

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nplate 250 of 500 microgram poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 250 of 500 µg romiplostim. Na reconstitutie bevat een toedienbaar volume van 0,5 of 1 ml oplossing 250 of 500 µg romiplostim (500 µg /ml). Elke flacon bevat een overfill om er zeker van te zijn dat 250 of 500 µg romiplostim kan worden toegediend.

Romiplostim wordt geproduceerd door recombinant DNA-technologie in *Escherichia coli* (*E. coli*).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Dit poeder is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Nplate is geïndiceerd voor volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) thrombocytopenische purpura (ITP) die splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines).

Nplate kan overwogen worden als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen.

Dosering

Nplate dient éénmaal per week als een subcutane injectie te worden toegediend.

Aanvangsdosering

De aanvangsdosering van romiplostim is 1 µg/kg op basis van het werkelijke lichaamsgewicht.

Dosisberekening

Aanvangs- of vervolgdosis (1 x per week):	Gewicht* in kg x Dosering in µg/kg = Individuele patiëntdosis in µg
Toe te dienen volume:	Dosis in µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = Te injecteren hoeveelheid in ml

Voorbeeld:	Patiënt die 75 kg weegt, start behandeling met 1 µg/kg romiplostim. De individuele patiëntdosis = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ µg/kg} = 75 \text{ µg}$ De overeenkomstige hoeveelheid te injecteren Nplate-oplossing = $75 \text{ µg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = 0,15 \text{ ml}$
*Het werkelijke lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling dient altijd te worden gebruikt bij de berekening van de dosis romiplostim. Verdere aanpassingen van de dosering worden uitsluitend gebaseerd op veranderingen in het trombocytenaantal en vinden plaats in stappen van 1 µg (zie onderstaande tabel).	

Aanpassen van de dosering

Het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt bij aanvang van de behandeling dient te worden gebruikt om de dosis te berekenen. De wekelijkse dosering romiplostim dient te worden verhoogd in stappen van 1 µg/kg totdat de patiënt een trombocytenaantal van $\geq 50 \times 10^9/l$ bereikt. Het trombocytenaantal dient wekelijks te worden bepaald tot een stabiel trombocytenaantal ($\geq 50 \times 10^9/l$ gedurende minstens 4 weken zonder aanpassing van de dosering) is bereikt. Daarna dient het trombocytenaantal maandelijks te worden bepaald. De maximale wekelijkse dosering van 10 µg/kg niet overschrijden.

Pas de dosering als volgt aan:

Trombocytenaantal (x 10 ⁹ /l)	Actie
< 50	Verhoog de wekelijkse dosering met 1 µg/kg
> 200 gedurende twee opeenvolgende weken	Verlaag de wekelijkse dosering met 1 µg/kg
> 400	Niet toedienen, blijf wekelijks het trombocytenaantal bepalen Nadat het trombocytenaantal is gedaald tot < 200 x 10 ⁹ /l, hervat toediening met een wekelijkse dosering verlaagd met 1 µg/kg

Een verlies van respons of het onvermogen om een trombocytenrespons te behouden met romiplostim binnen het aanbevolen doseringsbereik dient de aanleiding te zijn om op zoek te gaan naar oorzakelijke factoren (zie rubriek 4.4, onder verlies van respons op romiplostim).

Staken van de behandeling

Behandeling met romiplostim dient te worden gestaakt wanneer na vier weken behandeling met romiplostim met de hoogste wekelijkse dosering van 10 µg/kg het trombocytenaantal niet gestegen is tot een niveau dat voldoende is om klinisch relevante bloedingen te voorkomen.

Patiënten dienen regelmatig klinisch beoordeeld te worden en over voortzetting van de behandeling dient door de behandelend arts op individuele basis te worden beslist. Na staken van de behandeling is het opnieuw optreden van trombocytopenie waarschijnlijk (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Na reconstitutie van het poeder dient de Nplate-oplossing voor injectie subcutaan te worden toegediend. Het injectievolume kan zeer klein zijn. Er dient een injectiespuit met graduaties van 0,01 ml te worden gebruikt.

