

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate® 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nplate® 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
 Nplate® 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 125 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,25 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 125 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125 µg Romiplostim entnommen werden können.

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 von Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer) thrombozytopenischer Purpura (ITP) im Alter von 1 Jahr oder älter 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.

Tabelle 1: Anleitung zur Berechnung der individuellen Patientendosis und des anzuwendenden Romiplostim-Volumens

| | |
|--|---|
| Individuelle Patientendosis (µg) | Individuelle Patientendosis (µg) = Körpergewicht (kg) × Dosis in µg/kg Bei der Berechnung der Romiplostim-Dosis sollte immer das aktuelle Körpergewicht bei Behandlungsbeginn zugrunde gelegt werden. <ul style="list-style-type: none"> Bei Erwachsenen basieren künftige Dosisanpassungen nur auf Änderungen der Thrombozytenzahlen. Bei Kindern und Jugendlichen basieren künftige Dosisanpassungen auf Änderungen der Thrombozytenzahlen und Änderungen des Körpergewichts. Eine Überprüfung des Körpergewichts wird alle 12 Wochen empfohlen. |
| Wenn die individuelle Patientendosis ≥ 23 µg ist | Das lyophilisierte Arzneimittel entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 rekonstituieren. Die finale Konzentration beträgt 500 µg/ml. Anzuwendendes Volumen (ml) = Individuelle Patientendosis (µg)/500 µg/ml (Volumen auf das nächste Hundertstel ml runden) |
| Wenn die individuelle Patientendosis < 23 µg ist | Für eine genaue Dosierung ist eine Verdünnung notwendig. Das lyophilisierte Arzneimittel entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 rekonstituieren und danach verdünnen. Die finale Konzentration beträgt 125 µg/ml. Anzuwendendes Volumen (ml) = Individuelle Patientendosis (µg)/125 µg/ml (Volumen auf das nächste Hundertstel ml runden) |
| Beispiel | Ein Patient mit 10 kg erhält zu Beginn 1 µg/kg Romiplostim. Individuelle Patientendosis (µg) = 10 kg × 1 µg/kg = 10 µg Da die Dosis < 23 µg ist, ist für eine genaue Dosierung eine Verdünnung notwendig. Das lyophilisierte Arzneimittel entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 rekonstituieren und danach verdünnen. Die finale Konzentration beträgt 125 µg/ml. Anzuwendendes Volumen (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml |

Tabelle 2: Anleitung zur Dosisanpassung basierend auf Thrombozytenzahlen

| Thrombozytenzahl (× 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 × 10 ⁹ /l gefallen ist, Fortsetzung der Behandlung mit einer um 1 µg/kg verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis |

Dosierung

Nplate sollte einmal pro Woche als subkutane Injektion angewendet werden.

Anfangsdosis

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

Dosisberechnung

Das anzuwendende Romiplostim-Volumen wird basierend auf Körpergewicht, benötigter Dosis und Konzentration des Arzneimittels berechnet.

Siehe Tabelle 1.

Dosisanpassungen

Das aktuelle Körpergewicht des Patienten bei Therapiebeginn sollte verwendet werden, um die Dosis zu berechnen. Die ein-

mal pro Woche anzuwendende Dosis von Romiplostim sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg erhöht werden, bis der Patient eine Thrombozytenzahl von ≥ 50 × 10⁹/l erreicht hat. Die Thrombozytenzahlen sollten so lange wöchentlich bestimmt werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl (≥ 50 × 10⁹/l für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde. Danach sollten die Thrombozytenzahlen monatlich überprüft und entsprechende Dosisanpassungen gemäß der Tabelle zur Dosisanpassung (Tabelle 2) durchgeführt werden, um die Thrombozytenzahlen innerhalb des empfohlenen Bereichs zu erhalten. Siehe obestehende Tabelle 2 zur Dosisanpassung und -überwachung. Eine maximale, einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 10 µg/kg darf nicht überschritten werden.

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, können 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 aufrechtzuerhalten, sollte eine Suche nach den ursächlichen Faktoren nach sich ziehen (siehe Abschnitt 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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 1 Jahr ist nicht erwiesen.

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 Pfortaderthrombose 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. Sofern die berechnete individuelle Patientendosis kleiner als $23 \mu\text{g}$ ist, ist eine Verdünnung mit konservierungsmittelfreier, steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion notwendig, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten (siehe Abschnitt 6.6). 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 $0,01 \text{ ml}$ -Skalierung verwendet werden.

Eine Selbstinjektion von Nplate ist für Kinder und Jugendliche nicht zulässig.

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 Zellabnormitäten mittels eines peripheren Blutausstrichs und großen Blutbilds („complete blood count“, CBC) empfohlen. Informationen zum Anstieg von Retikulin, der in klinischen Prüfungen mit Romiplostim beobachtet wurde, sind im Abschnitt 4.8 zu finden.

Falls ein Wirkungsverlust und ein abnormer peripherer Blutausschlag 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 abnormer peripherer Blutausschlag beobachtet wird, sollte der Arzt die klinisch angemessenen Schlüsse ziehen, welche die Erwägung einer Knochenmarkbiopsie einschließen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Romiplostim-Behandlung und alternativer ITP-Therapieoptionen sollte 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, Malignome, 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. Bei einigen Kindern und Jugendlichen beruht eine korrekte Dosierung auf einem zusätzlichen Verdünnungsschritt nach der Rekonstitution, der das Risiko für Medikationsfehler erhöhen kann (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 Be-

handlung 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. erhöhten peripheren Blastenzellen.

In klinischen Studien zur Behandlung von erwachsenen 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 aufrechtzuerhalten, sollte eine Suche nach ursächlichen Faktoren, einschließlich Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8) und Vermehrung von 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 Romiplostim 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 sollen 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 Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen, 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 Nebenwirkungen schließen Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem) und Kopfschmerzen ein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 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 abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Kinder und Jugendliche

In Studien mit Kindern und Jugendlichen wurden 282 pädiatrische ITP-Patienten in 2 kontrollierten und 3 nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Romiplostim behandelt. Die mediane Expositionsdauer betrug 65,4 Wochen. Das Gesamtsicherheitsprofil war dem von Erwachsenen ähnlich.

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen wurden abgeleitet aus jeweils der Zusammenstellung randomisierter pädiatrischer ITP-Sicherheitsdaten (2 kontrollierte klinische Studien) und der Zusammenstellung pädiatrischer ITP-Sicherheitsdaten (2 kontrollierte und 3 nicht-kontrollierte klinische Studien), bei denen die Inzidenz bei Patienten im Romiplostim-Arm im Vergleich zu Placebo mindestens 5 % höher war und bei den mit Romiplostim behandelten Patienten bei mindestens 5 % lag.

| Systemorganklassen gemäß MedDRA | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|--|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis*** | Gastroenteritis, Pharyngitis***, Konjunktivitis***, Infektion des Ohres***, Sinusitis*** | 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, Sinus-transversus-Thrombose |
| Augenerkrankungen | | | Konjunktivale Hämorrhagie, Störung der Akkommodation, Blindheit, Funktionsstörung des Auges, juckende Augen, gesteigerte Tränensekretion, Stauungspapille, Sehstörungen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Vertigo |
| Herzkrankungen | | 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 | Schmerzen im Oropharynx*** | Lungenembolie* | Husten, Rhinorrhö, trockener Hals, Dyspnoe, Verstopfung der Nase, schmerzhafte Atmung |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Schmerzen im Oberbauch*** | 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, periphere Schwellungen*** | Hämorrhagie an der Injektionsstelle, Brustschmerzen, Reizbarkeit, Malaise, Gesichtssödem, 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

***Zusätzliche Nebenwirkungen, die in Studien mit Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden

Die häufigsten Nebenwirkungen bei pädiatrischen ITP-Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter waren Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Hautausschlag, Pyrexie, Kontusion (sehr häufig berichtet [$\geq 1/10$]) und Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Gastroenteritis, Sinusitis, Purpura, Urtikaria und periphere Schwellung (häufig berichtet [$\geq 1/100$, $< 1/10$]).

Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch, Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Sinusitis und periphere Schwellung waren Nebenwirkungen, die in Studien bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zu den in Studien bei Erwachsenen gesehenen beobachtet wurden.

Einige der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet, wie Husten, Diarrhö, Hautausschlag, Pyrexie und Kontusion, die bei Kindern und Jugendlichen sehr häufig ($\geq 1/10$) berichtet wurden, und Purpura und Urtikaria, die bei Kindern und Jugendlichen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Blutungsereignisse

Über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm bei Erwachsenen mit ITP wurde ein inverses Verhältnis von Blutungsereignissen und Thrombozytenzahlen beobachtet. Alle klinisch signifikanten (\geq Grad 3) Blutungsereignisse traten bei Thrombozytenzahlen von $< 30 \times 10^9/l$ auf. Alle Blutungsereignisse \geq Grad 2 traten bei Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$ auf. Es wurden bei mit Nplate oder mit Placebo behandelten Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtinzidenz der Blutungsereignisse beobachtet.

In beiden Placebo-kontrollierten Studien bei Erwachsenen traten bei 9 Patienten Blutungsereignisse auf, die als schwerwiegend klassifiziert wurden (5 [6,0%] unter Romiplostim, 4 [9,8%] unter Placebo; Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,59; 95% KI = (0,15; 2,31)). Blutungsereignisse mit Grad 2 oder höher wurden bei 15% der mit Romiplostim bzw. bei 34% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,35; 95% KI = (0,14; 0,85)).

In der Phase 3-Studie bei Kindern und Jugendlichen lag die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden (siehe Abschnitt 5.1) bei 1,9 (4,2) im Romiplostim-Arm bzw. bei 4,0 (6,9) im Placebo-Arm.

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 Spätkomplikationen im Zu-

sammenhang mit den erhöhten Thrombozytenzahlen berichtet.

Eine Thrombozytose trat bei pädiatrischen Patienten gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und mit einer Patienten-Inzidenz von 1 (0,4%) auf. Die Patienten-Inzidenz für entweder \geq Grad 3 oder schwerwiegende Thrombozytosen lag bei 1 (0,4%).

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 erwachsenen 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 bei erwachsenen Patienten wurde die Behandlung mit Romiplostim bei 4 von 271 Patienten wegen Retikulinablagerungen im Knochenmark abgebrochen. Bei 6 weiteren Patienten wurde Retikulin in Knochenmarkbiopsien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer laufenden klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen, bei denen eine im Rahmen der Studie durchgeführte und auswertbare Knochenmarkbiopsie vorlag, entwickelten 5 von 27 Patienten (18,5%) in Kohorte 1 erhöhtes Retikulin, während 2 von 4 Patienten (50,0%) in Kohorte 2 erhöhtes Retikulin entwickelten. Allerdings zeigte sich bei keinem der Patienten irgendeine Knochenmarkabnormität, die im Gegensatz zur zugrunde liegenden Diagnose der ITP zu Studienbeginn oder während der Behandlung stand.

Immunogenität

Klinische Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersuchten Antikörper gegen Romiplostim und TPO. Während 5,7% (60/1.046) bzw. 3,2% (33/1.046) der Patienten bindende Antikörper gegen Romiplostim bzw. TPO entwickelten, waren lediglich 4 Patienten positiv hinsichtlich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Diese Antikörper zeigten jedoch keine Kreuzreaktion mit endogenem TPO. Von den 4 Patienten wurden zum jeweils letzten Testzeitpunkt 2 Patienten negativ auf neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim getestet (vorübergehend positiv) und 2 Patienten sind weiterhin positiv (an-

haltende Antikörper) geblieben. Die Inzidenz vorbestehender Antikörper gegen Romiplostim und TPO lag bei 3,3% (35/1.046) bzw. 3,0% (31/1.046).

In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen betrug die Inzidenz für bindende Antikörper gegen Romiplostim zu jeder Zeit 9,6% (27/282). Von den 27 Patienten wiesen 2 Patienten bereits zu Studienbeginn bindende, nicht-neutralisierende Romiplostim-Antikörper auf. Zusätzlich entwickelten 2,8% (8/282) neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim. Insgesamt 3,9% (11/282) der Patienten hatten irgendwann während der Romiplostim-Behandlung bindende Antikörper gegen TPO. Von diesen 11 Patienten wiesen 2 Patienten bereits vorhandene bindende, nicht-neutralisierende Antikörper gegen TPO auf. Ein Patient (0,35%) mit einem negativen Ergebnis zu Studienbeginn zeigte danach während der Studie ein schwach positives Ergebnis auf neutralisierende Antikörper gegen TPO (anhaltend negativ auf Anti-Romiplostim-Antikörper). Der Patient zeigte eine vorübergehende Antikörperreaktion mit neutralisierenden Antikörpern gegen TPO bei einem negativen Ergebnis zum letzten Testzeitpunkt des Patienten während des Studienzeitraums.

In der Registerstudie nach Markteinführung wurden 19 bestätigte Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Die Inzidenz für bindende Antikörper nach Behandlung gegen Romiplostim lag bei 16% (3/19). Von diesen waren 5,3% (1/19) positiv bezüglich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Es wurden keine Antikörper gegen TPO nachgewiesen. Insgesamt wurden 184 bestätigte erwachsene Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei diesen Patienten lag die Inzidenz für bindende Antikörper nach der Behandlung gegen Romiplostim bei 3,8% (7/184), von denen 0,5% (1/184) positiv bezüglich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim waren. Insgesamt 2,2% (4/184) der erwachsenen Patienten entwickelten bindende, nicht-neutralisierende Antikörper gegen TPO.

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: <http://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) keine Nebenwirkungen 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 Einzelkette-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. Der Zeitraum bis zum Erreichen der maximalen Wirkung auf die Thrombozytenzahl beträgt, unabhängig von der Dosis, etwa 10–14 Tage. 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 insge-

samt 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 Thrombozyten 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 Thrombozyten erreichen. Eine Zu-

sammenfassung der wichtigsten Wirksamkeits-Endpunkte ist nachstehend aufgeführt.

Siehe Tabelle auf Seite 7.

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

Studie S3 (131) war eine offene, randomisierte 52-wöchige Studie bei erwachsenen 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 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 eines Therapieversagens 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 52,0 Wochen und reichte von 2 bis 53 Wochen. Die am häufigsten angewendete wöchentliche Dosis lag zwischen 3 und 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 mit erwachsenen Patienten 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-Begleittherapien um mehr als 25% re-

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, die 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 Gesamthrombozytenansprechen 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 $\pm 1 \mu\text{g/kg}$ gehalten wurde.

duzieren 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 bei erwachsenen Patienten 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 zwischen mit Nplate und mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

In den zwei Placebo-kontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten 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 eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Daten für Kinder < 1 Jahr gewährt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden in zwei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. Studie S4 (279) war eine Phase 3-Studie mit einer 24-wöchigen Romiplostim-Behandlung und Studie S5 (195) eine Phase 1/2-Studie mit einer 12-wöchigen Romiplostim-Behandlung (bis zu 16 Wochen für geeignete Patienten mit Ansprechen, die in einen 4-wöchigen pharmakokinetischen Untersuchungszeitraum einbezogen wurden).

Beide Studien schlossen Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahre) ein mit Thrombozytopenie (definiert durch einen Mittelwert aus 2 Thrombozytenwerten von $\leq 30 \times 10^9/l$ und keinem Wert von $> 35 \times 10^9/l$ in beiden Studien) mit ITP unabhängig vom Splenektomie-Status.

In Studie S4 wurden 62 Patienten im Verhältnis 2:1 zur Behandlung mit Romiplostim (n = 42) oder mit Placebo (n = 20) randomisiert und in eine von 3 Alterskohorten stratifiziert. Die Anfangsdosis von Romiplostim betrug $1 \mu\text{g/kg}$, und die Dosierungen wurden so angepasst, um die Thrombozytenzahlen im Zielbereich von 50 und $200 \times 10^9/l$ zu erhalten. Die häufigste angewandte wöchentliche Dosis lag bei $3-10 \mu\text{g/kg}$, die höchste erlaubte Dosis im Rahmen der Studie betrug $10 \mu\text{g/kg}$. Die Patienten erhielten einmal wöchentliche subkutane Injektionen für 24 Wochen. Von den 62 Patienten hatten 48 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand (32 Patienten er-

hielten Romiplostim, und 16 Patienten erhielten Placebo).

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz eines dauerhaften Ansprechens, definiert als das Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 6 Wochen in den Behandlungswochen 18 bis 25. Im Vergleich zum Placebo-Arm erreichte allgemein ein signifikant größerer Anteil von Patienten im Romiplostim-Arm den primären Endpunkt ($p = 0,0018$). Insgesamt 22 Patienten (52%) hatten ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen im Romiplostim-Arm im Vergleich zu 2 Patienten (10%) im Placebo-Arm: 38% versus 25% im Alter von ≥ 1 bis < 6 Jahre; 56% versus 11% im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre; 56% versus 0% im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, war die Inzidenz des dauerhaften Ansprechens ebenfalls signifikant größer im Romiplostim-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm ($p = 0,0022$). Im Romiplostim-Arm hatten insgesamt 17 Patienten (53,1%) ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen im Vergleich zu einem Patient (6,3%) im Placebo-Arm: 28,6% versus 25% im Alter von ≥ 1 bis < 6 Jahre; 63,6% versus 0% im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre; 57,1% versus 0% im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre.

Eine zusammengesetzte Blutungsepisode wurde definiert als klinisch signifikantes Blutungsereignis oder als der Einsatz einer Notfallmedikation, um ein klinisch signifikantes Blutungsereignis während der Wochen 2 bis 25 in der Behandlungsphase zu vermeiden. Ein klinisch signifikantes Blutungsereignis wurde definiert als ein Blutungsereignis \geq Grad 2 nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0. Die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden lag bei 1,9 (4,2) im Romiplostim-Arm und bei 4,0 (6,9) im Placebo-Arm mit einer medianen (Q1, Q3) Anzahl an Blutungsereignissen von 0,0 (0; 2) im Romiplostim-Arm und 0,5 (0; 4,5) im Placebo-Arm. In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, betrug die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden 2,1 (4,7) im Romiplostim-Arm und 4,2 (7,5) im Placebo-Arm mit einer medianen (Q1, Q3) Anzahl an Blutungsereignissen von 0,0 (0; 2) im Romiplostim-Arm und 0,0 (0; 4) im Placebo-Arm. Da die statistische Prüfung der Inzidenz für den Einsatz von Notfallmedikation nicht signifikant war, wurde keine statistische Prüfung für den Endpunkt Anzahl von zusammengesetzten Blutungsepisoden durchgeführt.

In Studie S5 wurden 22 Patienten im Verhältnis 3:1 zur Behandlung mit Romiplostim ($n = 17$) oder mit Placebo ($n = 5$) randomisiert. Die Dosierung wurde alle 2 Wochen in Schritten von $2 \mu\text{g/kg}$ erhöht, und die Zielthrombozytenzahl lag bei $\geq 50 \times 10^9/l$. Die Romiplostim-Behandlung führte zu einer statistisch signifikant größeren Inzidenz eines Thrombozytenansprechens im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0008$). Von diesen 22 Patienten hatten 17 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand (14 Patienten erhiel-

ten Romiplostim, und 3 Patienten erhielten Placebo). Die Romiplostim-Behandlung führte zu einer statistisch signifikant größeren Inzidenz eines Thrombozytenansprechens im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0147$).

Kinder und Jugendliche, die zuvor eine Romiplostim-Studie beendet hatten (einschließlich Studie S4), durften in die Studie S6 (340), einer offenen Extensionsstudie zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitdosierung mit Romiplostim bei thrombozytopenischen Kindern und Jugendlichen mit ITP, eingeschlossen werden.

Insgesamt 66 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, einschließlich 54 Patienten (82%), die Studie S4 beendet hatten. Von diesen erhielten 65 Patienten (98,5%) mindestens eine Romiplostim-Dosis. Die mediane (Q1, Q3) Behandlungsdauer betrug 135,0 Wochen (95,0 Wochen; 184,0 Wochen). Die mediane (Q1, Q3) mittlere wöchentliche Dosis betrug $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$; $8,79 \mu\text{g/kg}$). Die mediane (Q1, Q3) häufigste angewandte Dosis, die Patienten während der Behandlungsphase erhielten, betrug $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$; $10,0 \mu\text{g/kg}$). Von den 66 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 63 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand. Alle 63 Patienten erhielten mindestens 1 Romiplostim-Dosis. Die mediane (Q1, Q3) Behandlungsdauer lag bei 138,0 Wochen (91,1 Wochen; 186,0 Wochen). Die mediane (Q1, Q3) mittlere wöchentliche Dosis betrug $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$; $8,79 \mu\text{g/kg}$). Die mediane (Q1, Q3) häufigste angewandte Dosis, die Patienten während der Behandlungsphase erhielten, betrug $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$; $10,0 \mu\text{g/kg}$).

Über die gesamte Studie gesehen betrug die Gesamtinzidenz eines Thrombozytenansprechens (einmal oder öfters ein Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9/l$ ohne Notfallmedikation) 93,8% ($n = 61$) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich. Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl von Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 30,0 Monate (13,0 Monate; 43,0 Monate), und die mediane (Q1, Q3) Zeit in der Studie betrug 34,0 Monate (24,0 Monate; 46,0 Monate). Über alle Patienten gesehen betrug der mediane (Q1, Q3) Anteil an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 93,33% (67,57%; 100,00%) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, betrug die Gesamtinzidenz eines Thrombozytenansprechens 93,7% ($n = 59$) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich. Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 30,0 Monate (13,0 Monate; 43,0 Monate), und die mediane (Q1, Q3) Zeit in der Studie betrug 35,0 Monate (23,0 Monate; 47,0 Monate). Über alle Patienten hinweg betrug der mediane (Q1, Q3) Anteil an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 93,33% (67,57%; 100,00%) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich.

Insgesamt 31 Patienten (47,7%) erhielten eine begleitende ITP-Therapie während der Studie, einschließlich 23 Patienten (35,4%), die eine Notfallmedikation erhielten, sowie 5 Patienten (7,7%), bei denen zu Studienbeginn eine begleitende ITP-Medikation angewendet wurde. Die Patientenprävalenz einer begleitenden ITP-Medikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 30,8% (Wochen 1 bis 12) auf $< 20,0\%$ (Wochen 13 bis 240) und schließlich 0% von Woche 240 bis zum Ende der Studie.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, erhielten 29 Patienten (46%) eine begleitende ITP-Therapie während der Studie, einschließlich 21 Patienten (33,3%), die eine Notfallmedikation erhielten, sowie 5 Patienten (7,9%), bei denen zu Studienbeginn eine begleitende ITP-Medikation angewendet wurde. Die Patientenprävalenz der Einnahme einer begleitenden ITP-Medikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 31,7% (Wochen 1 bis 12) auf $< 20,0\%$ (Wochen 13 bis 240) und schließlich 0% von Woche 240 bis zum Ende der Studie.

Die Patientenprävalenz des Einsatzes von Notfallmedikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 24,6% (Wochen 1 bis 12) auf $< 13,0\%$ (Wochen 13 bis 216) und schließlich 0% nach Woche 216 bis zum Ende der Studie. Eine ähnliche Reduktion der Patientenprävalenz einer Notfallmedikation wurde im Laufe der Studie in der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, beobachtet: von 25,4% (Wochen 1 bis 12) auf $\leq 13,1\%$ (Wochen 13 bis 216) und schließlich 0% nach Woche 216 bis zum Ende der Studie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von 3 bis $15 \mu\text{g/kg}$ 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 über 78,8 auf $48,2 \text{ ml/kg}$ bei intravenösen Dosen von 0,3, 1,0 bzw. $10 \mu\text{g/kg}$. 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.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von Romiplostim wurden in zwei Studien bei 21 pädiatrischen Patienten mit ITP gesammelt. In Studie S5 (195) waren von 17 Patienten Romiplostim-Konzentrationen bei Dosierungen von 1 bis 10 µg/kg verfügbar. In Studie S6 (340) waren konzentrierte Romiplostim-Konzentrationen von 4 Patienten verfügbar (2 mit 7 µg/kg und 2 mit 9 µg/kg). Serumkonzentrationen von Romiplostim bei Kindern und Jugendlichen mit ITP lagen innerhalb des Bereiches, der bei erwachsenen ITP-Patienten beobachtet wurde, die den gleichen Dosierungsbereich von Romiplostim erhalten hatten. Ähnlich wie bei Erwachsenen mit ITP ist die Pharmakokinetik von Romiplostim bei Kindern und Jugendlichen mit ITP sehr variabel und nicht verlässlich bzw. prädiktiv. Allerdings liegen noch keine ausreichenden Daten vor, um aussagekräftige Schlüsse bezüglich des Einflusses von Dosis und Alter auf die Pharmakokinetik von Romiplostim zu ziehen.

