Stopfen (Chlorobutylgummi), einem Siegel (Aluminium) und einem Abzieh-Schnappdeckel (Polypropylen).

Packung enthält 1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit Romiplostim.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nplate ist ein steriles, aber nicht konserviertes Arzneimittel und ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nplate sollte gemäß guter aseptischer Praxis rekonstituiert werden.

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 0,72 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,5 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 1 ml zu erzielen. Jede Durch-

Inhalt der Durchstechflasche:

Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch	Gesamtmenge Romiplostim in der Durchstechflasche	Volumen sterilen Wassers für Injektionszwecke	Entnehmbares Arzneimittel und Volumen	Endkonzentration
250 µg	375 µg	+ 0,72 ml	= 250 µg in 0,5 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+ 1,2 ml	= 500 µg in 1 ml	500 µg/ml

**Nplate® 250/500 Mikrogramm
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**



stechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe Tabelle auf Seite 7 „Inhalt der Durchstechflasche“).

Natriumchlorid-Lösungen oder bakterio-
statisches Wasser sollten zur Rekonstitution
des Arzneimittels nicht verwendet werden.

Das Wasser für Injektionszwecke wird in die
Durchstechflasche injiziert. Der Inhalt der
Durchstechflasche kann während der Auf-
lösung vorsichtig geschwenkt und gewen-
det werden. Die Durchstechflasche sollte
nicht geschüttelt oder heftig bewegt wer-
den. Im Allgemeinen dauert die Auflösung
von Nplate weniger als 2 Minuten. Die Lö-
sung muss vor der Anwendung optisch auf
Partikel und Verfärbungen untersucht wer-
den. Die rekonstituierte Lösung sollte klar
und farblos sein und sollte nicht angewen-
det werden, wenn Partikel und/oder Ver-
färbungen zu sehen sind.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekon-
stitution des Arzneimittels, siehe Ab-
schnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
4. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 20. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCH- LAND

1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit 250 µg
Romiplostim
1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit 500 µg
Romiplostim

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Hanauer Str. 1
80992 München
Tel.: 089 149096-0
Fax: 089 149096-2000
www.amgen.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt