

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nplate 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

Nplate 500 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 250 µg di romiplostim. Dopo ricostituzione, un volume estraibile di 0,5 ml di soluzione contiene 250 µg di romiplostim (500 µg/ml). In ogni flaconcino è incluso un volume aggiuntivo per assicurare che siano disponibili 250 µg di romiplostim.

Ogni flaconcino contiene 500 µg di romiplostim. Dopo ricostituzione, un volume estraibile di 1 ml di soluzione contiene 500 µg di romiplostim (500 µg/ml). In ogni flaconcino è incluso un volume aggiuntivo per assicurare che siano disponibili 500 µg di romiplostim.

Romiplostim è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli* (*E. coli*).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nplate è indicato in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Nplate può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non-splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve rimanere sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle malattie ematologiche.

#### Posologia

Nplate deve essere somministrato una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.

#### Dose iniziale

La dose iniziale di romiplostim è di 1 µg/kg, in base all'effettivo peso corporeo.

### Calcolo della dose

Dose iniziale o successiva (1 volta alla settimana)	Peso* in kg x dose in $\mu\text{g}/\text{kg}$ = dose individuale per paziente in $\mu\text{g}$
Volume da somministrare:	Dose in $\mu\text{g}$ x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = Quantità da iniettare in ml
Esempio:	Paziente di 75 kg inizia con 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di romiplostim. Dose individuale per paziente = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g} = 75 \mu\text{g}$ La corrispondente quantità di Nplate soluzione da iniettare = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
*Per calcolare la dose di romiplostim si deve usare sempre il peso corporeo effettivo rilevato all'inizio del trattamento. I successivi aggiustamenti di dose si basano esclusivamente sulle variazioni della conta piastrinica, e sono fatti mediante incrementi di 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (vedere la tabella sottostante).	

### Aggiustamenti della dose

Si deve usare il peso corporeo effettivo rilevato all'inizio della terapia per calcolare la dose. La dose unica settimanale di romiplostim deve essere aumentata di 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , fino a quando il paziente raggiunge una conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ . La conta piastrinica deve essere controllata settimanalmente, fino a quando non si è raggiunta una conta piastrinica stabile ( $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$  per almeno 4 settimane senza aggiustamenti della dose). Successivamente, si deve controllare la conta piastrinica con cadenza mensile. Non superare la dose settimanale massima di 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Aggiustare la dose come segue:

Conta piastrinica ( $\times 10^9/\text{l}$ )	Azione
< 50	Aumentare la dose unica settimanale di 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 150 per due settimane consecutive	Ridurre la dose unica settimanale di 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 250	Non somministrare, continuare a valutare la conta piastrinica ogni settimana. Dopo che la conta piastrinica è scesa a < $150 \times 10^9/\text{l}$ , riprendere la somministrazione con una dose unica settimanale ridotta di 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

A causa della variabilità interindividuale della risposta piastrinica, in alcuni pazienti la conta piastrinica potrebbe scendere bruscamente al di sotto di  $50 \times 10^9/\text{l}$  dopo una riduzione di dose o dopo l'interruzione del trattamento. In questi casi, se clinicamente appropriato, a seconda del giudizio del medico, si possono prendere in considerazione conte piastriniche di riferimento più elevate per la riduzione della dose ( $200 \times 10^9/\text{l}$ ) e per l'interruzione del trattamento ( $400 \times 10^9/\text{l}$ ).

In caso di perdita di risposta o di incapacità a mantenere una risposta piastrinica al romiplostim, impiegato nel range posologico raccomandato, deve essere avviata una ricerca dei fattori causali (vedere paragrafo 4.4, perdita di risposta al romiplostim).

### Interruzione del trattamento

La somministrazione di romiplostim deve essere interrotta se il valore piastrinico non aumenta a un livello sufficiente per evitare sanguinamenti clinicamente importanti dopo quattro settimane di terapia con romiplostim alla più elevata dose settimanale di 10 µg/kg.

I pazienti devono essere sottoposti periodicamente a valutazione clinica ed il proseguimento del trattamento deve essere deciso su base individuale dal medico che segue il trattamento. Se il trattamento viene interrotto, la ricomparsa della trombocitopenia è probabile (vedere paragrafo 4.4).

### Metodo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Dopo ricostituzione della polvere, Nplate soluzione iniettabile deve essere somministrato per via sottocutanea. Il volume da iniettare può essere molto piccolo. Deve essere utilizzata una siringa graduata a 0,01 ml.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Nplate prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Non sono state rilevate differenze di sicurezza o efficacia tra pazienti < 65 anni di età e quelli ≥ 65 anni di età (vedere paragrafo 5.1). Sebbene in base ai dati disponibili non siano richiesti aggiustamenti del regime posologico nei pazienti anziani, si raccomanda di usare attenzione, considerato il limitato numero di pazienti anziani inclusi finora negli studi clinici.