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 Hämokrits und des Hämoglobins beobachtet werden. Ebenfalls zeigte sich ein stimulierender Effekt auf die Leukozytenproduktion, da die Anzahl der peripheren Blut-

zellen wie der Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen leicht erhöht war. 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-fetalen 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 fetale 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)
- Polysorbat 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.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 25°C für 4 Stunden nachgewiesen, wenn das verdünnte Arzneimittel in einer Einmalspritze aufbewahrt wurde, sowie im Kühlschrank (2°C–8°C) für 4 Stunden, wenn das verdünnte Arzneimittel in der Original-Durchstechflasche aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte 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 4 Stunden bei 25°C in Einmalspritzen, oder 4 Stunden im Kühlschrank (2°C–8°C) in der Original-Durchstechflasche und 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 für einen Zeitraum von 30 Tagen aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden, sofern es in der Originalverpackung aufbewahrt wird.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I, klar) für eine Einzeldosis, mit einem Stopfen (Chlorobutylgummi), einem Siegel (Aluminium) und einem Abzieh-Schnappdeckel (Polypropylen). Der Deckel der 125 µg-Durchstechflasche ist beige, der Deckel der 250 µg-Durchstechflasche ist rot und der Deckel der 500 µg-Durchstechflasche ist blau.

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

Rekonstitution

Nplate ist ein steriles, aber nicht konser-

gebrauch bestimmt. Nplate sollte gemäß guter aseptischer Praxis rekonstituiert werden.

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 0,44 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,25 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

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

Es sollte nur steriles Wasser für Injektionszwecke zur Rekonstitution des Arzneimittels verwendet werden. Natriumchlorid-Lösungen oder bakteriostatisches 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 Auflösung vorsichtig geschwenkt und gewendet werden. Die Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt oder heftig bewegt werden. Im Allgemeinen dauert die Auflösung von Nplate weniger als 2 Minuten. Die Lösung muss vor der Anwendung optisch auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die rekonstituierte Lösung sollte klar und farblos sein und sollte nicht angewendet werden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind.

Inhalt der Durchstechflasche:

| Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch | Gesamtmenge Romiplostim in der Durchstechflasche | Volumen sterilen Wassers für Injektionszwecke | Entnehmbares Arzneimittel und Volumen | Endkonzentration |
|---|--|---|---------------------------------------|------------------|
| 125 µg | 230 µg | + 0,44 ml | = 125 µg in 0,25 ml | 500 µg/ml |
| 250 µg | 375 µg | + 0,72 ml | = 250 µg in 0,50 ml | 500 µg/ml |
| 500 µg | 625 µg | + 1,20 ml | = 500 µg in 1,00 ml | 500 µg/ml |

Anweisungen zur Verdünnung:

| Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch | Volumen konservierungsmittelfreier, steriler isotonomischer Natriumchloridlösung zur Injektion zum Hinzufügen zur rekonstituierten Durchstechflasche | Konzentration nach der Verdünnung |
|---|--|-----------------------------------|
| 125 µg | 1,38 ml | 125 µg/ml |
| 250 µg | 2,25 ml | 125 µg/ml |
| 500 µg | 3,75 ml | 125 µg/ml |

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Verdünnung (notwendig, falls die berechnete individuelle Patientendosis weniger als 23 µg beträgt)

Die anfängliche Rekonstitution von Romiplostim mit den entsprechenden Volumina an sterilem Wasser für Injektionszwecke führt zu einer Konzentration von 500 µg/ml für alle Durchstechflaschengrößen. Falls die berechnete individuelle Patientendosis weniger als 23 µg beträgt (siehe Abschnitt 4.2), ist ein zusätzlicher Verdünnungsschritt auf 125 µg/ml mit **konservierungsmittelfreier, steriler isotonomischer Natriumchloridlösung zur Injektion** notwendig, um ein korrektes Volumen sicherzustellen (siehe obenstehende Tabelle).

Es darf nur konservierungsmittelfreie, sterile isotomische Natriumchloridlösung zur Injektion zur Verdünnung verwendet werden. Glucose (5%) in Wasser oder steriles Wasser zur Injektion dürfen nicht zur Verdünnung verwendet werden. Es wurden keine anderen Verdünnungsmittel getestet.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

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

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche mit 125 µg Romiplostim
1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit 250 µg Romiplostim
1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit 500 µg Romiplostim

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096-0
Fax: 089 149096-2000
www.amgen.de

MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44
medinfo.amgen.de

14. SCHULUNGSMATERIAL

Das beauftragte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte für Nplate kann über folgende Internetseite bezogen werden:
www.Nplate-RM.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt