

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜN ADI

NPLATE 250 mcg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 250 mcg romiplostim içerir. Sulandırma sonrasında, 0,5 mL'lik uygulanabilir çözelti hacmi 250 mcg romiplostim içerir (500 mcg/mL). 250 mcg romiplostimin uygulanabilmesini sağlamak için her bir flakona ilave dolum eklenmiştir.

NPLATE, *Escherischia coli*'de (*E. coli*) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon.

NPLATE, subkutan enjeksiyon için steril, koruyucu içermeyen, beyaz renkli, liyofilize katı tozdur.

NPLATE 250 mcg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz 0,72 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırılır.

Sulandırma ile berrak, renksiz, izo-ozmotik romiplostim çözeltisi elde edilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NPLATE, erişkin ve 1 yaş üzeri pediyatrik hastalarda kortikosteroid, intravenöz immünoglobülin veya splenektomi tedavilerinden yeterli yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin uygulanmasına engel durumu bulunan ve tedavi endikasyonu mevcut olan kronik immün trombositopeni (ITP) olgularında kullanımı endikedir.

Kullanım kısıtlamaları mevcuttur: MDS ilişkili trombositopeni varlığında, kronik ITP dışındaki trombositopeni olgularında kullanımı endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hematolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir sağlık mesleği mensubunun gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

NPLATE, haftada bir kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

Başlangıç dozu:

NPLATE'in başlangıç dozu, gerçek vücut ağırlığı baz alınarak 1 mcg/kg'dir.

Doz hesaplama:

Uygulanacak romiplostim hacmi vücut ağırlığına, gereken doza ve ürünün konsantrasyonuna göre hesaplanır.

Tablo 1. Uygulanacak NPLATE bireysel hasta dozu ve hacmini hesaplama kılavuzu

Bireysel hasta dozu (mcg)	Bireysel hasta dozu (mcg) = Vücut ağırlığı (kg) × doz (mcg/kg) Başlangıç dozunun hesaplanmasında her zaman, tedavi başlangıcında vücut ağırlığı ne ise o ağırlık kullanılmalıdır. - Yetişkinlerde, daha sonraki doz ayarlamaları sadece trombosit sayısındaki değişimlere bağlı olarak yapılır. - Pediyatrik hastalarda, daha sonraki doz ayarlamaları, trombosit sayısındaki değişimler ve vücut ağırlığındaki değişimlere bağlı olarak yapılır. Vücut ağırlığının yeniden değerlendirmesinin her 12 haftada bir yapılması önerilir.
Bireysel hasta dozu ≥ 23 mcg ise	Liyofilize ürünü Bölüm 6.6'da belirtildiği gibi sulandırınız. Ulaşılan konsantrasyon 500 mcg/mL'dir. Uygulanacak hacim (mL) = Bireysel hasta dozu (mcg) / 500 mcg/mL (Hacim en yakın 100 mL'ye yuvarlanır.)
Bireysel hasta dozu < 23 mcg ise	Tam uygulama hacminin sağlanabilmesi için seyreltme yapılması gerekir. Liyofilize ürünü Bölüm 6.6'da belirtildiği gibi sulandırınız ve ardından Bölüm 6.6'da belirtildiği gibi seyreltiniz. Ulaşılan konsantrasyon 125 mcg/mL'dir. Uygulanacak hacim (mL) = Bireysel hasta dozu (mcg) / 125 mcg/mL (Hacim en yakın 100 mL'ye yuvarlanır.)
Örnek	10 kg ağırlığında bir hastaya 1 mcg/kg romiplostim. Bireysel hasta dozu (mcg) = 10 kg × 1 mcg/kg = 10 mcg Bireysel hasta dozu < 23 mcg olduğundan, tam uygulama hacminin sağlanabilmesi için seyreltme yapılması gerekir. Liyofilize ürünü Bölüm 6.6'da belirtildiği gibi sulandırınız ve ardından Bölüm 6.6'da belirtildiği gibi seyreltiniz. Ulaşılan konsantrasyon 125 mcg/mL'dir. Uygulanacak hacim (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0,08 mL

Doz ayarlamaları:

Dozun hesaplanmasında hastanın tedavinin başlangıcında ölçülen gerçek vücut ağırlığı kullanılmalıdır. Haftada bir uygulanan romiplostim dozu, hastanın trombosit sayısı

$\geq 50 \times 10^9/L$ seviyesine ulaşana kadar 1 mcg/kg'lik kademeli artışlarla yükseltilmelidir. Stabil bir trombosit sayısı elde edilene kadar haftada bir trombosit sayımı yapılarak değerlendirilmelidir (stabil trombosit sayısı, doz ayarlaması olmaksızın en az 4 hafta $\geq 50 \times 10^9/L$ trombosit seviyesinin korunmasıdır) Bunun ardından trombosit sayıları her ay değerlendirilmelidir ve trombosit sayılarının önerilen aralık içinde tutulması için doz ayarlama tablosuna (Tablo 2) göre uygun doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz ayarlaması ve takip için aşağıda bulunan Tablo 2'ye bakın. Haftada bir defa 10 mcg/kg olarak uygulanabilen maksimum doz aşılmamalıdır.

Tablo 2. Trombosit sayısına bağlı olarak doz ayarlama kılavuzu

Trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	Aksiyon
< 50	Doz haftalık 1 mcg/kg'lik artışlarla yükseltilir.
> 150 2 ardışık hafta süresince	Doz haftalık 1 mcg/kg'lik düşürülerek azaltılır.
> 250	Uygulamayın, trombosit sayısını her hafta değerlendirilmeye devam edin. Trombosit sayısı $< 150 \times 10^9/L$ seviyesine düştükten sonra, dozu her hafta 1 mcg/kg düşürmek kaydıyla haftada bir yeniden uygulamaya başlayın.

Trombosit yanıtının bireyler arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle, bazı hastalarda dozun azaltılmasının veya tedavinin kesilmesinin ardından trombosit sayısı ani şekilde $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düşebilir. Bu vakalarda klinik açıdan uygun olduğu takdirde, doz azaltımı ($200 \times 10^9/L$) ve tıbbi karara göre tedaviye ara verilmesi ($400 \times 10^9/L$) için trombosit sayımlarında daha yüksek kesme seviyeleri düşünülebilir.

Önerilen doz aralığında NPLATE'e yanıt kaybı veya trombosit yanıtının sürdürülememesi durumunda neden olan faktörler konusunda bir araştırma yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, NPLATE'e yanıt kaybı).

Tedavinin sonlandırılması:

10 mcg/kg'lik en yüksek haftalık dozda uygulanan 4 haftalık romiplostim tedavisinin ardından trombosit sayısı klinik açıdan önemli derecede kanamanın önlenmesine yetecek düzeye çıkmazsa NPLATE tedavisi kesilmelidir.

Hastalar periyodik olarak klinik açıdan değerlendirmeli ve tedaviye devam edilmesi kararı tedaviyi uygulayan hekim tarafından her bir hastaya özel olmak üzere verilmelidir ve splenektomi uygulanmamış hastalarda yapılan değerlendirmeler splenektomi sonuçlarına referansla yapılan değerlendirmeyi de içermelidir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte trombositopeninin yeniden ortaya çıkması muhtemeldir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

NPLATE subkutan yolla uygulanır.

Tozun sulandırılmasının ardından, enjeksiyonluk NPLATE çözeltisi subkutan yolla uygulanır. Enjeksiyon hacmi çok küçük olabilir. NPLATE'in hazırlanması sırasında dozun hesaplanması ve doğru enjeksiyonluk steril su hacmi ile sulandırma yapmak konusunda dikkatli olunmalıdır. Hesaplanan bireysel hasta dozu 23 mcg'den düşük olduğu takdirde doğru dozun

uygulanabilmesi için koruyucu içermeyen, steril, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür ile seyreltme yapılması gereklidir (bkz. Bölüm 6.6). Flakondan subkutan enjeksiyon için uygun hacimde NPLATE çekildiğinden emin olunması için özel dikkat gösterilmelidir – 0,01 mL’lik bölmeleri olan bir enjektör kullanılmalıdır.

Pediyatrik hastalarda NPLATE’in hasta tarafından uygulanmasına izin verilmemektedir.