### *Popolazione pediatrica*

Nplate non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età, a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza o sull'efficacia. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia in questa popolazione.

### *Insufficienza epatica*

Romiplostim non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (Child-Pugh score ≥ 7) salvo che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi venosa portale in pazienti con trombocitopenia associata ad insufficienza epatica e trattati con TPO agonisti (vedere paragrafo 4.4).

Se si ritiene necessario l'uso di romiplostim, la conta piastrinica deve essere monitorata accuratamente per minimizzare il rischio di complicanze tromboemboliche.

### *Insufficienza renale*

In queste popolazioni di pazienti non sono stati finora condotti studi clinici mirati. In queste popolazioni Nplate deve essere usato con cautela.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, oppure alle proteine derivate da *Escherichia coli*.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni di impiego sono basate su osservazioni reali o sono potenziali effetti di classe legati al meccanismo d'azione degli stimolanti il recettore della trombopoietina (TPO).

##### Recidiva della trombocitopenia e sanguinamento dopo cessazione del trattamento

In seguito all'interruzione del trattamento con romiplostim è probabile che si manifesti di nuovo la trombocitopenia. Se si interrompe la somministrazione di romiplostim in presenza di una terapia con anticoagulanti o antiplastrinici, il rischio di sanguinamenti risulta aumentato. Dopo interruzione del trattamento con romiplostim, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare un'eventuale riduzione della conta piastrinica ed essere sottoposti a trattamento medico per evitare che si verificano sanguinamenti. In caso di interruzione del trattamento con romiplostim si raccomanda di riprendere il trattamento della PTI secondo le linee guida terapeutiche più attuali. La gestione medica supplementare può comprendere la cessazione della terapia anticoagulante e/o antiplastrinica, l'inibizione dell'anticoagulazione o l'infusione di piastrine.

##### Aumento della reticolina nel midollo osseo

Si ritiene che l'aumento della reticolina nel midollo osseo sia il risultato della stimolazione del recettore della TPO, che comporta un aumento del numero di megacariociti nel midollo osseo ed il conseguente rilascio di citochine da parte di questi. L'aumento della reticolina può essere suggerito dalle variazioni morfologiche delle cellule ematiche periferiche e può essere rilevato mediante biopsia midollare. Per questo motivo, si raccomanda di eseguire l'esame dello striscio di sangue periferico per rilevare eventuali anomalie citomorfologiche e l'emocromo completo prima e durante il trattamento con romiplostim. Vedere il paragrafo 4.8 per le informazioni sugli aumenti della reticolina osservati negli studi clinici condotti con romiplostim.

Qualora si rilevi nei pazienti una perdita di efficacia ed anomalie in uno striscio di sangue periferico, si deve interrompere la somministrazione di romiplostim, effettuare un esame obiettivo completo ed eventualmente considerare l'esecuzione di una biopsia midollare con colorazione specifica per la reticolina. Se disponibile, si deve effettuare un confronto con una precedente biopsia midollare. Se l'efficacia è mantenuta e si osservano anomalie nello striscio di sangue periferico, il medico deve effettuare una adeguata valutazione clinica, considerando anche l'esecuzione di una biopsia midollare e devono essere rivalutati il rapporto rischio-beneficio di romiplostim e le opzioni terapeutiche alternative per il trattamento della PTI.

##### Complicanze trombotiche/tromboemboliche

Conte piastriniche superiori al range di normalità presentano un rischio teorico di complicanze trombotiche/tromboemboliche. L'incidenza di eventi trombotici/tromboembolici osservata negli studi clinici è stata simile fra romiplostim e placebo, e non è stata osservata alcuna associazione tra questi eventi e conte piastriniche elevate. Deve essere prestata attenzione nel caso si somministri romiplostim a pazienti per i quali siano noti fattori di rischio per tromboembolismo fra cui, ma non solo, fattori di rischio ereditari (per es. Factor V Leiden) o acquisiti (per es. carenza del fattore ATIII, sindrome antifosfolipidica), età avanzata, pazienti sottoposti a prolungati periodi di immobilizzazione, tumori, terapie contraccettive e ormonali sostitutive, chirurgia/traumi, obesità e fumo.