Voor instructies over de reconstitutie van Nplate voor toediening, zie rubriek 6.6.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

In het algemeen werden geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten < 65 en ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.1). Hoewel het op basis van deze gegevens niet nodig is doseringsschema's aan te passen voor oudere patiënten, wordt voorzichtigheid geadviseerd gezien het kleine aantal oudere patiënten dat tot op heden in de klinische onderzoeken geïnccludeerd is.

Pediatrische patiënten

Nplate wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid of werkzaamheid. Er kan geen doseringsadvies voor deze populatie worden gegeven.

Lever- en nierinsufficiëntie

Er zijn bij deze patiëntenpopulaties geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer Nplate bij deze populaties wordt gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor van *E. coli* afkomstige eiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen zijn daadwerkelijk waargenomen of zijn potentiële klasseneffecten gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanisme van trombopoëetine (TPO) receptorstimulatoren.

Opnieuw optreden van trombocytopenie en bloedingen na staken van de behandeling

Het is waarschijnlijk dat trombocytopenie opnieuw optreedt na staken van de behandeling met romiplostim. Er is een verhoogd risico op bloedingen als de behandeling met romiplostim wordt gestaakt wanneer de patiënt tegelijkertijd wordt behandeld met anticoagulantia of trombocytorenemers. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op een daling van het trombocytenaantal en een medische behandeling te krijgen om bloedingen na staken van de behandeling met romiplostim te voorkomen. Het wordt aanbevolen om, als de behandeling met romiplostim wordt gestaakt, de ITP-behandeling opnieuw te starten conform de huidige behandelrichtlijnen. Aanvullende medische handelingen kunnen omvatten: het staken van anticoagulantia en/of trombocytorenemers, het tegengaan van anticoagulatie of het ondersteunen met trombocyten.

Toename van reticuline in het beenmerg

Toename van reticuline in het beenmerg wordt verondersteld een gevolg te zijn van TPO-receptorstimulatie, wat leidt tot een toename van het aantal megakaryocyten in het beenmerg, die vervolgens cytokinen kunnen afgeven. Morfologische veranderingen in de perifere bloedcellen kunnen wijzen op een toename van reticuline en dit kan worden vastgesteld door beenmergbiopsie. Daarom worden voorafgaand aan en gedurende de behandeling met romiplostim onderzoeken naar cellulaire morfologische afwijkingen met behulp van een perifere bloeduitstrijkje en complete bloedtelling

(CBC) aanbevolen. Zie rubriek 4.8 voor informatie over toename van reticuline waargenomen tijdens klinische onderzoeken met romiplostim.

Wanneer bij patiënten een verlies van werkzaamheid samen met een abnormaal perifeer bloeditstrijkje wordt waargenomen, dient de toediening van romiplostim te worden gestaakt. De patiënt dient lichamelijk onderzocht te worden en een beenmergbiopsie met een geschikte kleuring voor reticuline moet worden overwogen. Indien beschikbaar, dienen de resultaten van de beenmergbiopsie vergeleken te worden met de resultaten van een eerdere beenmergbiopsie. Wanneer bij patiënten de werkzaamheid behouden blijft, maar wel een abnormaal perifeer bloeditstrijkje wordt waargenomen, dient de arts een passend klinisch oordeel te volgen, waaronder het overwegen van een beenmergbiopsie, en dient de risico/batenverhouding van romiplostim en alternatieve ITP-behandelingsopties opnieuw te worden beoordeeld.

Trombotische/trombo-embolische complicaties

Trombocytenaantallen boven de normaalwaarden betekenen een theoretisch risico op trombotische/trombo-embolische complicaties. De incidentie van trombotische/trombo-embolische voorvallen die is waargenomen in klinische onderzoeken was vergelijkbaar tussen romiplostim en placebo. Er werd geen verband tussen deze voorvallen en verhoogde trombocytenaantallen waargenomen. De richtlijnen voor aanpassing van de dosering dienen te worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Progressie van bestaande hematopoëtische maligniteiten of Myelodysplastische Syndromen (MDS)

TPO-receptorstimulatoren zijn groeifactoren die leiden tot trombopoëtische progenitorcelexpansie, differentiatie en trombocytenproductie. De TPO-receptor bevindt zich hoofdzakelijk op het oppervlak van cellen van de myeloïde lijn. TPO-receptorstimulatoren zouden in theorie de progressie van bestaande hematopoëtische maligniteiten of MDS kunnen stimuleren.

Buiten klinische onderzoeken dient romiplostim niet te worden gebruikt voor de behandeling van trombocytopenie als gevolg van MDS of voor de behandeling van trombocytopenie met een andere oorzaak dan ITP. Het risico/batenprofiel voor romiplostim is niet vastgesteld in MDS- of andere niet-ITP-patiëntenpopulaties. In een eenarmig, open-label klinisch onderzoek naar de behandeling met romiplostim bij patiënten met MDS werden gevallen van progressie tot acute myeloïde leukemie (AML) gerapporteerd. Dit is echter een te verwachten klinisch gevolg van MDS en de relatie tot de behandeling met romiplostim is onduidelijk. Daarnaast werden gevallen van blastcelstijgingen van voorbijgaande aard waargenomen in dit onderzoek. Deze blastcelstijgingen waren reversibel na staken van de behandeling met romiplostim. Daarom is deze observatie inconsistent met progressie tot AML. Het is niet mogelijk om leukemische blasten te onderscheiden van normale blasten.

Verlies van respons op romiplostim

Een verlies van respons of het onvermogen om een trombocytenrespons te behouden tijdens behandeling met romiplostim binnen het aanbevolen doseringsbereik dient de aanleiding te zijn om op zoek te gaan naar oorzakelijke factoren, inclusief immunogeniciteit (zie rubriek 4.8) en een toename van reticuline in het beenmerg (zie hierboven).

Effect van romiplostim op rode en witte bloedcellen

Veranderingen in rode (daling) en witte (stijging) bloedcelparameters zijn waargenomen in niet-klinische toxicologische onderzoeken (rat en aap) maar niet bij ITP-patiënten. Bij patiënten die met romiplostim worden behandeld, moet controle van deze parameters worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De potentiële interacties van romiplostim met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen door binding aan plasma-eiwitten, zijn niet bekend.

Tot de geneesmiddelen die in klinische onderzoeken in combinatie met romiplostim gebruikt werden voor de behandeling van ITP behoren onder andere corticosteroïden, danazol en/of azathioprine, intraveneus immunoglobuline (IVIG) en anti-D immunoglobuline. Trombocytenaantallen dienen te worden gecontroleerd als romiplostim met andere geneesmiddelen voor de behandeling van ITP wordt gecombineerd om te voorkomen dat trombocytenaantallen buiten het aanbevolen bereik komen (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van corticosteroïden, danazol en azathioprine kan worden verminderd of gestaakt wanneer dit in combinatie met romiplostim wordt gegeven (zie rubriek 5.1). Trombocytenaantallen dienen te worden bepaald wanneer andere ITP-behandelingen worden verminderd of stopgezet om te voorkomen dat de trombocytenaantallen onder het aanbevolen bereik komen (zie rubriek 4.2).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor romiplostim geen klinische gegevens voorhanden over blootstelling tijdens de zwangerschap.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, zoals transplacentale passage en verhoogd foetaal trombocytenaantal bij ratten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Romiplostim dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van romiplostim in moedermelk bij de mens. Uitscheiding is echter waarschijnlijk en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Het besluit om de borstvoeding voort te zetten of te stoppen of om de behandeling met romiplostim voort te zetten of te stoppen dient te worden genomen rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met romiplostim voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat tijdens klinische onderzoeken een aantal patiënten milde tot matige aanvallen van duizeligheid van voorbijgaande aard hebben gehad die een effect zouden kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Op basis van een analyse van alle volwassen ITP-patiënten die romiplostim kregen in 4 gecontroleerde en 5 niet-gecontroleerde klinische onderzoeken, werd bij 91,5% (248/271) van de patiënten die romiplostim kregen, bijwerkingen gerapporteerd. De gemiddelde duur van blootstelling aan romiplostim in deze onderzoekspopulatie bedroeg 50 weken.

De bijwerkingen vermeld in onderstaande tabel zijn bijwerkingen die door de onderzoekers verondersteld zijn toe te schrijven aan de behandeling en die voorkomen met een incidentie van > 1% (n = 271).

Trombocytopenie na staken van de behandeling

Op basis van een analyse van alle volwassen ITP-patiënten die romiplostim kregen in 4 gecontroleerde en 5 niet-gecontroleerde klinische onderzoeken (n = 271), werden 4 gevallen van trombocytopenie na staken van de behandeling gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Verhoogd reticuline in het beenmerg

In klinische onderzoeken werd behandeling met romiplostim gestaakt bij 4 van de 271 patiënten vanwege reticulinedepositie in het beenmerg. Bij nog 6 patiënten werd reticuline waargenomen bij een beenmergbiopsie (zie rubriek 4.4).

Immunogeniteit

In klinische onderzoeken zijn antistoffen tegen romiplostim onderzocht. Van de 271 volwassen ITP-patiënten die romiplostim kregen in het klinische ITP-programma, ontwikkelde één patiënt antistoffen die de activiteit van romiplostim konden neutraliseren, maar deze antistoffen vertoonden geen kruisreactie met endogeen TPO. Ongeveer 4 maanden later testte de patiënt negatief voor neutraliserende antistoffen tegen romiplostim.

Zoals bij alle therapeutische proteïnen, bestaat er een mogelijkheid op het ontwikkelen van immunogeniteit. Neem, indien vorming van neutraliserende antistoffen wordt vermoed, contact op met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder voor het in de handel brengen (zie rubriek 6 van de patiëntenbijsluiter) voor het uitvoeren van een test op antistoffen.

4.9 Overdosering

Er werden geen bijwerkingen gezien bij ratten die een enkele dosering van 1000 µg/kg kregen of bij apen na herhaalde toediening van 500 µg/kg romiplostim (respectievelijk 100 of 50 keer de maximale klinische dosering van 10 µg/kg).

In geval van overdosering kan het trombocytenaantal buitensporig stijgen en leiden tot thrombotische/thromboembolische complicaties. Als het trombocytenaantal buitensporig is toegenomen, dient behandeling met Nplate gestaakt te worden en dient het trombocytenaantal gevolgd te worden. Start de behandeling met Nplate opnieuw in overeenstemming met de doserings- en toedieningsaanbevelingen (zie rubriek 4.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragisch, ATC-code: B02BX04

Romiplostim is een Fc-peptidefusieproteïne (peptibody) die intracellulaire transcriptie pathways signaleert en activeert via de trombopoëetine (TPO)-receptor (ook bekend als cMpl) om de trombocytenproductie te vergroten. Het peptibodymolecuul bestaat uit een humaan immunoglobuline IgG1 Fc-domein, waarbij elke enkelvoudige keten-subeenheid ter hoogte van de C-terminus covalent gebonden is aan een peptideketen die 2 TPO-receptorbindende domeinen bevat.

De aminozuursequentie van romiplostim is niet homologo aan endogeen TPO. In preklinische en klinische onderzoeken vertoonden anti-romiplostim antistoffen geen kruisreactie met endogeen TPO.

Klinische gegevens

De veiligheid en werkzaamheid van romiplostim is tot 3 jaar ononderbroken behandeling geëvalueerd. In klinisch onderzoek resulteerde behandeling met romiplostim in een dosisafhankelijke stijging van het trombocytenaantal. De tijd tot het maximale effect op het trombocytenaantal bedraagt ongeveer 10-14 dagen, en is onafhankelijk van de dosering. Na een enkele subcutane dosis van 1 tot 10 µg/kg romiplostim bij ITP-patiënten, was het trombocytenaantal maximaal 1,3 tot 14,9 keer groter dan het trombocytenaantal bij aanvang gedurende een periode van 2 tot 3 weken. De respons varieerde tussen patiënten. Bij ITP-patiënten die 6 wekelijkse doses van 1 of 3 µg/kg romiplostim kregen, lag het trombocytenaantal voor de meeste patiënten binnen de range van 50 tot 450 x 10⁹/l. Van de 271 patiënten die in klinische ITP-onderzoeken romiplostim kregen, waren er 55 (20%) 65 jaar of ouder, en 27 (10%) 75 jaar of ouder. Er zijn in de placebogecontroleerde onderzoeken geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere en jongere patiënten.