Uygulamadan önce, sulandırma ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6’ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Orta ila ciddi karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh skoru ≥ 7) hastalarda, beklenen yarar trombopoietin (TPO) agonistleri ile tedavi edilen karaciğer yetmezliği ile ilişkili trombositopenisi olan hastalarda portal ven trombozunun tanımlanmış riskine göre ağır basmadıkça NPLATE kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

NPLATE kullanımı gerekli görüldüyse, tromboembolik komplikasyonların riskini en aza indirmek için trombosit sayısı yakından izlenmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Bu hasta popülasyonu için yapılandırılarak gerçekleştirilen bir klinik çalışma yoktur. NPLATE bu popülasyonlarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

NPLATE’in 1 yaştan altındaki çocuklarda güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

< 65 ve ≥ 65 yaşındaki hastalar arasında güvenlik ve etkililikte genel farklar gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu verilere göre yaşlı hastalarda doz rejiminde bir ayarlamaya gerek olmamasına rağmen, klinik çalışmalara az sayıda yaşlı hasta dahil edildiği gözönünde bulundurularak dikkatli olunması önerilmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

NPLATE romiplostim, herhangi bir yardımcı maddeye (bkz. Bölüm 6.1) veya *E. coli*’den türetilmiş proteinlere karşı alerjik hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin sonlandırılmasından sonra yeniden trombositopeni ve kanama oluşumu

NPLATE’in kesilmesi ile birlikte yeniden trombositopeni meydana gelebilir. Antikoagülan veya anti-trombosit ajan varlığında NPLATE’in kesilmesi ile kanama riski artar. Hastalar trombosit sayısında azalma açısından yakından izlenmeli ve NPLATE’in kesilmesinden sonra kanamayı engellemek için tıbbi olarak yönetilmelidir. NPLATE ile tedavi kesilirse, güncel tedavi kılavuzlarına göre ITP tedavisinin yeniden başlatılması önerilmektedir. Ek tıbbi uygulamalar antikoagülan ve/veya antitrombosit tedavisinin sonlandırılması, antikoagülasyonun tersine çevrilmesi veya trombosit desteğini içerebilir.

Kemik iliğinde retikülin artışı

Kemik iliği retikülin artışının kemik iliğindeki megakaryositlerin sayısında artışa ve akabinde sitokin salınımına yol açan TPO reseptör stilüstasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Retikülin artışı periferik kan hücrelerindeki morfolojik değişiklikler ile ortaya konabilir ve kemik iliği biyopsisi ile tespit edilebilir. Bu yüzden, NPLATE ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında periferik kan yayması ve tam kan sayımı (TKS) ile hücresel morfolojik anormallikler için incelemeler önerilmektedir. NPLATE klinik çalışmalarında gözlenen retikülin artışlarına ilişkin bilgi için Bölüm 4.8'e bakınız.

Eğer hastada etkililik kaybı veya anormal periferik kan yayması gözlemlendiyse, NPLATE tedavisi sonlandırılmalı, fiziksel muayene yapılmalı ve retikülin için uygun boyama ile kemik iliği biyopsisi dikkate alınmalıdır. Eğer uygunsa, daha önceki kemik iliği biyopsisi ile karşılaştırma yapılmalıdır. Eğer hastalarda etkililik korunur ve anormal periferik kan yayması gözlenirse, doktor, kemik iliği biyopsisinin değerlendirilmesi dahil, uygun klinik kararları takip etmeli ve NPLATE'in risk-yarar karşılaştırması yapılarak alternatif ITP tedavi seçenekleri yeniden değerlendirilmelidir.

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar

ITP popülasyonunda romiplostim kullanımıyla derin ven trombozu, pulmoner emboli ve miyokard infarktüsü gibi trombotik/tromboembolik olaylar gözlenmiştir. Bu olaylar trombosit sayısından bağımsız olarak meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda gözlenen trombotik/tromboembolik olay insidansları NPLATE ile %6 plasebo ile %3,6 olmuştur. Tromboembolizm için bilinen risk faktörleri olan hastalarda NPLATE kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bunlar ileri yaş, uzun süreli immobilizasyon, malignite, kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, cerrahi/travma, obezite ve sigara kullanımı, kalıtsal (örneğin, Faktör V Leiden) veya edinilmiş (örneğin, ATIII eksikliği, antifosfolipid sendromu) risk faktörleri olabilir ancak sadece bunlarla sınırlı değildir. Hastaların trombotik/tromboembolik olay belirtileri ve semptomları açısından izlenmesi ve kurumsal kılavuz ve standart tıbbi uygulamaya göre derhal tedavi edilmesi önerilir.

Kronik karaciğer hastalığı olup NPLATE alan hastalarda portal ven trombozunun da aralarında olduğu tromboembolik olaylar (TEE'ler) bildirilmiştir. NPLATE bu popülasyonlarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Doz ayarlama kuralları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Mevcut Miyelodisplastik Sendromun (MDS) ilerlemesi

NPLATE için pozitif bir yarar/risk oranı yalnızca kronik ITP ile ilişkili trombositopeni için ortaya konmuştur (bkz. Bölüm 4.1) ve NPLATE, trombositopeni ile ilişkili diğer klinik durumlarda kullanılmamalıdır.

Yetişkinlerde ve yaşlılarda ITP tanısı trombositopeni ortaya çıkaran diğer klinik durumların dışlanmasıyla doğrulanmış olmalıdır, özellikle de MDS tanısı dışlanmalıdır. Normalde sistemik semptomlar veya periferik blast hücresi artışı gibi anormal belirtiler gözlenen hastalarda, hastalığın ve tedavinin seyri sırasında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır.

Yetişkin MDS'li hastalarda NPLATE ile yapılan klinik çalışmalarda blast hücresi sayılarında geçici artış görülen vakalar gözlenmiştir ve MDS hastalığının ilerleyerek AML'ye dönüştüğü vakalar bildirilmiştir. MDS'li hastalar üzerinde gerçekleştirilen randomize plasebo kontrollü bir çalışmada NPLATE tedavisi, romiplostim alan hastalarda hastalığın AML'ye progresyon sergilediği vakaların sayısal olarak daha yüksek olması ve dolaşımdaki blastlarda %10'un

üzerinde artış olması nedeniyle erken şekilde durdurulmuştur. MDS hastalığının AML'ye progresyonunun gözleendiği vakalar arasında başlangıçta MDS RAEB-1 olarak sınıflandırılan hastaların, daha düşük riskli MDS'ye kıyasla AML'ye progresyon olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

NPLATE, klinik çalışmalar dışında, MDS'den kaynaklanan veya ITP dışı başka herhangi bir trombositopeni sebebinden kaynaklanan trombositopeninin tedavisinde kullanılmamalıdır.

NPLATE'e yanıt kaybı

Önerilen doz aralığında NPLATE'e yanıt kaybı veya NPLATE ile trombosit yanıtını korumada başarısız olunması durumunda immünojenesite veya artan kemik iliği retikülünü gibi nedensel faktörler araştırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 4.4).

İlaç tedavisi hataları

NPLATE alan hastalarda doz aşımı veya düşük dozlama gibi ilaç tedavisi hataları rapor edilmiştir, doz hesaplama ve doz ayarlama kuralları takip edilmelidir. Bazı pediatrik hastalarda doğru doz uygulaması, sulandırma sonrasında ilave bir seyreltme adımı gerektirir ve bu da ilaç uygulama hatalarına ilişkin riski arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Doz aşımı trombotik/tromboembolik komplikasyonlarla ilişkili trombosit sayısındaki aşırı artışa sebep olabilir. Eğer trombosit sayısında aşırı artış olursa, NPLATE kullanımı sonlandırılmalı ve trombosit sayısı takip edilmelidir. Dozlama ve uygulama önerilerine uygun olarak NPLATE ile tedaviye yeniden başlanılmalıdır. Düşük dozlama, beklenenden daha düşük trombosit sayısına ve potansiyel bir kanamaya sebep olabilir. NPLATE alan hastalarda trombosit sayısı takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.9).

NPLATE'in alyuvarlar ve akyuvarlar üzerindeki etkisi

ITP hastalarında ve klinik olmayan toksikoloji çalışmalarında (sıçanlar ve maymunlar), akyuvar (artış) ve alyuvar (düşüş) parametrelerinde değişiklik gözlenmiştir. Splenektomi durumundan bağımsız olarak, hastalarda eşzamanlı anemi ve lökositoz (4 haftalık pencerede) görülebilir fakat daha önce splenektomi geçirmiş hastalarda daha sık görülmüştür. NPLATE ile tedavi edilen hastalarda bu parametrelerin izlenmesi düşünülmelidir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. NPLATE'in eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerle plazma proteinlerine bağlanma kaynaklı potansiyel etkileşimleri halen bilinmemektedir.

Klinik çalışmalarda ITP tedavisinde NPLATE ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünler kortikosteroidler, danazol ve/veya azatiyoprin, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve anti-D immunoglobulinini içerir. ITP tedavisi için NPLATE'in diğer tıbbi ürünler ile kombine kullanımı sırasında trombosit sayısının önerilen aralığın dışına çıkmasını engellemek için trombosit sayısı takibi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

NPLATE ile kombinasyon halinde verildiğinde danazol, azatiyoprin ve kortikosteroidlerin kullanımı azaltılabilir veya kesilebilir (bkz. Bölüm 5.1). Trombosit sayılarının önerilen aralığın

altına düşmesinin önüne geçilmesi için diğer ITP tedavileri kesilirken veya dozları azaltılırken trombosit sayıları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NPLATE'in çocuk doğurma potansiyeline sahip olup doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda romiplostim kullanımı ile ilgili veri kısıtlıdır veya hiç mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar romiplostimin plasentadan geçtiğini ve fetal trombosit sayılarını yükselttiğini göstermiştir. Aynı zamanda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda implantasyon sonrası kayıp ve peri-natal yavru mortalitesinde hafif bir artış ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NPLATE gebelik sırasında önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Romiplostimin/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlarda/bebeklerde risk ortaya çıkma olasılığı dışlanamaz. Emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin anne açısından faydası göz önünde bulundurularak emzirmenin durdurulması veya romiplostim tedavisinin durdurulması/tedaviden kaçınılması konusunda bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite hakkında veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerindeki etkiler

NPLATE, motorlu taşıt ve makine kullanımı becerisi üzerinde orta düzeyli bir etkiye sahiptir. Klinik çalışmalarda bazı hastalar hafif ila orta şiddetli geçici baş dönmesi nöbetleri yaşamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

4 kontrollü ve 5 kontrolsüz klinik çalışmada romiplostim tedavisi alan tüm yetişkin ITP hastalarının analizine dayanarak, romiplostim tedavisindeki hastalar için tüm advers reaksiyonların genel görülme sıklığı %91,5 olmuştur (248/271). Bu çalışma popülasyonunda romiplostim maruz kalan ortalama süre 50 haftadır.

NPLATE tedavisi süresince oluşabilecek en ciddi advers reaksiyonlar şunları içermektedir: tedavinin sonlandırılmasından sonra yeniden trombositopeni ve kanama oluşumu, kemik iliği retikülün artışı, trombotik/tromboembolik komplikasyonlar, ilaç tedavisi hataları ve mevcut MDS'nin AML'ye ilerlemesi. Gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü, ürtiker ve anjiyoödem dahil) ve baş ağrısı bulunur.

Advers reaksiyonların tablo haline getirilmiş listesi

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık gruplaması içinde, istenmeyen etkiler azalan insidans sırası ile sunulmuştur.

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu Rinit***	Gastroenterit Farenjit*** Konjonktivit*** Kulak enfeksiyonu*** Sinüzit*** Bronşit****	İnfluenza Lokalize enfeksiyon Nazofarenjit
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)			Multipl myelom Miyelofibrozis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Kemik iliği bozukluğu* Trombositopeni* Anemi	Aplastik anemi Kemik iliği yetmezliği Lökositoz Splenomegali Trombositemi Trombosit sayısında artış Anormal trombosit sayısı
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık**	Anjiyoödem	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Alkol intoleransı Anoreksi İştah azalması Dehidratasyon Gut
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomnia	Depresyon Anormal rüyalar
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi Migren Parestezi	Klonus Disguzi Hipoestezi Hipoguzi Periferik nöropati Transvers sinüs trombozu

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Göz hastalıkları			Konjonktival hemoraji Akomodasyon bozukluğu Körlük Göz bozukluğu Göz kaşınması Artmış lakrimasyon Papilödem Görme rahatsızlıkları
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo
Kardiyak hastalıklar		Çarpıntı	Miyokard infarktüsü Kalp atım hızı artışı
Vasküler hastalıklar		Kızarma Derin ven trombozu	Hipotansiyon Periferik emboli Periferik iskemi Flebit Yüzeysel tromboflebit Tromboz Eritromelalji
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Orofarengeal ağrı***	Pulmoner emboli*	Öksürük Rinore Boğaz kuruluğu Dispne Burun tıkanıklığı Ağrılı solunum
Gastrointestinal hastalıklar	Karnın üst bölgesinde ağrı***	Bulantı Diyare Karın ağrısı Kabızlık Dispepsi	Kusma Rektal hemoraji Nefes kokusu Disfaji Gastroözofageal reflü hastalığı Hematokezya Ağız içi kanama Mide rahatsızlığı Stomatit Dişte renk değişikliği
Hepatobiliyer hastalıklar			Portal ven trombozu Transaminazlarda artış

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı Ekimoz Döküntü	Alopesi Fotosensitivite reaksiyonu Akne Kontakt dermatit Deride kuruluk Egzama Eritem Eksfoliyatif döküntü Saç uzamasında anormallik Prurigo Purpura Papüler döküntü Kaşıntılı döküntü Deri nodülü Anormal deri kokusu Ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji Miyalji Kas spazmları Ekstremitelerde ağrı Sırt ağrısı Kemik ağrısı	Kas gerginliği Kas güçsüzlüğü Omuz ağrısı Kas seğirmesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			İdrarda protein
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Vajinal kanama
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk Periferik ödem İnfluenza benzeri hastalık Ağrı Asteni Pireksi Titreme Enjeksiyon yeri reaksiyonu Periferik şişlik***	Enjeksiyon yeri kanaması Göğüs ağrısı İritabilite Halsizlik Yüz ödemi Sıcak hissetme Gergin hissetme
Araştırmalar			Kan basıncı artışı Kanda laktat dehidrojenaz artışı Vücut sıcaklığında artış Kilo kaybı Kilo artışı
Yaralanma ve zehirlenme		Kontüzyon	

* Bkz. Bölüm 4.4.

** Aşırı duyarlılık reaksiyonlarına döküntü, ürtiker ve anjiyoödem olguları dahildir.

*** Pediatrik çalışmalarda gözlenen ilave advers reaksiyonlar.

**** ITP süresi 12 aya kadar olan yetişkin hastalarda gözlenen ek advers reaksiyonlar.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Ek olarak aşağıda listelenen reaksiyonların NPLATE tedavisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kanama vakaları

Tüm yetişkin ITP klinik programı kapsamında, kanama vakaları ile trombosit sayısı arasında ters orantılı bir ilişki gözlenmiştir. Klinik açıdan anlamlı (3. derece ve üstü) tüm kanama vakaları trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ iken görülmüştür. 2. derece üstü tüm kanama vakaları trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ iken görülmüştür. NPLATE ve plasebo ile tedavi uygulanan hastalar arasında kanama olaylarının genel insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü iki çalışmada, 9 hastada ciddi şiddette kanama vakası raporlanmıştır (5 [%6,0] romiplostim, 4 [%9,8] plasebo); Olasılık Oranı [romiplostim/plasebo] = 0,59; %95 CI = (0,15; 2,31)). 2 veya daha yüksek derecede kanama vakaları romiplostim ile tedavi edilen hastaların %15’inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların %34’ünde rapor edilmiştir (Olasılık Oranı; [romiplostim/plasebo] = 0,35; %95 CI = (0,14; 0,85)).

Faz 3 pediatri çalışmasında ortalama birleşik kanama epizodu sayısı (SS) (bkz. Bölüm 5.1) romiplostim kolunda 1,9 (4,2), plasebo kolunda ise 4,0 (6,9) olmuştur.

Trombositoz

4 kontrollü ve kontrol grubuna yer verilmeyen 5 klinik çalışmada romiplostim tedavisi alan tüm yetişkin ITP hastalarının analizinde, 3 trombositoz vakası bildirilmiştir, n = 271. Bu 3 vakadan herhangi birinde trombosit sayısının yükselmesi ile ilişkili bir klinik sekel bildirilmemiştir.

Pediyatrik hastalarda trombositoz, yaygın olmayan sıklıkta ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) 1 vakada görülmüştür (%0,4). 3. derece ve üstü veya ciddi trombositoz görülme sıklığı 1’dir. (%0,4).

Tedavinin sonlandırılmasından sonra trombositopeni

4 kontrollü ve kontrol grubuna yer verilmeyen 5 klinik çalışmada, romiplostim tedavisi alan tüm yetişkin ITP hastalarının analizine dayanarak, tedavinin sonlandırılmasından sonra 4 trombositopeni vakası bildirilmiştir, n = 271 (bkz. Bölüm 4.4).

Mevcut Miyelodisplastik Sendromun İlerlemesi (MDS)

Yetişkin romiplostim alan MDS’li hastalar üzerinde gerçekleştirilen randomize plasebo kontrollü bir çalışmada plaseboya kıyasla romiplostim alan hastalarda MDS hastalığının AML’ye progresyon sergilediği vakaların sayısal olarak daha yüksek ve blast hücrelerinde geçici artışlar olması nedeniyle erken şekilde durdurulmuştur. MDS hastalığının AML’ye progresyon sergilediğinin gözlemlendiği vakalar arasında başlangıçta MDS RAEB-1 sınıflandırmasına sahip olan hastaların AML’ye progresyon olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Genel sağkalım plasebo ile benzer saptanmıştır.

Kemik iliğinde retikülin artışı

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda, 271 hastanın 4’ünde romiplostim tedavisi, kemik iliğinde retikülin birikmesi nedeniyle sonlandırılmıştır. Ek olarak 6 hastada, kemik iliği biyopsisinde retikülin gözlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.4).