Casi di eventi tromboembolici (TEEs) inclusi trombosi venosa portale, sono stati riportati in pazienti con malattia epatica cronica trattati con romiplostim. Romiplostim deve essere usato con attenzione in queste popolazioni. In questi casi si devono seguire le linee guida sugli aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

### Progressione di esistenti neoplasie ematopoietiche maligne o Sindromi Mielodisplastiche (SMD)

Gli stimolatori del recettore della TPO sono fattori di crescita che inducono proliferazione e differenziazione delle cellule progenitrici trombopoietiche e produzione di piastrine. Il recettore della TPO è espresso in prevalenza sulla superficie delle cellule della linea mieloide. Per gli stimolatori del recettore della TPO esiste un rischio teorico che possano stimolare la progressione di esistenti neoplasie ematopoietiche maligne o SMD.

La diagnosi di PTI nei soggetti adulti ed anziani deve essere confermata dalla esclusione di altre patologie che si manifestano con trombocitopenia. Si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un aspirato e biopsia midollare durante il corso della malattia e del trattamento, in particolare nei pazienti con più di 60 anni, con sintomi sistemici o segni anormali.

Romiplostim non deve essere impiegato per il trattamento della trombocitopenia da SMD o da qualunque altra causa di trombocitopenia diversa dalla PTI, al di fuori di studi clinici. Il profilo rischio-beneficio di romiplostim non è stato definito nelle SMD o in altre popolazioni di pazienti non affetti da PTI. In uno studio clinico a singolo braccio, in aperto, in pazienti con SMD in trattamento con romiplostim, sono stati segnalati casi di progressione in leucemia mieloide acuta (LMA); comunque questo è un esito atteso delle SMD e non è chiaro il rapporto con il trattamento con romiplostim. Inoltre, in questo studio sono stati riportati casi di aumenti transitori dei blasti midollari. Gli aumenti transitori dei blastociti sono stati reversibili con la sospensione di romiplostim. Questa osservazione non è quindi coerente con una progressione in LMA. Non è possibile distinguere fra blastociti leucemici e blastociti normali.

### Perdita di risposta al romiplostim

La perdita di risposta o l'incapacità di mantenere una risposta piastrinica con romiplostim nel range di dosaggio raccomandato deve spingere ad un accertamento dei fattori causali, compresa una eventuale immunogenicità (vedere paragrafo 4.8) ed un aumento della reticolina nel midollo osseo (vedere sopra).

### Effetti del romiplostim su globuli rossi e bianchi

Alterazioni nei parametri dei globuli rossi (diminuzione) e dei globuli bianchi (aumento) sono state osservate negli studi tossicologici non clinici (ratto e scimmia), ma non nei pazienti affetti da PTI. Il monitoraggio di questi parametri deve essere considerato nei pazienti in trattamento con romiplostim.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione. Le potenziali interazioni di romiplostim con medicinali assunti contemporaneamente, dovute a legame con le proteine plasmatiche, sono sconosciute.

I prodotti medicinali usati nel trattamento della PTI in combinazione con romiplostim negli studi clinici comprendevano corticosteroidi, danazolo e/o azatioprina, immunoglobulina endovenosa (IVIG) e immunoglobulina anti-D. Quando romiplostim viene associato ad altri prodotti medicinali per il trattamento della PTI, si deve monitorare la conta piastrinica, al fine di evitare che i relativi valori superino il range raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di corticosteroidi, danazolo e azatioprina può essere ridotto o interrotto in caso di uso concomitante con romiplostim (vedere paragrafo 5.1). Le conte piastriniche devono essere monitorate quando gli altri trattamenti per la PTI sono ridotti o sospesi, al fine di evitare che i valori delle piastrine scendano al di sotto dei range raccomandati (vedere paragrafo 4.2).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Per romiplostim non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, come il passaggio transplacentare e l'aumento delle conte piastriniche fetali nel ratto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Romiplostim non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

### Allattamento

Non ci sono dati sull'escrezione di romiplostim nel latte materno. Comunque è probabile che l'escrezione abbia luogo e pertanto non si può escludere l'esistenza di un rischio per il lattante. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con romiplostim deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio che la terapia con romiplostim comporta per la donna.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono comunque essere informati che negli studi clinici alcuni soggetti hanno avvertito capogiri transitori che potrebbero compromettere la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### a. Riepilogo del profilo di sicurezza

In base ad un'analisi di tutti i pazienti adulti con PTI trattati con romiplostim in 4 studi clinici controllati e 5 non controllati, l'incidenza totale di tutte le reazioni avverse nei pazienti trattati con romiplostim è stata del 91,5% (248/271). La durata media di esposizione al trattamento con romiplostim in questa popolazione in studio è stata di 50 settimane.