Resultaten van placebogecontroleerde pivotal onderzoeken

De veiligheid en werkzaamheid van romiplostim werd geëvalueerd in twee placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken bij volwassenen met ITP die minstens één behandeling hadden ondergaan voorafgaand aan inclusie in het onderzoek. De patiënten waren representatief voor het gehele spectrum van dergelijke ITP-patiënten.

Onderzoek S1 (212) evalueerde patiënten die geen splenectomie hadden ondergaan en een inadequate respons vertoonden op of intolerant waren voor eerdere behandelingen. Op het moment van inclusie in het onderzoek waren de patiënten al ongeveer 2 jaar bekend met de diagnose ITP. De patiënten hadden voorafgaand aan inclusie in het onderzoek een mediaan van 3 (bereik 1 tot 7) behandelingen voor ITP gehad. Eerdere behandelingen omvatten corticosteroiden (90% van alle patiënten), immunoglobulines (76%), rituximab (29%), cytotoxische behandelingen (21%), danazol (11%) en azathioprine (5%). De patiënten hadden een mediaan trombocytenaantal van 19 x 10⁹/l bij aanvang van het onderzoek.

Onderzoek S2 (105) evalueerde patiënten die een splenectomie hadden ondergaan en nog steeds trombocytopenie hadden. Bij aanvang van het onderzoek waren de patiënten al ongeveer 8 jaar bekend met de diagnose ITP. Voorafgaand aan inclusie in het onderzoek hadden de patiënten naast een splenectomie een mediaan van 6 (bereik 3 tot 10) behandelingen voor ITP gekregen. Eerdere behandelingen omvatten corticosteroiden (98% van alle patiënten), immunoglobulines (97%), rituximab (71%), danazol (37%), cytotoxische behandelingen (68%) en azathioprine (24%). De patiënten hadden een mediaan trombocytenaantal van 14 x 10⁹/l bij aanvang van het onderzoek.

Beide onderzoeken hadden een gelijkaardige opzet. De patiënten (≥ 18 jaar) werden gerandomiseerd in een 2:1 verhouding om een aanvangsdosering van 1 µg/kg romiplostim of placebo te ontvangen. De patiënten kregen gedurende 24 weken wekelijks een enkele subcutane injectie. De doseringen werden aangepast om (50 tot 200 x 10⁹/l) trombocytenaantallen te handhaven. In beide onderzoeken werd de werkzaamheid bepaald aan de hand van de toename in de proportie patiënten die een duurzame trombocytenrespons bereikte. De mediane gemiddelde wekelijkse dosering was 3 µg/kg voor patiënten die een splenectomie hadden ondergaan en 2 µg/kg voor patiënten die geen splenectomie hadden ondergaan.

In beide onderzoeken had een significant groter aandeel van de patiënten die romiplostim kregen een langdurige trombocytenrespons vergeleken met de patiënten die placebo kregen. Na de eerste 4 weken van het onderzoek handhaafde romiplostim in de placebogecontroleerde onderzoeken trombocytenaantallen ≥ 50 x 10⁹/l bij 50% tot 70% van de patiënten gedurende de behandelperiode van 6 maanden. In de placebogroep waren 0% tot 7% van de patiënten in staat een trombocytenrespons te bereiken gedurende de 6 maanden behandeling. Hieronder is een opsomming van de belangrijkste werkzaamheidseindpunten weergegeven.