Çalışma sırasında yapılmış değerlendirilebilir bir kemik iliği biyopsisi olan hastalarda yapılan bir pediyatrik klinik çalışmada (bkz. Bölüm 5.1), 27 hastanın 5'inde (%18,5) romiplostim maruziyetinden sonra 1. yılda (kohort 1) ve 36 hastanın 17'sinde (%47,2) romiplostim maruziyetinden sonra 2. yılda (kohort 2) retikülin artışı ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte hiçbir hasta, başlangıçta veya tedavi sırasında altta yatan ITP tanısı ile uyumlu olmayan herhangi bir kemik iliği anormalliği sergilememiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli mevcuttur. Yetişkin ITP hastalarıyla yapılan klinik çalışmalarda romiplostim ve TPO'ya karşı gelişen antikorlar incelenmiştir. Hastaların, sırasıyla %5,7 (60/1.046) ve %3,2'sinde (33/1.046) romiplostim ve TPO'yu bağlayıcı antikor gelişimi pozitif iken, sadece 4 hastada romiplostim üzerinde nötralize edici etki gösteren antikor pozitif saptanmıştır, fakat bu antikorlar endojen TPO ile çapraz reaksiyona girmemiştir. Bu 4 hastanın 2'sinde, hastanın son zaman noktasında romiplostim için nötrleştirici antikor testiyle negatif sonuç alınmış (geçici pozitif), 2 hastanın ise son zaman noktasında da pozitif olduğu kaydedilmiştir (persistan antikorlar). Romiplostim ve TPO'ya karşı önceden var olan antikor insidansı sırasıyla %3,3 (35/1.046) ve %3,0 (31/1.046)'tır.

Pediyatrik çalışmalarda herhangi bir andaki romiplostim bağlayıcı antikor insidansı %9,6 (27/282) olmuştur. Başlangıçta 27 hastanın 2'sinde önceden var olan bağlayıcı, nötralize edici olmayan romiplostim antikorları tespit edilmiştir. Ek olarak %2,8'inde (8/282) romiplostim karşı nötralize edici antikorlar gelişmiştir. Hastaların toplam %3,9'unda (11/282) romiplostim tedavisi sırasında herhangi bir zamanda TPO'yu bağlayıcı antikorlar ortaya çıkmıştır. Bu 11 hastanın 2'sinde TPO'ya karşı önceden beri mevcut olan nötralize edici olmayan bağlayıcı antikor tespit edilmiştir. TPO'ya nötrleştirici antikorlar için başlangıçta negatif sonuç alınan bir gönüllüde (%0,35), çalışma sırasında başlangıç sonrası zayıf pozitif bir sonuç alınmıştır (anti-romiplostim antikorlarının sürekli negatif olduğu kaydedilmiştir). Gönüllünün TPO'ya nötrleştirici antikorlar için geçici bir antikor yanıtı verdiği, çalışma döneminde test yapılan son zaman noktasında gönüllünün sonucunun negatif olduğu görülmüştür.

Pazarlama sonrası kayıt çalışmasına, 19 onaylanmış pediyatrik hasta dahil edilmiştir. Tedavi sonrası romiplostim bağlayıcı antikor insidansı %16 (3/19) olmuştur. Bunların %5,3'ü (1/19) romiplostim nötralize edici antikor açısından pozitifdir. TPO'ya karşı antikor tespit edilmemiştir. Bu çalışmaya 184 onaylanmış yetişkin hasta dahil edilmiştir. Bu hasta grubu için, tedavi sonrası romiplostim bağlayıcı antikor insidansı %3,8 (7/184)'dır ve bunların %0,5'i (1/184) romiplostim nötralize edici antikor görülmesi açısından pozitifdir. Yetişkin hastaların toplam %2,2'sinde (4/184) TPO'yu bağlayan ve nötralize edici olmayan antikor gelişmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Kontrollü 2 ve kontrollü olmayan 3 klinik çalışmada, ITP tanısı konulmuş olan 282 pediyatrik vakaya romiplostim tedavisi uygulanmıştır. Medyan tedaviye maruziyet süresi 65,4 hafta olmuştur. Genel olarak güvenlik profili yetişkinlerde görülene benzer şekildedir.

Pediyatrik advers reaksiyonlar, hasta insidansının romiplostim kolunda plasebo kolundan en az %5 daha yüksek ve hasta insidansının romiplostimle tedavi edilen hastalıklarda en az

%5 olduğu pediyatrik ITP randomize güvenlik çalışmalarının sonuçlarından (kontrollü 2 klinik çalışma) ve yine pediyatrik ITP güvenlik çalışmalarının sonuçlarının her birinden (2 kontrollü ve 3 kontrollü olmayan klinik çalışma) elde edilmiştir.

1 yaş ve üzerindeki pediyatrik ITP hastalarında görülen en yaygın advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit, öksürük, orofarengeal ağrı, üst abdominal ağrı, diyare, döküntü, ateş, kontüzyon (çok yaygın olarak bildirilmiştir ($\geq 1/10$)) ve farenjit, konjonktivit, kulak enfeksiyonu, gastroenterit, sinüzit, purpura, ürtiker ve periferik ödem (yaygın olarak bildirilmiştir ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$))’dir.

Orofarengeal ağrı, üst abdominal ağrı, rinit, farenjit, konjonktivit, kulak enfeksiyonu, sinüzit ve periferik ödem yetişkin çalışmalarındakilere kıyasla pediyatrik çalışmalarda ek olarak görülen advers reaksiyonlardır.

Yetişkinlerde görülen advers reaksiyonların bazıları, pediyatrik hastalarda daha sık bildirilmiştir. Öksürük, diyare, döküntü, ateş ve kontüzyon gibi advers reaksiyonlar pediyatrik hastalarda çok yaygın ($\geq 1/10$), purpura ve ürtiker ise pediyatrik hastalarda yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) olarak bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tek doz 1.000 mcg/kg uygulanan sıçanlarda veya tekrarlanan 500 mcg/kg romiplostim uygulamalarının ardından maymunlarda (10 mcg/kg’lık maksimum klinik dozun sırasıyla 100 veya 50 katı) hiçbir advers etki gözlenmemiştir.

Doz aşımı durumunda, trombosit sayısında fazla bir artış gözlenebilir ve bu durum trombotik/tromboembolik komplikasyonlara yol açabilir. Eğer trombosit sayısında aşırı artış olursa, NPLATE kullanımı sonlandırılmalı ve trombosit sayısı takip edilmelidir. Dozlama ve uygulama önerilerine uygun olarak NPLATE ile tedaviye yeniden başlanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiemorajikler, diğer sistemik hemostatikler
ATC kodu: B02BX04

Etki mekanizması

NPLATE, trombosit üretimini artırmak için TPO reseptörü yoluyla (cMpl olarak da bilinir) hücre içi transkripsiyonel mekanizmalara sinyal gönderen ve aktive eden bir Fc-peptit füzyon proteindir (peptikor). Peptikor molekülü bir insan immünoglobulini IgG1 Fc alanından oluşur

ve her bir tek zincirli alt birim, 2 TPO reseptör bağlayıcı alana sahip olan bir peptit zincirine C ucundan kovalent bağ ile bağlıdır.

NPLATE, endojen TPO ile herhangi bir aminoasit dizisi homolojisine sahip değildir. Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda hiçbir anti-romiplostim antikör endojen TPO ile çapraz reaksiyona girmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romiplostimin güvenliliği ve etkililiği 3 yıla varan sürekli tedavi süresince değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda uygulanan romiplostim tedavisi trombosit sayısında doza bağlı artışlar ile sonuçlanmıştır. Trombosit sayısı üzerinde maksimum etkiye erişilene kadar geçen süre yaklaşık 10-14 gündür ve dozdan bağımsızdır. ITP'li hastalarda 1 ila 10 mcg/kg'lık tek bir subkutan romiplostim dozunun ardından pik trombosit sayısının 2 ila 3 haftalık bir periyotta başlangıçtaki trombosit sayısından 1,3 ila 14,9 kat daha fazla olduğu ve yanıtın hastalar arasında değişkenlik sergilediği görülmüştür. 1 veya 3 mcg/kg'lık 6 haftalık romiplostim dozu almış olan ITP'li hastaların çoğunda trombosit sayılarının 50 ila $450 \times 10^9/L$ aralığında olduğu görülmüştür. ITP klinik çalışmalarında romiplostim alan 271 hastanın 55'i (%20) 65 yaş ve üzeri ve 27'si (%10) 75 yaş ve üzeri idi. Plasebo kontrollü çalışmalarda yaşlı hastalarla daha genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından genel bir fark gözlenmemiştir.

Plasebo kontrollü pivot çalışmalarda elde edilen sonuçlar

Romiplostimin güvenlilik ve etkililiği, çalışmaya katılmadan önce en az bir tedavi tamamlanmış ve bu ITP hastaları spektrumunun temsilcisi olan, yetişkin, ITP hastalarında iki plasebo-kontrollü, çift kör çalışmada incelenmiştir.

Çalışma 1 (20030212) splenektomi yapılmamış olan ve daha önceki tedavilere yeterli yanıt vermemiş veya önceki tedavileri tolare edememiş hastaları incelemiştir. Hastalar çalışmaya katıldıkları anda medyan 2,1 yıldır (0,1 ila 31,6 aralığında) ITP tanısı almıştır. Hastalar, çalışmaya katılmadan önce medyan 3 (1 ila 7 aralığında) ITP tedavisi görmüştür. Daha önceki tedaviler kortikosteroidler (tüm hastaların %90'ı), immunoglobulinler (%76), rituksimab (%29), sitotoksik tedaviler (%21), danazol (%11) ve azatiyoprindir (%5). Hastaların çalışmaya başladığındaki medyan trombosit sayısı $19 \times 10^9/L$ 'dir.

Çalışma 2 (20030105) splenektomi yapılmış ve trombositopenisi devam eden hastaları incelemiştir. Hastalara çalışmaya katıldıkları anda medyan 8 yıldır (0,6 ila 44,8 aralığında) ITP teşhisi almıştır. Splenektomiye ek olarak, hastalar çalışmaya katılmadan önce medyan 6 (3 ila 10 aralığında) ITP tedavisi görmüştür. Daha önceki tedaviler kortikosteroidler (tüm hastaların %98'i), immunoglobulinler (%97), rituksimab (%71), danazol (%37), sitotoksik tedaviler (%68) ve azatiyoprindir (%24). Hastaların çalışmaya başladığındaki medyan trombosit sayısı $14 \times 10^9/L$ 'dir.

Her iki çalışma da benzer biçimde dizayn edilmiştir. Hastalar (≥ 18 yaş) 2:1 oranında, başlangıç dozu 1 mcg/kg romiplostim veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Hastalara 24 hafta boyunca, haftada bir kez olmak üzere tek subkutan enjeksiyon uygulanmıştır. Dozlar trombosit sayıları korunacak şekilde (50 ila $200 \times 10^9/L$) ayarlanmıştır. Her iki çalışmada da etkililik, sürekli trombosit yanıtına ulaşan hasta oranındaki artış ile tespit edilmiştir. Medyan ortalama haftalık doz, splenektomi uygulanmış hastalar için 3 mcg/kg, splenektomi uygulanmamış hastalar içinse 2 mcg/kg olmuştur.

Her iki çalışmada da romiplostim alan hastaların anlamlı düzeyde daha yüksek bir oranı plasebo alan hastalara kıyasla sürdürülebilir bir trombosit yanıtına ulaşmıştır. Plasebo kontrollü çalışmalarda romiplostim, 6 aylık tedavi periyodunda çalışmanın ilk 4 haftasının ardından hastaların %50 ila %70'inde trombosit sayılarının $\geq 50 \times 10^9/L$ 'de idame ettirmiştir. Plasebo grubunda hastaların %0 ila %7'si 6 aylık tedavi sırasında bir trombosit yanıtı elde edebilmiştir. Kilit etkililik sonlanma noktalarının bir özeti aşağıda sunulmaktadır.

Plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen kilit etkililik sonuçlarının özeti

	Çalışma 1 splenektomi yapılmamış hastalar		Çalışma 2 splenektomi yapılmış hastalar		Kombine çalışma 1 & 2	
	Romiplostim (n = 41)	Plasebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Plasebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Plasebo (n = 42)
Sürekli trombosit yanıtı olan hasta sayısı (%)^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-değeri	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Genel trombosit yanıtı olan hasta sayısı (%)^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-değeri	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Trombosit yanıtı ortalama hafta sayısı^c	15	1	12	0	14	1
(SS)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-değeri	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Kurtarıcı tedavisi gereken hasta sayısı (%)^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-değeri	0,001		0,0175		< 0,0001	
Sabit doz ile sürekli trombosit yanıtı olan hasta sayısı (%)^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-değeri	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Sürekli trombosit yanıtı, tedavi sürecinin herhangi bir zamanında kurtarıcı tedavi olmaksızın çalışmanın 18-25 haftaları aralığında 6 veya daha fazla kere haftalık trombosit sayısının $\geq 50 \times 10^9/L$ olması şeklinde olarak tanımlanmıştır.

^b Genel trombosit yanıtı, sürekli veya geçici trombosit yanıtlarına ulaşmak olarak tanımlanmıştır. Geçici trombosit yanıtı, çalışmanın 2-25 haftaları aralığında sürekli trombosit yanıtı olmadan, 4 veya daha fazla kere haftalık

trombosit sayısının $\geq 50 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlanmıştır. Hastanın, kurtarıcı ilaç tedavisinden sonra 8 hafta içinde haftalık bir yanıt olmayabilir.

^c Trombosit yanıtı hafta sayısı, çalışmanın 2-25 haftaları aralığında trombosit sayısının $\geq 50 \times 10^9/L$ olduğu hafta sayısı olarak tanımlanmıştır. Hastanın, kurtarıcı ilaç tedavisinden sonra 8 hafta içinde haftalık bir yanıt olmayabilir.

^d Kurtarıcı tedaviler trombosit sayısını yükseltmek için uygulanan herhangi bir tedavi olarak tanımlanmıştır. Kurtarıcı ilaç tedavisine ihtiyaç duyan hastalar sürekli trombosit yanıtı için değerlendirilmemiştir. Çalışma sırasında izin verilen kurtarıcı tedaviler IVIG, trombosit transfüzyonları, anti-D immünoglobulin ve kortikosteroidlerdir.

^e Sabit doz, tedavinin son 8 haftasında ± 1 mcg/kg aralığında korunan doz olarak tanımlanmıştır.

Splenektomi uygulanmamış olan hastalarda standart tedaviye (SOC) kıyasla olan çalışma sonuçları

Çalışma S3 (20060131), romiplostim veya standart tıbbi tedavi (SOC) niteliğindeki yaklaşımın uygulandığı ve yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiş olan açık etiketli, randomize, 52 haftalık bir çalışmadır. Hastalar çalışmaya katıldıkları anda medyan 2 yıldır (0,01 ila 44,2 aralığında) ITP tanısı almıştır. Bu çalışmada trombosit sayıları $< 50 \times 10^9/L$ olan ve splenektomi uygulanmamış olan ITP'li hastalar değerlendirilmiştir. 3 mcg/kg şeklinde bir dozla başlanarak ve trombosit sayılarını 50 ile $200 \times 10^9/L$ arasında korumak üzere çalışma boyunca 1-10 mcg/kg aralığında ayarlama yapılarak 157 hastaya subkutan (SC) enjeksiyonla haftada bir romiplostim uygulanmıştır, 77 hasta standart kurumsal protokole göre tedavi edilmiş veya terapötik kılavuzlara uygun şekilde standart tedaviler almıştır.

Splenektomiye ilişkin genel hasta insidansı oranı romiplostim grubunda %8,9 (157 hastanın 14'ü) standart tedavi (SOC) grubunda ise %36,4 (77 hastanın 28'i) olarak belirlenmiştir ve olasılık oranı (romiplostim ile SOC karşılaştırması) 0,17 (%95 CI: 0,08; 0,35) olarak hesaplanmıştır.

Tedavi başarısızlığına ilişkin genel hasta sayısı esaslı insidans oranı romiplostim grubunda %11,5 (157 hastanın 18'i) SOC grubunda ise %29,9 (77 hastanın 23'ü) olarak belirlenmiştir ve olasılık oranı (romiplostim ile SOC karşılaştırması) 0,31 (%95 CI: 0,15; 0,61) olarak hesaplanmıştır.

Romiplostim grubuna randomize edilmiş olan 157 hastanın üçü romiplostim almamıştır. Romiplostim alan 154 gönüllü için medyan toplam romiplostim maruziyeti 52 haftadır ve verilen aralık 2 ila 53 haftadır. En sık kullanılan haftalık doz 3-5 mcg/kg'dır (sırasıyla 25.-75. yüzdalık dilim; medyan 3 mcg/kg).

Standart tedavi (SOC) grubuna randomize edilmiş olan 77 hastanın ikisi herhangi bir standart tedavi (SOC) almamıştır. En az bir doz SOC almış olan 75 hastanın toplam medyan standart tedavi (SOC) maruziyeti 51 hafta olmuştur ve 0,4 ile 52 hafta arasında değişmiştir.