### b. Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$  sino a  $< 1/10$ ) e Non comune ( $\geq 1/1.000$  sino a  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza, secondo MedDRA, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Alterazioni del midollo osseo* Trombocitopenia*	Anemia Anemia aplastica Insufficienza midollare Leucocitosi Splenomegalia Trombocitemia Incremento della conta piastrinica Anormalità della conta piastrinica
Patologie cardiache			Infarto del miocardio Aumento del battito

**Commento [DF1]:** Porpora trombocitopenica idiopatica is an adverse reaction not present in English version, please check and correct

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
			cardiaco
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini
Patologie dell'occhio			Emorragia congiuntivale Disturbi dell'accomodazione Cecità Disturbi dell'occhio Prurito oculare Aumento della lacrimazione Papilledema Disturbi visivi
Patologie gastrointestinali		Nausea Diarrea Dolore addominale Costipazione Dispepsia	Vomito Emorragia rettale Odore del respiro Disfagia Malattia da reflusso gastroesofageo Ematochezia Emorragia della bocca Disturbi gastrici Stomatite Discolorazione dentale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Edema periferico Sindrome simile-influenzale Dolore Astenia Piressia Brividi Reazioni nel sito di iniezione	Emorragia nel sito di iniezione Dolore toracico Irritabilità Malessere Edema facciale Vampate di calore Agitazione
Patologie epatobiliari			Trombosi della vena porta Aumento delle transaminasi
Infezioni ed infestazioni			Influenza Infezioni localizzate Nasofaringite
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusioni	
Esami diagnostici			Aumento della pressione sanguigna

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
			Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue Aumento della temperatura corporea Diminuzione di peso Aumento di peso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza all'alcool Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione Gotta
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Mialgia Spasmi muscolari Dolore alle estremità Dolore alla schiena Dolore osseo	Rigidità muscolare Debolezza muscolare Dolore alle spalle Fascicolazioni muscolari
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti, e polipi compresi)			Mieloma multiplo Mielofibrosi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Emicrania Parestesie	Clono Disgeusia Ipoestesia Ipogeusia Neuropatia periferica Trombosi del seno trasverso
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Depressione Sogni anormali
Patologie renali e urinarie			Presenza di proteine nelle urine
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia vaginale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Embolia polmonare*	Tosse Rinorrea Gola secca Dispnea Congestione nasale Respirazione dolorosa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Ecchimosi Rash	Alopecia Reazioni di fotosensibilizzazione Acne Dermatiti da contatto Pelle secca Eczema

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
			Eritema Rash esfoliativo Crescita anormale dei capelli Prurito Porpora Rash papulare Rash pruriginoso Nodulo cutaneo Odore cutaneo anomalo Orticaria
Patologie vascolari		Vampate	Trombosi venosa profonda Ipotensione Embolismo periferico Ischemia periferica Flebite Tromboflebite superficiale Trombosi

\*vedere paragrafo 4.4

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

In aggiunta, anche le reazioni elencate di seguito sono state ritenute essere correlate al trattamento con romiplostim.

Trombocitosi

In base ad un'analisi di tutti i pazienti con PTI trattati con romiplostim in 4 studi clinici controllati e 5 non controllati, sono stati segnalati 3 eventi di trombocitosi, n = 271. Non sono state segnalate sequele cliniche in associazione con l'elevata conta piastrinica in nessuno dei 3 soggetti.

Trombocitopenia dopo interruzione del trattamento

In base ad un'analisi di tutti i pazienti con PTI trattati con romiplostim in 4 studi clinici controllati e 5 non controllati, sono stati riportati 4 eventi di trombocitopenia dopo interruzione del trattamento, n = 271 (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della reticolina nel midollo osseo

Negli studi clinici, il trattamento con romiplostim è stato interrotto in 4 dei 271 pazienti a causa del deposito di reticolina nel midollo osseo. In altri 6 pazienti la reticolina è stata osservata in seguito a biopsia del midollo osseo (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi clinici in pazienti adulti con PTI sono stati esaminati gli anticorpi anti-romiplostim.

Mentre il 5,8% e il 3,9% dei soggetti sono risultati positivi allo sviluppo di anticorpi capaci di legarsi a romiplostim ed alla TPO rispettivamente, soltanto 2 soggetti (0,4%) sono risultati positivi ad

anticorpi neutralizzanti romiplostim, ma questi anticorpi non hanno mostrato reazioni crociate con la TPO endogena. Entrambi i soggetti sono risultati negativi alla ricerca di anticorpi neutralizzanti romiplostim 4 mesi dopo l'interruzione del dosaggio. L'incidenza di anticorpi preesistenti contro romiplostim e la TPO era rispettivamente dell'8% e del 5,4%.