Samenvatting van belangrijke werkzaamheidresultaten van de placebogecontroleerde onderzoeken

	Onderzoek 1 patiënten zonder splenectomie		Onderzoek 2 patiënten met splenectomie		Combinatie onderzoek 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Aantal (%) patiënten met duurzame trombocytenrespons^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI*)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-waarde	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Aantal (%) patiënten met algehele trombocytenrespons^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% CI*)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Gemiddeld aantal weken met trombocytenrespons^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Aantal (%) patiënten die rescuebehandelingen nodig hadden^d	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% CI*)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-waarde	0,001		0,0175		< 0,0001	
Aantal (%) patiënten met duurzame trombocytenrespons met stabiele dosis^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% CI*)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-waarde	0,0001		0,0046		< 0,0001	

* CI= betrouwbaarheidsinterval

^a Duurzame trombocytenrespons werd gedefinieerd als een wekelijks trombocytenaantal $\geq 50 \times 10^9/l$, minimaal 6 keer gedurende week 18-25 van het onderzoek, zonder dat de toediening van rescuebehandelingen op enig moment gedurende de behandelperiode nodig was.

^b De algehele trombocytenrespons wordt gedefinieerd als het bereiken van een duurzame of voorbijgaande trombocytenrespons. Voorbijgaande trombocytenrespons werd gedefinieerd als wekelijkse trombocytenaantal $\geq 50 \times 10^9/l$ voor 4 of meer keer gedurende week 2-25 van het onderzoek maar zonder duurzame trombocytenrespons. De patiënt kan geen wekelijkse respons hebben binnen 8 weken nadat hij rescuemedicatie heeft ontvangen.

^c Aantal weken met trombocytenrespons wordt gedefinieerd als aantal weken met trombocytenaantallen $\geq 50 \times 10^9/l$ gedurende week 2-25 van het onderzoek. De patiënt kan geen wekelijkse respons hebben binnen 8 weken nadat hij rescuemedicatie heeft ontvangen.

^d Rescuebehandelingen worden gedefinieerd als behandelingen toegediend om trombocytenaantal te verhogen. Patiënten die rescuemedicatie nodig hadden werden niet geclassificeerd als duurzame plaatjesrespons. Rescuebehandelingen die in het onderzoek werden toegelaten waren IVIG, trombocytentransfusies, antiD-immunoglobuline en corticosteroïden.

^e Stabiele dosis wordt gedefinieerd als de dosering gehandhaafd wordt met een maximale aanpassing van $\pm 1 \mu g/kg$ gedurende de laatste 8 weken van de behandeling.

Afname in gebruik van toegelaten concomitante medicamenteuze ITP-behandelingen

In beide placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken werd aan de patiënten die al medicamenteuze ITP-behandelingen met een constant doseringsschema kregen, toegestaan deze medische behandelingen (corticosteroiden, danazol en/of azathioprine) gedurende het onderzoek te blijven ontvangen. Eenentwintig patiënten die geen splenectomie hadden ondergaan en 18 patiënten die splenectomie hadden ondergaan, kregen medicamenteuze ITP-behandelingen (voornamelijk corticosteroiden) bij aanvang van het onderzoek. Bij alle patiënten (100%) die splenectomie hadden ondergaan en die romiplostim kregen, kon tegen het einde van de behandelperiode de dosis van de concomitante medicamenteuze ITP-behandelingen met meer dan 25% verlaagd worden of deze behandeling gestaakt worden, in vergelijking met 17% van de met placebo behandelde patiënten. Bij 73% van de patiënten die geen splenectomie hadden ondergaan en die romiplostim kregen, kon tegen het einde van het onderzoek de dosis van de gelijktijdige medicamenteuze ITP-behandelingen met meer dan 25% verlaagd worden of deze behandeling gestaakt worden in vergelijking met 50% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.5).

Bloedingen

Over het gehele klinische ITP-programma werd een omgekeerde relatie tussen het optreden van bloedingen en trombocytenaantallen waargenomen. Alle klinisch significante (\geq graad 3) bloedingen traden op bij trombocytenaantallen $< 30 \times 10^9/l$. Alle bloedingen \geq graad 2 traden op bij trombocytenaantallen $< 50 \times 10^9/l$. Er werden geen statistisch significante verschillen in de incidentie van bloedingen tussen met Nplate en placebo behandelde patiënten waargenomen.