Kabul edilen eşzamanlı ITP medikal tedavilerin azaltılması

Yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen her iki plasebo kontrollü, çift kör çalışmada da, hali hazırda sabit dozlama programında ITP medikal tedavi alan hastaların bu medikal tedavilere çalışma süresince devam etmesine izin verilmiştir (kortikosteroidler, danazol ve/veya azatiyoprin). Çalışmanın başlangıcında 21 splenektomi yapılmamış ve 18 splenektomi yapılmış hasta çalışma sırasında ITP medikal tedavisi (öncelikle kortikosteroid) almıştır. Romiplostim alan tüm splenektomi yapılmış hastalar (%100), plasebo alan hastaya (%17) kıyasla tedavinin sonunda aldığı dozu %25'ten fazla azaltabilmiş veya eşzamanlı ITP medikal tedavilerine son vermiştir. Romiplostim alan splenektomi yapılmamış hastaların %73'ü,

plasebo alan hastaya (%50) kıyasla çalışmanın sonunda aldığı dozu %25'ten fazla azaltabilmiş veya eşzamanlı ITP medikal tedavilerine son vermiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Kanama vakaları

Tüm yetişkin ITP klinik programı kapsamında, kanama vakaları ile trombosit sayısı arasında ters orantılı bir ilişki gözlenmiştir. Klinik açıdan anlamlı (3. derece ve üstü) tüm kanama vakaları trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ iken görülmüştür. 2. derece üstü tüm kanama vakaları trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ iken görülmüştür. NPLATE ve plasebo ile tedavi uygulanan hastalar arasında kanama olaylarının genel insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü iki çalışmada, 9 hastada ciddi şiddette kanama vakası raporlanmıştır (5 [%6,0] romiplostim, 4 [%9,8] plasebo); Olasılık Oranı [romiplostim/plasebo] = 0,59; %95 CI = (0,15; 2,31)). 2 veya daha yüksek derecede kanama vakaları romiplostim ile tedavi edilen hastaların %15'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların %34'ünde rapor edilmiştir (Olasılık Oranı; [romiplostim/plasebo] = 0,35; %95 CI = (0,14; 0,85)).

Pediyatrik hastalar:

Romiplostimin güvenlik ve etkililiği plasebo kontrollü çift-kör iki çalışmada incelenmiştir. Çalışma 4 (20080279) 24 haftalık romiplostim tedavisini içeren bir Faz 3 çalışması; Çalışma 5 (20060195) ise 12 haftalık romiplostim tedavisini içeren bir Faz 1/2 çalışmasıdır (4 haftalık farmakokinetik inceleme süresince alınan, tedaviye yanıt veren uygun hastalarda, 16 haftaya kadar).

Her iki çalışmaya da splenektomi durumundan bağımsız olarak, trombositopenisi olan (iki çalışmada da ortalama 2 trombosit sayısı $\leq 30 \times 10^9/L$ iken sayımlardan hiçbirinin $> 35 \times 10^9/L$ olmadığı) ITP tanısı konulan pediyatrik hastalar (≥ 1 yaş ila < 18 yaş) alınmıştır.

Çalışma 4'te 62 hasta 2:1 oranında, romiplostim (n = 42) veya plasebo (n = 20) alacak şekilde randomize edilmişler ve 3 yaş kohortundan birine ayrılmışlardır. Romiplostimin 1 mcg/kg olan başlangıç dozu ve dozlar, trombosit sayısı korunacak (50 ila $200 \times 10^9/L$) şekilde ayarlanmıştır. En sık kullanılan haftalık doz 3-10 mcg/kg ve çalışmada izin verilen en yüksek doz ise 10 mcg/kg olmuştur. Hastalara 24 hafta boyunca, haftada bir kez olmak üzere tek subkutan enjeksiyon uygulanmıştır. Bu 62 hasta içinde 48 hastanın ITP süresi > 12 ay olmuştur (32 hasta romiplostim almıştır, 16 hasta ise plasebo almıştır).

Primer sonlanım noktası, tedavinin 18 ila 25. haftaları arasında, en az 6 kere haftalık trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ ye ulaşması şeklinde tanımlanan sürekli yanıt sıklığının tespiti olmuştur. Genel olarak, plasebo koluna kıyasla romiplostim kolundaki hastaların anlamlı oranda daha büyük kısmı primer sonlanım noktasına ulaşmıştır (p = 0,0018). Romiplostim kolundaki toplam 22 hastada (%52) sürekli trombosit yanıtı oluşurken, plasebo kolunda ise 2 hastada (%10) sürekli yanıt görülmüştür: ≥ 1 ila < 6 yaş %38 e karşı %25; ≥ 6 ila < 12 yaş %56 ya karşı %11; ≥ 12 ila < 18 yaş %56 karşı 0.

ITP süresinin > 12 ay olduğu hasta alt grubunda aynı zamanda sürdürülebilir yanıt insidansının da romiplostim kolunda plasebo koluna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (p = 0,0022). Romiplostim kolunda toplam 17 hasta (%53,1), plasebo kolunda ise 1 hasta (%6,3) sürdürülebilir trombosit yanıtına ulaşmıştır: ≥ 1 ila < 6 yaş

%28,6'ya karşılık %25; ≥ 6 ila < 12 yaş %63,6'ya karşılık %0; ≥ 12 ila < 18 yaş %57,1'e karşılık %0.

Birleşik kanama epizodu, klinik olarak anlamlı kanama vakaları veya tedavinin 2. ila 25. haftası arasındaki dönemde, klinik olarak anlamlı kanamayı önlemek için kurtarıcı ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı kanama tanımı, Advers Olaylar için Temel Terminoloji Kriterleri versiyon 3.0 (CTCAE) uyarınca 2. derece ve üstü kanama durumu olarak tanımlanmıştır. Birleşik kanama epizodlarının ortalama (SS) sayısı romiplostim kolunda 1,9 (4,2), plasebo kolunda ise 4,0 (6,9) olmuştur ve medyan (Q1, Q3) kanama olayı sayısının romiplostim kolunda 0 (0; 2), plasebo kolunda ise 0,5 (0; 4,5) olduğu belirlenmiştir. ITP süresi > 12 ay olan hastalardan oluşan alt grupta birleşik kanama episodlarının ortalama (SS) sayısı romiplostim kolunda 2,1 (4,7), plasebo kolunda ise 4,2 (7,5) olmuştur ve medyan (Q1, Q3) kanama olayı sayısının romiplostim kolunda 0 (0; 2), plasebo kolunda ise 0 (0; 4) olduğu belirlenmiştir. Kurtarma ilacı kullanımı insidansına yönelik istatistiksel testler anlamlı değerler ortaya koymadığından, birleşik kanama epizodu sayısı sonlanma noktasına yönelik herhangi bir istatistiksel test gerçekleştirilmemiştir.

Çalışma 5'te 22 hasta 3:1 oranında, romiplostim ($n = 17$) veya plasebo ($n = 5$) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Doz her 2 haftada bir 2 mcg/kg lık artışlarla yükseltilmiştir ve hedef trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ dir. Romiplostim tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek sıklıkta trombosit yanıtına ulaşılmıştır. ($p = 0,0008$). Bu 22 hastadan 17'sinde ITP süresi > 12 aydır (14 hasta romiplostim, 3 hasta plasebo almıştır). Romiplostim tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek sıklıkta trombosit yanıtına ulaşılmıştır ($p = 0,0147$).

Daha önce gerçekleştirilmiş bir romiplostim çalışmasını (çalışma S4 dahil) tamamlamış olan pediatrik hastaların, ITP'li trombositopenik pediatrik hastalarda uzun süreli romiplostim dozu uygulamasının güvenliliğinin ve etkililiğinin değerlendirildiği açık etiketli bir uzatma çalışması olan çalışma S6 (20090340)'ya katılmasına izin verilmiştir.

Bu çalışmaya, çalışma S4'ü tamamlamış olan 54 hastanın (%82) de aralarında olduğu toplam 66 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 65'i (%98,5) en az bir doz romiplostim almıştır. Medyan (Q1, Q3) tedavi süresi 135,0 hafta (95,0 hafta, 184,0 hafta) olarak hesaplanmıştır. Medyan (Q1, Q3) ortalama haftalık doz 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg) olarak hesaplanmıştır. Tedavi periyodu sırasında hastalar tarafından en sık şekilde alınan doza ilişkin medyan (Q1, Q3) değer 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg) olmuştur. Çalışmaya alınan bu 66 hastanın 63'ünde ITP süresinin > 12 ay olduğu belirlenmiştir. Bu 63 hastanın tümü en az 1 doz romiplostim almıştır. Medyan (Q1, Q3) tedavi süresi 138,0 hafta (91,1 hafta, 186,0 hafta) olarak hesaplanmıştır. Medyan (Q1, Q3) ortalama haftalık doz 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg) olarak hesaplanmıştır. Tedavi periyodu sırasında hastalar tarafından en sık şekilde alınan doza ilişkin medyan (Q1, Q3) değer 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg) olmuştur.