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste una potenziale immunogenicità. Se si sospetta la formazione di anticorpi neutralizzanti, contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (vedere paragrafo 6 del Foglio Illustrativo) per l'analisi anticorpale.

Reazioni avverse segnalate spontaneamente:

La categoria di frequenza delle reazioni avverse identificate da segnalazioni spontanee, che non sono state riportate in studi clinici, non può essere stimata (Frequenza: non nota). Le reazioni avverse identificate da segnalazioni spontanee includono:

Patologie vascolari: eritromelalgia.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati osservati effetti avversi nei ratti trattati con una dose singola di 1000 µg/kg o nelle scimmie dopo somministrazione ripetuta di romiplostim alla dose di 500 µg/kg (rispettivamente 100 e 50 volte la dose clinica massima di 10 µg/kg).

In caso di sovradosaggio, la conta piastrinica può aumentare eccessivamente e determinare complicanze trombotiche/tromboemboliche. Se le conte piastriniche sono eccessivamente aumentate, interrompere Nplate e monitorare le conte piastriniche. Riprendere il trattamento con Nplate seguendo le raccomandazioni sul dosaggio e somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, Codice ATC: B02BX04

Il romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (peptibody) che agisce come segnale ed attiva la via trascrizionale intracellulare attraverso il recettore per la trombopoietina (TPO), conosciuto anche come cMpl, aumentando la produzione di piastrine. La molecola del peptibody comprende un dominio Fc dell'immunoglobulina umana IgG1, con ciascuna subunità a catena singola legata in modo covalente al C-terminale con una catena peptidica contenente 2 domini di legame per il recettore della TPO.

Il romiplostim non ha sequenze aminoacidiche omologhe con quelle della TPO endogena. Negli studi pre-clinici e clinici gli anticorpi anti-romiplostim non hanno reagito in modo crociato con la TPO endogena.

#### Dati clinici

La sicurezza e l'efficacia del romiplostim sono state valutate sino a 3 anni di trattamento continuativo. Negli studi clinici, il trattamento con romiplostim ha prodotto un aumento della conta piastrinica dose-dipendente. Il tempo per raggiungere l'effetto massimo sulla conta piastrinica è stato di circa 10-14 giorni, indipendentemente dalla dose. Dopo una singola dose sottocutanea di 1-10 µg/kg di romiplostim in pazienti con PTI, il picco della conta piastrinica è stato da 1,3 a 14,9 volte superiore al valore basale della conta piastrinica nell'arco di 2-3 settimane, con una risposta variabile fra i pazienti. Le conte piastriniche dei pazienti con PTI che hanno ricevuto 6 dosi settimanali di

1 o 3 µg/kg di romiplostim sono risultate nel range di 50-450 x 10<sup>9</sup>/l per la maggior parte dei pazienti. Dei 271 pazienti che hanno ricevuto romiplostim negli studi clinici sulla PTI, 55 (20%) avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 27 (10%) avevano 75 anni o più. Negli studi controllati verso placebo non sono state osservate differenze tra pazienti anziani e giovani in termini di efficacia e tollerabilità globali.

#### Risultati degli studi pivotal controllati verso placebo

La sicurezza e l'efficacia del romiplostim sono state valutate in due studi controllati verso placebo, in doppio cieco, in pazienti adulti con PTI che avevano completato almeno un trattamento prima di iniziare lo studio, e che erano rappresentativi dell'intero spettro di tale casistica con PTI.

Lo studio S1 (212) ha valutato pazienti non splenectomizzati che avevano avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti a terapie precedenti. La diagnosi di PTI era stata posta circa 2 anni prima dell'ingresso nello studio. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 trattamenti (range da 1 a 7) per la PTI prima di entrare nello studio. I trattamenti precedenti comprendevano corticosteroidi (90% di tutti i pazienti), immunoglobuline (76%), rituximab (29%), terapie citotossiche (21%), danazolo (11%) ed azatioprina (5%). All'ingresso nello studio i pazienti avevano una conta piastrinica mediana di 19 x 10<sup>9</sup>/l.