In de twee placebogecontroleerde onderzoeken meldden 9 patiënten een bloeding die ernstig werd geacht (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Bloedingen van graad 2 of hoger werden gemeld door 15% van de met romiplostim behandelde patiënten en 34% van de met placebo behandelde patiënten (Odds Ratio; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van romiplostim hielden doelgemedieerde dispositie in, vermoedelijk gemedieerd door TPO-receptoren op trombocyten en andere cellen van de trombopoëtische cellijn, zoals megakaryocyten.

Absorptie

Na subcutane toediening van 3 tot 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ romiplostim, werden de maximale serumspiegels voor romiplostim bij ITP-patiënten bereikt na 7- 50 uur (mediaan 14 uur). De serumconcentraties varieerden tussen patiënten en correleerden niet met de toegediende dosis. De serumspiegels van romiplostim blijken omgekeerd evenredig met de trombocytenaantallen.

Verdeling

Het verdelingsvolume van romiplostim na IV-toediening van romiplostim nam niet-lineair af met waarden van 122; 78,8 tot 48,2 ml/kg voor IV-doses van respectievelijk 0,3; 1,0 en 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bij gezonde proefpersonen. Deze niet-lineaire afname in verdelingsvolume is in overeenstemming met de doelgemedieerde (megakaryocyten en plaatjes) binding van romiplostim, die verzadigd kan zijn bij hogere doses.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van romiplostim bij ITP-patiënten varieerde van 1 tot 34 dagen (mediaan 3,5 dagen). De eliminatie van romiplostim in het serum is gedeeltelijk afhankelijk van de TPO-

receptor op de trombocyten. Daarom worden voor een gegeven dosis, patiënten met een hoog trombocytenaantal geassocieerd met lage serumconcentraties en omgekeerd. In een ander klinisch ITP-onderzoek werd na 6 wekelijkse doses romiplostim (3 µg/kg) geen accumulatie in serumconcentraties waargenomen.

Speciale patiëntenpopulaties

De farmacokinetiek van romiplostim in patiënten met nier- en leverinsufficiëntie is niet onderzocht. De farmacokinetiek van romiplostim blijkt niet klinisch significant te worden beïnvloed door leeftijd, gewicht en geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden toxicologische onderzoeken met multiële doses romiplostim uitgevoerd bij ratten gedurende 4 weken en bij apen gedurende maximaal 6 maanden. In het algemeen hielden de effecten die gedurende deze onderzoeken werden waargenomen verband met de trombopoëtische activiteit van romiplostim en waren ze vergelijkbaar ongeacht de duur van het onderzoek. Reacties op de injectieplaats waren ook gerelateerd aan toediening van romiplostim. Bij alle geteste doseringsniveaus werd myelofibrose waargenomen in het beenmerg van ratten. In deze onderzoeken werd myelofibrose bij dieren niet waargenomen na een herstelperiode van 4 weken na de behandeling, wat duidt op omkeerbaarheid.

In toxicologische onderzoeken van 1 maand bij ratten en apen, werd een milde daling van rode bloedcellaantallen, hematocriet en hemoglobine waargenomen. Er was ook een stimulerend effect op de leukocytenproductie, aangezien de perifere bloedaantallen voor neutrofielen, lymfocyten, monocyt en eosinofielen mild waren verhoogd. In het langere toxicologische onderzoek bij apen werd geen effect op de rode en witte bloedcellijnen gezien wanneer romiplostim werd toegediend gedurende 6 maanden, waarbij de toediening van romiplostim werd verminderd van drie keer per week naar één keer per week. Daarnaast had in de fase 3 pivotal onderzoeken romiplostim geen invloed op de rode en witte bloedcellijnen in vergelijking met patiënten die met placebo behandeld waren.