Çalışmada trombosit yanıtına ilişkin genel hasta insidansı (kurtarma ilacı kullanılmadan, 1 veya daha fazla trombosit sayımı $\geq 50 \times 10^9/L$) %93,8 ($n = 61$) olarak hesaplanmıştır ve yaş grupları arasında benzerlik sergilemiştir. Tüm hastalarda trombosit yanıtı gözlenen medyan (Q1, Q3) ay sayısı 30,0 ay (13,0 ay; 43,0 ay) ve çalışmada kalınan medyan (Q1, Q3) süre 34,0 ay (24,0 ay; 46,0 ay) olmuştur. Tüm hastalarda trombosit yanıtı gözlenen ayların medyan (Q1, Q3) yüzdesi %93,33 (%67,57; %100,00) olarak hesaplanmıştır ve yaş grupları arasında benzerlik sergilemiştir.

ITP süresinin > 12 ay olduğu hasta alt grubunda trombosit yanıtı açısından gözlenen genel hasta insidansı %93,7 (n = 59) olarak belirlenmiştir ve yaş grupları arasında benzerlik sergilemiştir. Tüm hastalarda trombosit yanıtı gözlenen medyan (Q1, Q3) ay sayısı 30,0 ay (13,0 ay; 43,0 ay) ve çalışmada kalınan medyan (Q1, Q3) süre 35,0 ay (23,0 ay; 47,0 ay) olmuştur. Tüm hastalarda trombosit yanıtı gözlenen ayların medyan (Q1, Q3) yüzdesi %93,33 (%67,57; %100,00) olarak hesaplanmıştır ve yaş grupları arasında benzerlik sergilemiştir.

Kurtarma ilacı kullanmış olan 23 hasta (%35,4) ve başlangıçta eşzamanlı ITP ilacı kullanan 5 hasta (%7,7) dahil toplam 31 hasta (%47,7), çalışma sırasında eşzamanlı ITP tedavisi görmüştür. Eşzamanlı ITP ilacı kullanımına ilişkin hasta prevalansı, çalışmanın seyri sırasında azalma yönünde bir eğilim ortaya koymuştur: %30,8'den (1. haftadan 12. haftaya) < %20,0'a (13. haftadan 240. haftaya) ve ardından 240. haftadan çalışmanın sonuna kadar %0.

ITP süresi > 12 ay olan hasta alt grubunda 29 hasta (%46,0) çalışma sırasında eşzamanlı ITP tedavisi kullanmıştır ve kurtarma ilacı kullanan 21 hasta (%33,3) ile başlangıçta eşzamanlı ITP ilacı kullanan 5 hasta (%7,9) bunlara dahildir. Eşzamanlı ITP ilacı kullanımına ilişkin hasta prevalansı, çalışmanın seyri sırasında azalma yönünde bir eğilim ortaya koymuştur: %31,7'den (1. haftadan 12. haftaya) < %20,0'a (13. haftadan 240. haftaya) ve ardından 240. haftadan çalışmanın sonuna kadar %0.

Kurtarma ilacı kullanımına ilişkin hasta prevalansı, çalışmanın seyri sırasında azalma yönünde bir eğilim ortaya koymuştur: %24,6'dan (1. haftadan 12. haftaya) < %13,0'a (13. haftadan 216. haftaya) ve ardından 216. haftadan sonra çalışmanın sonuna kadar %0. ITP süresi > 12 ay olan hastalardan oluşan alt grupta kurtarma ilacı kullanımına ilişkin hasta prevalansında, çalışmanın seyri sırasında benzer bir azalma gözlenmiştir: %25,4'ten (1. haftadan 12. haftaya) ≤ %13,1'e (13. haftadan 216. haftaya) ve ardından 216. haftadan sonra çalışmanın sonuna kadar %0.

S7 Çalışması (20101221), en az 6 aydır ITP tanısı bulunan ve önceden en az 1 ITP tedavisi (romiplostim hariç) almış olan veya diğer ITP tedavileri için uygun olmayan 203 pediyatrik hastayla yürütülen bir faz 3, uzun dönem, tek tedavi kollu, açık etiketli, çok merkezli çalışmadır. Romiplostim, haftada bir kez subkutan enjeksiyon olarak 1 mcg/kg dozundan başlanarak, platelet sayısında $50 \times 10^9/L$ ile $200 \times 10^9/L$ hedef aralığına ulaşmak için haftalık artışlarla maksimum doz 10 mcg/kg olacak şekilde uygulanmıştır. Hastaların medyan yaşının 10 (aralık: 1 ila 17 yaş) ve medyan tedavi süresinin 155,9 hafta (aralık: 8,0 ila 163,0) olduğu kaydedilmiştir.

Romiplostim başlandıktan sonraki 6 ay içinde, son 4 haftada kurtarıcı ilaç kullanılmaksızın platelet yanıtının (platelet sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$) devam ettiği zamanın ortalama (SS) ve medyan yüzde oranları sırasıyla %50,57 (37,01) ve %50,0 olmuştur. Toplamda altmış gönüllü (%29,6) kurtarıcı ilaçlar kullanmıştır. Kurtarıcı ilaçlara (kortikosteroidler, platelet transfüzyonları, IVIG, azatiyoprin, anti-D immünoglobulin ve danazol) izin verilmiştir.

S7 Çalışmasında ayrıca romiplostim tedavisi alan pediyatrik ITP hastalarında anormalliklerin yanı sıra retikülin ve kolajen oluşumu için kemik iliği de değerlendirilmiştir. Retikülin ve kolajen değerlendirmeleri için modifiye Bauermeister derecelendirme ölçeği kullanılırken, kemik iliği anormalliklerinin kanıtlanması için sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılmıştır. Çalışmaya alınma sırasındaki kohort atamasına dayalı olarak, hastalar 1. yılda (1. kohort) veya 2. yılda (2. kohort) kemik iliği retikülin ve kolajen açısından

çalışmanın başlangıcındaki kemik iliğiyle karşılaştırma yapılarak değerlendirilmiştir. Bu 2 kohorta alınan toplam 79 hasta arasından, 1. kohorttaki 30 hastanın 27'sinin (%90) ve 2. kohorttaki 49 hastanın 36'sının (%73,5) çalışma döneminde değerlendirilebilir kemik iliği biyopsisi olduğu kaydedilmiştir. Birinci kohorttaki hastaların %18,5'inde (27 hastada 5) ve 2. kohorttaki hastaların %47,2'sinde (36 hastada 17) retikülin liflerinin oluşumunda artış bildirilmiştir. Bu iki kohorttaki hastaların hiçbirinde altta yatan ITP tanısıyla uyumsuz kolajen fibröz veya kemik iliği anormalliği gelişmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Romiplostimin farmakokinetiği muhtemelen, trombositler ve megakaryositler gibi trombopoietik serinin diğer hücrelerinin üzerindeki TPO reseptörlerinin aracı olduğu bir hedef-aracılı düzenlemeyle ilişkilidir.

Emilim:

3 ila 15 mcg/kg subkutan romiplostim uygulaması sonrasında, ITP hastalarında maksimum serum romiplostim düzeyleri 7-50 saat (medyan 14 saat) sonra elde edilmiştir. Serum konsantrasyonları hastalar arasında farklılık göstermiş ve uygulanan dozla ilişkili bulunmamıştır. Serum romiplostim düzeyleri trombosit sayıları ile ters ilişkili görünmektedir.

Dağılım:

Romiplostimin intravenöz uygulamasını takiben romiplostimin dağılım hacmi sağlıklı gönüllülerde 0,3; 1,0 ve 10 mcg/kg'lık intravenöz dozlar için sırasıyla 122; 78,8 ve 48,2 mL/kg şeklinde doğrusal olmayan bir şekilde azalmıştır. Dağılım hacminin bu doğrusal olmayan azalışı, uygulanan yüksek dozlarda doyumluğa ulaşabilen romiplostimin hedef (megakaryosit ve trombosit) aracılı bağlanması ile uyumludur.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda romiplostimin biyotransformasyonu hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

ITP hastalarında romiplostimin atılım yarı ömrü 1 ila 34 gün (medyan, 3,5 gün) aralığında yer almıştır.

Serum romiplostimin atılımı kısmen trombositlerdeki TPO reseptörlerine bağımlıdır. Verilen bir dozun sonucu olarak, trombosit sayıları yüksek olan hastalar düşük serum konsantrasyonları ile ilişkilendirilmektedir ve bunun tam tersi de geçerlidir. Diğer bir ITP klinik çalışmasında, haftada bir uygulanan 6 romiplostim dozundan (3 mcg/kg) sonra serum konsantrasyonlarında birikme gözlenmemiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Romiplostimin farmakokinetiği uygulanan doza ve hastaların trombosit sayılarına bağlı olarak doğrusal değildir (bkz. Bölüm 5.2 Dağılım).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Romiplostimin böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır. Romiplostimin farmakokinetiği yaş, ağırlık ve cinsiyetten klinik olarak anlamlı ölçüde etkilenmez.