Lo studio S2 (105) ha valutato pazienti splenectomizzati che continuavano a presentare trombocitopenia. In questi pazienti la diagnosi di PTI era stata posta circa 8 anni prima dell'ingresso nello studio. Oltre alla splenectomia, i pazienti avevano una mediana di 6 trattamenti (range da 3 a 10) per la PTI prima di entrare nello studio. I trattamenti precedenti hanno compreso corticosteroidi (98% di tutti i pazienti), immunoglobuline (97%), rituximab (71%), danazolo (37%), terapie citotossiche (68%) e azatioprina (24%). I pazienti presentavano una conta piastrinica mediana di 14 x 10<sup>9</sup>/l all'inizio dello studio.

Entrambi gli studi avevano un disegno simile. I pazienti (≥ 18 anni) sono stati randomizzati in blocchi con rapporto 2:1 e sono stati trattati con una dose iniziale di 1 µg/kg di romiplostim oppure con placebo. I pazienti hanno ricevuto una singola iniezione sottocutanea alla settimana per 24 settimane. Le dosi sono state aggiustate in modo da mantenere conte piastriniche comprese fra 50 e 200 x 10<sup>9</sup>/l. In entrambi gli studi l'efficacia è stata determinata sulla base della percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta piastrinica duratura. La dose settimanale mediana è stata di 3 µg/kg nei pazienti splenectomizzati, e di 2 µg/kg in quelli non splenectomizzati.

In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti trattati con romiplostim che ha raggiunto una risposta piastrinica duratura è stata significativamente più elevata di quella rilevata nei pazienti trattati con placebo. Negli studi controllati verso placebo, dopo le prime 4 settimane di studio, romiplostim ha mantenuto conte piastriniche ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l nel 50% sino al 70% dei pazienti, nell'arco dei 6 mesi di trattamento. Nel gruppo placebo, dallo 0% al 7% dei pazienti ha raggiunto una risposta piastrinica nel corso dei 6 mesi di trattamento. Nella tabella sottostante sono riassunti i principali obiettivi di efficacia.

#### *Sintesi dei principali risultati di efficacia degli studi controllati verso placebo*

	Studio 1 pazienti non splenectomizzati		Studio 2 pazienti splenectomizzati		Studi 1 e 2 combinati	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>N. (%) di pazienti con risposta piastrinica duratura<sup>a</sup></b>	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC al 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
Valore di p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	

	Studio 1 pazienti non splenectomizzati		Studio 2 pazienti splenectomizzati		Studi 1 e 2 combinati	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>N. (%) di pazienti con risposta piastrinica completa<sup>b</sup></b>	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC al 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
Valore di p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>N. medio di settimane con risposta piastrinica<sup>c</sup></b>	15	1	12	0	14	1
(DS)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Valore di p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>N. (%) di pazienti con necessità di terapie di salvataggio<sup>d</sup></b>	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC al 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
Valore di p	0,001		0,0175		< 0,0001	
<b>N. (%) di pazienti con risposta piastrinica duratura con dose stabile<sup>e</sup></b>	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC al 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
Valore di p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

<sup>a</sup> Una risposta piastrinica duratura è stata definita come conta piastrinica settimanale  $\geq 50 \times 10^9/l$  per almeno 6 settimane durante le settimane di studio 18-25, in assenza di terapia di salvataggio in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento.

<sup>b</sup> Una risposta piastrinica completa è definita come il raggiungimento di una risposta piastrinica duratura o transitoria. Una risposta piastrinica transitoria è stata definita come conta piastrinica settimanale  $\geq 50 \times 10^9/l$  per almeno 4 settimane durante le settimane di studio 2-25, ma senza una risposta piastrinica duratura. I pazienti potrebbero non avere una risposta settimanale durante le 8 settimane successive alla somministrazione di una terapia di salvataggio.

<sup>c</sup> Il numero di settimane con risposta piastrinica è definito come il numero di settimane con conte piastriniche  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante le settimane di studio 2-25. I pazienti potrebbero non avere una risposta settimanale nelle 8 settimane successive alla somministrazione di una terapia di salvataggio.

<sup>d</sup> Per terapie di salvataggio si intende qualsiasi terapia somministrata per aumentare la conta piastrinica. I pazienti che hanno richiesto terapie di salvataggio non sono stati considerati per la risposta piastrinica duratura. Le terapie di salvataggio consentite nello studio sono state: IVIG (immunoglobulina endovenosa), trasfusioni di piastrine, immunoglobulina anti-D e corticosteroidi.

<sup>e</sup> Una dose stabile è stata definita come una dose mantenuta entro il range di  $\pm 1 \mu g/kg$  nel corso delle ultime 8 settimane di trattamento

#### Riduzione delle terapie mediche concomitanti consentite per la PTI

Sia negli studi controllati verso placebo sia negli studi in doppio cieco, i pazienti già in trattamento per la PTI con regimi posologici costanti hanno potuto continuare la terapia medica per l'intera durata dello studio (corticosteroidi, danazolo e/o azatioprina). All'inizio dello studio, 21 pazienti non splenectomizzati e 18 pazienti splenectomizzati erano già in terapia per la PTI (principalmente corticosteroidi). Tutti i pazienti splenectomizzati (100%) che erano in trattamento con romiplostim hanno potuto ridurre la dose di più del 25% od interrompere le terapie mediche concomitanti per la PTI entro la fine del periodo di studio, rispetto al 17% dei pazienti trattati con placebo. Il 73% dei pazienti non splenectomizzati trattati con romiplostim ha potuto ridurre la dose di oltre il 25% o interrompere le concomitanti terapie mediche della PTI entro la fine dello studio, rispetto al 50% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.5).

#### Sanguinamenti

In tutto il programma clinico sulla PTI, è stata osservata una correlazione inversa tra i sanguinamenti e le conte piastriniche. Tutti i sanguinamenti clinicamente significativi ( $\geq$  grado 3) si sono manifestati con conte piastriniche  $< 30 \times 10^9/l$ . Tutti i sanguinamenti di grado  $\geq 2$  si sono manifestati con conte piastriniche  $< 50 \times 10^9/l$ . Non sono state osservate differenze statisticamente significative

nell'incidenza globale dei sanguinamenti fra i pazienti trattati con Nplate e i pazienti trattati con placebo.

Nei due studi controllati verso placebo, 9 pazienti hanno riportato un sanguinamento che è stato considerato grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo); Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59; IC al 95% = (0,15, 2,31)). Sanguinamenti di grado pari o superiore a 2 sono stati riportati dal 15% dei pazienti trattati con romiplostim e dal 34% dei pazienti trattati con placebo (Odds Ratio; [romiplostim/placebo]= 0,35; IC al 95% = (0,14, 0,85)).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di romiplostim presenta una disponibilità target-mediata, presumibilmente mediata dai recettori della TPO presenti sulle piastrine e su altre cellule della linea trombopoietica quali i megacariociti.

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea di una dose di romiplostim da 3 a 15 µg/kg, sono stati raggiunti livelli sierici massimi di romiplostim in pazienti con PTI dopo 7-50 ore (mediana: 14 ore). Le concentrazioni sieriche erano variabili fra i pazienti e non hanno mostrato una correlazione con la dose somministrata. Il livello sierico di romiplostim sembra essere correlato in modo inversamente proporzionale alla conta piastrinica.

### Distribuzione

In soggetti sani, il volume di distribuzione di romiplostim dopo somministrazione endovenosa di romiplostim si è ridotto in modo non lineare da 122, 78,8 e 48,2 ml/kg per dosi endovenose rispettivamente di 0,3, 1,0 e 10 µg/kg. Questa riduzione non lineare del volume di distribuzione è coerente con il legame target-mediato (megacariociti e piastrine) di romiplostim, che può essere saturato alle dosi più elevate applicate.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di romiplostim nei pazienti con PTI varia da 1 a 34 giorni (mediana: 3,5 giorni). L'eliminazione sierica di romiplostim dipende in parte dal recettore della TPO sulle piastrine. In seguito alla somministrazione di una determinata dose, i pazienti con conta piastrinica elevata presentano concentrazioni sieriche basse e *viceversa*. In un altro studio clinico sulla PTI, dopo 6 dosi settimanali di romiplostim (3 µg/kg) l'analisi delle concentrazioni sieriche non ha messo in luce alcun accumulo.

### Popolazioni particolari di pazienti

La farmacocinetica di romiplostim in pazienti con insufficienza renale ed epatica non è stata studiata. La farmacocinetica di romiplostim non sembra essere modificata in modo clinicamente significativo dall'età, dal peso e dal sesso.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia con dosi multiple di romiplostim sono stati condotti nel ratto per 4 settimane e nella scimmia sino a 6 mesi. In generale, gli effetti osservati durante questi studi erano correlati all'attività trombopoietica di romiplostim ed erano simili, indipendentemente dalla durata dello studio. Anche le reazioni a livello del sito di iniezione erano correlate alla somministrazione di romiplostim. Con tutti i livelli di dose testati nel ratto è stata osservata mielofibrosi nel midollo osseo. In questi studi, la mielofibrosi non è stata più rilevata negli animali dopo un periodo di recupero post-trattamento di 4 settimane, il che ne attesta la reversibilità.