Vanwege de vorming van neutraliserende antistoffen namen de farmacodynamische effecten van romiplostim bij ratten vaak af bij langdurige toediening. Toxicokinetische onderzoeken toonden geen relatie aan van de antistoffen bij de gemeten concentraties. Hoewel in dieronderzoeken hoge doses werden getest, kunnen de veiligheidsmarges, vanwege verschillen tussen de laboratoriumdieren en mensen wat betreft gevoeligheid voor het farmacodynamische effect van romiplostim en het effect van neutraliserende antistoffen, niet betrouwbaar worden geschat.

Carcinogenese: Het carcinogene potentieel van romiplostim is niet geëvalueerd. Daarom is het risico op mogelijke carcinogeniteit van romiplostim bij mensen tot op heden onbekend.

Reproductieve toxicologie: In alle ontwikkelingsonderzoeken werden neutraliserende antistoffen gevormd, die de effecten van romiplostim kunnen hebben geremd. In embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken bij muizen en ratten werd afname van het lichaamsgewicht van de moeder alleen bij muizen gevonden. Bij muizen waren er aanwijzingen voor toegenomen post-implantatieverlies. In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd een toename van de duur van de dracht en een lichte toename in de incidentie van perinatale pupmortaliteit gevonden. Van romiplostim is bekend dat het door de placentabarière gaat bij ratten en kan worden overgedragen van de moeder op de foetus in ontwikkeling en de foetale trombocytenproductie kan stimuleren. Er is geen effect waargenomen van romiplostim op de vruchtbaarheid van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)
Sucrose
L-histidine
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Polysorbaat 20

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie: De chemische en fysieke gebruiksstabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 25°C en voor 24 uur bij 2°C – 8°C, indien beschermd tegen licht en bewaard in de originele flacon.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaringstermijnen en –omstandigheden vóór gebruik. Deze dienen gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 25°C of 24 uur in een koelkast (2°C – 8°C) te worden bewaard, beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de omstandigheden waarin het gereconstitueerde geneesmiddel moet worden bewaard, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml flacon (type I helder glas) met een stop (chlorobutyl rubber), zegel (aluminium) en flip-off dop (polypropyleen).

Doos met 1 flacon of 4 flacons van 250 of 500 µg romiplostim.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nplate is een steriel maar ongeconserveerd product en is uitsluitend bedoeld voor éénmalig gebruik. Nplate dient te worden gereconstitueerd in overeenstemming met goed aseptisch gebruik.

Nplate 250 microgram poeder voor oplossing voor injectie dient te worden gereconstitueerd met 0,72 ml steriel water voor injecties, wat een onmiddellijk leverbaar volume van 0,5 ml oplevert. Elke flacon bevat een overfill om er zeker van te zijn dat er 250 µg romiplostim kan worden toegediend.

Nplate 500 microgram poeder voor oplossing voor injectie dient te worden gereconstitueerd met 1,2 ml steriel water voor injecties, wat een onmiddellijk leverbaar volume van 1 ml oplevert. Elke flacon bevat een overfill om er zeker van te zijn dat er 500 µg romiplostim kan worden toegediend.

Natriumchloride-oplossingen of bacteriostatisch water dient niet te worden gebruikt bij het reconstitueren van het geneesmiddel.

Water voor injecties dient in de flacon te worden geïnjecteerd. De inhoud van de flacon mag gedurende het oplossen voorzichtig worden rondgedraaid en gekeerd. **De flacon dient niet te worden geschud of krachtig te worden bewogen.** Over het algemeen kost het minder dan 2 minuten om Nplate op te lossen. Kijk vóór toediening of de vloeistof deeltjes bevat of verkleurd is. De gereconstitueerde oplossing hoort helder en kleurloos te zijn en mag niet worden toegediend als er deeltjes en/of verkleuringen worden waargenomen.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/497/001 – verpakking per stuk (250)
EU/1/08/497/003 – verpakking per 4 stuks (250)
EU/1/08/497/002 – verpakking per stuk (500)
EU/1/08/497/004 – verpakking per 4 stuks (500)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

4 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 januari 2010

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.