Pediyatrik popülasyon

Romiplostim'in farmakokinetik verileri, ITP'li 21 pediyatrik hastada yapılan iki çalışmadan elde edilmiştir. S5 çalışmasında (20060195), 17 hastada 1 ile 10 mcg/kg arasında değişen dozlarda romiplostim konsantrasyonları elde edilmiştir. S6 Çalışmasında (20090340), 4 gönüllüden (2'si 7 mcg/kg ve 2'si 9 mcg/kg) yoğun romiplostim konsantrasyonları elde edilmiştir. ITP'li pediyatrik hastalarda romiplostim serum konsantrasyonları, aynı doz aralığında romiplostim alan yetişkin ITP hastalarında gözlenen aralık içinde olmuştur. ITP'li yetişkinlere benzer şekilde, romiplostim farmakokinetiği ITP'li pediyatrik hastalarda da oldukça değişken olup güvenilir ve tahmin edilebilir değildir. Bununla birlikte, romiplostimin farmakokinetiği üzerinde doz ve yaşın etkisine ilişkin anlamlı bir sonuca varmak için veriler yetersizdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda 4 haftaya ve maymunlarda 6 aya kadar çoklu doz romiplostim toksisitesi çalışmaları yürütülmüştür. Genel olarak, bu çalışmalar sırasında gözlenen etkiler romiplostimin trombopoietik aktivitesi ile ilişkilidir ve çalışma süresinden bağımsız olarak benzerdir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları da romiplostim uygulaması ile ilişkilidir. Test edilen tüm dozlarda, sıçanların kemik iliğinde miyelofibroz gözlenmiştir. Bu çalışmalarda, 4 haftalık tedavi sonrası iyileşme süresinde hayvanlarda miyelofibroz gözlenmemiştir, bu da tersinirliği göstermektedir.

Sıçan ve maymunlar üzerinde gerçekleştirilen 1 aylık toksikoloji çalışmalarında eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobinde hafif bir düşüş gözlenmiştir. Aynı zamanda, nötrofillere, lenfositlere, monositlere ve eozinofillere ilişkin periferik kan sayımlarında hafif bir artış gözlenmiş olduğundan, lökosit üretimi üzerinde de uyarıcı bir etki ortaya çıkmıştır. Romiplostim uygulamasının haftada üç defadan haftada bire düşürüldüğü daha uzun süreli kronik maymun çalışmasında 6 ay süresince romiplostim uygulandığında eritroid ve lökosit soyları üzerinde herhangi bir etki ortaya çıkmamıştır. Ek olarak faz 3 pivot çalışmalarda romiplostim, plasebo uygulanan gönüllülere kıyasla, alyuvar ve akyuvar soylarını etkilememiştir.

Nötralize edici antikorlar oluşması nedeniyle, romiplostimin sıçanlardaki farmakodinamik etkilerinin uzun süreli uygulama ile birlikte genellikle azaldığı görülmüştür. Toksikokinetik çalışmalar, ölçülen konsantrasyonlarda antikorların herhangi bir etkileşimini ortaya koymamıştır. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlar test edilmiş olmakla birlikte, laboratuvar hayvanları ile insanlar arasında romiplostimin farmakodinamik etkisi konusundaki hassasiyet açısından söz konusu olan farklılıklar ve nötralize edici antikorların etkilerindeki farklılıklar nedeniyle güvenlik marjları güvenilir bir şekilde hesaplanamamaktadır.

Karsinogenez:

Romiplostimin karsinogenez potansiyeli incelenmemiştir. Dolayısıyla, romiplostimin insanlardaki potansiyel karsinogenitesine ilişkin risk konusunda halen bilgi yoktur.

Üreme toksikolojisi:

Tüm gelişim çalışmalarında romiplostimin etkisini inhibe etmiş olabilecek nötralize edici antikorlar oluşmuştur. Fareler ve sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen embriyo-fetal gelişim çalışmalarında annenin vücut ağırlığında düşüşler yalnızca farelerde tespit edilmiştir. Farelerde implantasyon sonrası kayıplarda artış olduğu yönünde kanıt gözlenmiştir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında gebelik süresinde uzama ve perinatal yavru mortalitesi insidansında hafif bir artış tespit edilmiştir. Romiplostimin sıçanlarda plasenta bariyerini aştığı bilinmektedir ve bu madde anneden gelişmekte olan fetüse geçerek fetal trombosit üretimini uyabilir. Romiplostimin sıçanların fertilitesi üzerinde gözlemlenen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin, sükroz, mannitol (E421), polisorb-20, hidroklorik asit (pH ayarlaması için).

6.2 Geçimsizlikler

Bu ürün Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

Sulandırdıktan sonra: Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite, ürün ışıktan korunarak ve orijinal flakonu içinde saklandığında, 25°C'de 24 saat süresince ve 2°C - 8°C'de 24 saat süresince ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğu altındadır ve ışıktan korunduğu takdirde normalde 25°C'de 24 saatten veya buzdolabında (2°C - 8°C'de) 24 saatten uzun olmamalıdır.

Seyreltikten sonra kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite, seyreltilmiş ürün tek kullanımlık bir enjektör içinde tutulduğunda 25°C'de 4 saat veya seyreltilmiş ürün orijinal flakonu içinde tutulduğunda buzdolabında (2°C - 8°C) 4 saat süresince ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, seyreltilmiş tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve ışıktan korunduğu takdirde normalde tek kullanımlık enjektörler içinde 25°C'de 4 saatten veya buzdolabında (2°C - 8°C'de) orijinal flakonları içinde 4 saatten uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

En fazla 24 saatlik bir periyod için geçici olarak buzdolabından oda sıcaklığına (25°C'ye kadar) çıkarılabilir.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

NPLATE, tıpa, seal ve flip-off kapaklı tek dozluk flakonlarda sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sulandırma

NPLATE steril fakat koruyucusuz bir tıbbi üründür ve yalnızca tek kullanımlıktır. NPLATE, iyi aseptik uygulamaya uygun şekilde sulandırılmalıdır.

250 mcg tek kullanımlık flakon 0,72 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırılarak 500 mcg/mL'lik konsantrasyon sağlanır. 250 mcg romiplostim uygulanabilmesini sağlamak için her bir flakona ilave dolum eklenmiştir (bkz. Tablo 3).

Tablo 3. Flakon İçeriği

NPLATE Tek Kullanımlık Flakon	Romiplostimin Toplam Flakon İçeriği		Enjeksiyonluk Steril Su Hacmi		Uygulanabilir Ürün ve Hacmi	Son Konsantrasyon
250 mcg	375 mcg	+	0,72 mL	=	0,5 mL içinde 250 mcg	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1,2 mL	=	1 mL içinde 500 mcg	500 mcg/mL

Tıbbi ürünü sulandırırken sadece steril su kullanılmalıdır. Tıbbi ürünü sulandırırken sodyum klorür çözeltileri veya bakteriyostatik su kullanılmamalıdır.

Flakonun içine enjeksiyonluk su enjekte edilmelidir. Sulandırma sırasında, flakonun içeriği yavaşça döndürülebilir ve alt üst edilebilir. Flakon çalkalanmamalı ve kuvvetli şekilde sallanmamalıdır. Genellikle NPLATE'in çözünmesi 2 dakikadan kısa sürer. Sulandırılmış çözeltili partiküllü maddeler ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Sulandırılmış çözeltili berrak ve renksiz olmalıdır ve partiküllü madde ve/veya renk değişimi gözlemlendiği takdirde uygulanmamalıdır.

Ürünün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulu için Bölüm 6.3'e bakınız.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Seyreltme (Hesaplanan bireysel hasta dozu 23 mcg'den düşük olduğu takdirde gereklidir)

Romiplostimin steril enjeksiyonluk su ile ilk sulandırma işlemi sonrasında tüm flakon boyutlarında 500 mcg/mL lik konsantrasyona ulaşır. Hesaplanan bireysel hasta dozu 23 mcg'den düşük olduğu takdirde (bkz. Bölüm 4.2), tam dozun sağlanabilmesi için **koruyucu**

içermeyen, steril %0,9'luk sodyum klorür ile 125 mcg/mL'ye ek bir seyreltme gerekir. (bkz. Tablo 4).

Tablo 4. Seyreltme Kılavuzu

NPLATE Tek Kullanımlık Flakon	Sulandırma flakonuna eklenecek olan koruyucusuz, steril, 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi hacmi	Seyreltme sonrası konsantrasyon
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3,75 mL	125 mcg/mL

Seyreltme için yalnızca, koruyucu içermeyen, steril %0,9'luk sodyum klorür kullanılmalıdır. %5 Dekstroz veya enjeksiyonluk steril su seyreltme için kullanılmamalıdır. Diğer seyrelticiler ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Sulandırılmış tıbbi ürünün sulandırma sonrası saklama koşulu için Bölüm 6.3'e bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2, Kat: 25,
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/382

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