In studi tossicologici della durata di 1 mese, condotti nel ratto e nella scimmia, è stato rilevato un lieve decremento del numero degli eritrociti, dell'ematocrito e dell'emoglobina. Era anche presente un effetto stimolatorio sulla produzione di leucociti, dal momento che risultavano moderatamente aumentate nel sangue periferico le conte dei neutrofili, linfociti, monociti ed eosinofili. Nello studio cronico più lungo condotto nella scimmia, non è stato rilevato alcun effetto sulle linee eritrocitaria e leucocitaria quando romiplostim è stato somministrato per 6 mesi e la sua somministrazione è stata ridotta da 3 volte ad 1 alla settimana. Inoltre, negli studi principali di fase 3, romiplostim non ha influito sulle linee eritrocitaria e leucocitaria rispetto ai soggetti trattati con placebo.

A causa della formazione di anticorpi neutralizzanti, gli effetti farmacodinamici di romiplostim nei ratti erano spesso diminuiti con il prolungarsi della durata del trattamento. Gli studi di tossicocinetica non hanno messo in luce alcuna interazione degli anticorpi con le concentrazioni misurate. Sebbene negli studi sull'animale siano state testate dosi elevate, a causa delle differenze tra le specie di laboratorio e l'uomo riguardo la sensibilità all'effetto farmacodinamico di romiplostim e l'effetto degli anticorpi neutralizzanti, i margini di sicurezza non possono essere stimati con precisione.

*Carcinogenesi:* Il potenziale carcinogeno di romiplostim non è stato ancora valutato. Per questo motivo, il potenziale carcinogeno di romiplostim nell'uomo rimane sconosciuto.

*Tossicità riproduttiva:* In tutti gli studi sullo sviluppo si sono formati anticorpi neutralizzanti che potrebbero aver inibito gli effetti di romiplostim. Negli studi sullo sviluppo embriofetale, condotti nel topo e nel ratto, sono state osservate riduzioni del peso corporeo materno solo nel topo. Nel topo è stato osservato un aumento delle perdite post-impianto. In uno studio sullo sviluppo prenatale e post-natale nel ratto, è stato rilevato un aumento della durata di gestazione ed un lieve aumento dell'incidenza di mortalità perinatale. È noto che romiplostim attraversa la barriera placentare nel ratto e che può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo, stimolando così la produzione fetale di piastrine. Nel ratto, romiplostim non ha mostrato effetti rilevabili sulla fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Saccarosio  
L-istidina  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Polisorbato 20

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato con altri prodotti, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo ricostituzione: È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica a 25°C per 24 ore ed a 2°-8°C per 24 ore, purchè il medicinale sia tenuto al riparo dalla luce e conservato nel flaconcino originale.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso di uso non immediato, dopo la preparazione, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione, che di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 25°C o 24 ore in un frigorifero (2°C - 8°C), protetto dalla luce.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 5 ml (vetro trasparente di tipo 1) con tappo (gomma clorobutilica), sigillo (alluminio) e capsula di chiusura (polipropilene).

Astuccio di cartone contenente 1 o 4 flaconcini da 250 µg di romiplostim.

Astuccio di cartone contenente 1 o 4 flaconcini da 500 µg di romiplostim.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nplate è un prodotto sterile, ma senza conservanti ed è solo monouso. Nplate deve essere ricostituito in accordo alle norme di buona pratica asettica.

Nplate 250 microgrammi, polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito con 0,72 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili, portando ad un volume estraibile di 0,5 ml. In ogni flaconcino è inclusa una quantità aggiuntiva al fine di assicurare la disponibilità di 250 µg di romiplostim.

Nplate 500 microgrammi polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito con 1,2 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili, portando ad un volume estraibile di 1 ml. In ogni flaconcino è inclusa una quantità aggiuntiva al fine di assicurare la disponibilità di 500 µg di romiplostim.

Per la ricostituzione del prodotto medicinale non devono essere usate soluzioni di cloruro di sodio o acqua batteriostatica.

Nel flaconcino si deve iniettare acqua per preparazioni iniettabili. Il contenuto del flaconcino può essere agitato delicatamente e capovolto durante la dissoluzione. **Non scuotere né agitare energicamente il flaconcino.** La dissoluzione di Nplate richiede in genere meno di 2 minuti. Prima della somministrazione, controllare a vista la soluzione per escludere l'eventuale presenza di particelle e alterazioni del colore. La soluzione ricostituita deve essere limpida ed incolore e non deve essere somministrata nel caso in cui si osservino particelle e/o alterazioni del colore.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

4 Febbraio 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

26 Novembre 2010

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>