

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nplate 125 microgrammi polvere per soluzione iniettabile  
Nplate 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile  
Nplate 500 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nplate 125 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 125 mcg di romiplostim. Dopo ricostituzione, un volume estraibile di 0,25 mL di soluzione contiene 125 mcg di romiplostim (500 mcg/mL). In ogni flaconcino è incluso un volume aggiuntivo per assicurare che siano disponibili 125 mcg di romiplostim.

### Nplate 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

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

### Nplate 500 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

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

La polvere è bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Nplate è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti adulti che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti pediatrici:

Nplate è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune primaria (ITP) cronica in pazienti pediatrici, a partire da un anno di età, che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

## 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 mcg/kg, in base all'effettivo peso corporeo.

#### *Calcolo della dose*

Il volume di romiplostim da somministrare è calcolato in base al peso corporeo, alla dose richiesta e alla concentrazione del prodotto.

**Tabella 1. Linee guida per calcolare la dose individuale per paziente e il volume di romiplostim da somministrare**

Dose individuale per paziente (mcg)	<p>Dose individuale per paziente (mcg) = peso (kg) x dose in mcg/kg</p> <p>Il peso corporeo effettivo rilevato all'inizio del trattamento deve sempre essere usato per calcolare la dose iniziale.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Negli adulti, i successivi aggiustamenti della dose si basano esclusivamente sulle variazioni della conta piastrinica.</li><li>• In pazienti pediatrici, i successivi aggiustamenti della dose si basano sulle variazioni della conta piastrinica e <b>sulle variazioni del peso corporeo</b>. È raccomandata la rivalutazione del peso corporeo ogni 12 settimane.</li></ul>
Se la dose individuale per paziente è $\geq 23$ mcg	<p>Ricostituire il prodotto liofilizzato come descritto al paragrafo 6.6. La concentrazione risultante è 500 mcg/mL.</p> <p>Volume da somministrare (mL) = Dose individuale per paziente (mcg) / 500 mcg/mL (Arrotondare il volume al centesimo di mL più vicino)</p>
Se la dose individuale per paziente è $< 23$ mcg	<p>La diluizione è necessaria per assicurare un dosaggio accurato. Ricostituire il prodotto liofilizzato e poi diluire il prodotto come descritto al paragrafo 6.6. La concentrazione risultante è 125 mcg/mL.</p> <p>Volume da somministrare (mL) = Dose individuale per paziente (mcg) / 125 mcg/mL (Arrotondare il volume al centesimo di mL più vicino)</p>
Esempio	<p>Paziente di 10 kg inizia con 1 mcg/kg di romiplostim.</p> <p>Dose individuale per paziente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Poiché la dose è <math>&lt; 23</math> mcg, è necessaria diluizione per assicurare un dosaggio accurato. Ricostituire il prodotto liofilizzato e poi diluire il prodotto come descritto al paragrafo 6.6. La concentrazione risultante è 125 mcg/mL.</p> <p>Volume da somministrare (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0,08 mL</p>

### 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 mcg/kg, fino a quando il paziente raggiunge una conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$ . La conta piastrinica deve essere controllata settimanalmente, fino al raggiungimento di una conta piastrinica stabile ( $\geq 50 \times 10^9/L$  per almeno 4 settimane senza aggiustamenti della dose). Successivamente, si deve controllare la conta piastrinica con cadenza mensile e devono essere fatti appropriati aggiustamenti della dose secondo quanto riportato nella tabella relativa agli aggiustamenti della dose (tabella 2) per mantenere la conta piastrinica all'interno del range raccomandato. Vedere la tabella 2 sottostante per l'aggiustamento e il monitoraggio della dose. Non deve essere superata una dose settimanale massima di 10 mcg/kg.

**Tabella 2. Linea guida per l'aggiustamento della dose in base alla conta piastrinica**

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

A causa della variabilità interindividuale della risposta piastrinica, in alcuni pazienti la conta piastrinica potrebbe scendere bruscamente al di sotto di  $50 \times 10^9/L$  dopo riduzione della dose o dopo 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 ( $200 \times 10^9/L$ ) e per l'interruzione del trattamento ( $400 \times 10^9/L$ ).

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

### Interruzione del trattamento

La somministrazione di romiplostim deve essere interrotta se il valore piastrinico non aumenta a un livello sufficiente ad evitare sanguinamenti clinicamente importanti dopo quattro settimane di terapia con romiplostim alla più elevata dose settimanale di 10 mcg/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 e nei pazienti non-splenectomizzati questo deve includere la valutazione relativa alla splenectomia. Se il trattamento viene interrotto, la ricomparsa della trombocitopenia è probabile (vedere paragrafo 4.4).

### Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)

Non sono state rilevate differenze di sicurezza o efficacia tra pazienti  $< 65$  anni di età e quelli  $\geq 65$  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*

La sicurezza e l'efficacia di romiplostim nei bambini al di sotto di un anno di età non sono state stabilite.

### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

### *Pazienti con insufficienza renale*

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

### Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Dopo ricostituzione della polvere, Nplate soluzione iniettabile è somministrato per via sottocutanea. Il volume da iniettare può essere molto piccolo. Durante la preparazione di Nplate, si deve prestare attenzione al calcolo della dose e alla ricostituzione con il corretto volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Se la dose individuale per paziente è inferiore a 23 mcg, è necessaria una diluizione con soluzione iniettabile sterile, priva di conservanti di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per assicurare un dosaggio accurato (vedere paragrafo 6.6). Particolare attenzione deve essere posta nell'assicurarsi che venga prelevato dal flaconcino l'appropriato volume di Nplate necessario alla somministrazione sottocutanea - deve essere utilizzata una siringa graduata a 0,01 mL.

L'autosomministrazione non è ammessa per pazienti pediatrici.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, oppure alle proteine derivate da *E. coli*.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### 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 sanguinamento 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 ITP 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, si deve effettuare un esame obiettivo completo ed eventualmente si deve 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 un'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 ITP.

#### Complicanze trombotiche/tromboemboliche

Conte piastriniche superiori al range di normalità presentano un rischio di complicanze trombotiche/tromboemboliche. L'incidenza di eventi trombotici/tromboembolici osservata negli studi clinici è stata del 6,0% con romiplostim e del 3,6% con placebo. 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 (TEE) 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).

#### Errori terapeutici

In pazienti trattati con Nplate sono stati riportati errori terapeutici inclusi sovradosaggio e sottodosaggio; si devono seguire le linee guida sul calcolo e sugli aggiustamenti della dose. In alcuni pazienti pediatrici, l'accuratezza del dosaggio dipende da un passaggio di diluizione aggiuntivo dopo la ricostituzione che può aumentare il rischio di errori terapeutici (vedere paragrafo 4.2).

Il sovradosaggio può comportare un eccessivo aumento della conta piastrinica associato a complicazioni trombotiche/tromboemboliche. Se la conta piastrinica risulta eccessivamente aumentata, interrompere Nplate e monitorare la conta piastrinica. Ricominciare il trattamento con Nplate in accordo alle raccomandazioni su dosaggio e somministrazione. Il sottodosaggio potrebbe comportare una conta piastrinica più bassa di quanto atteso e potenziali sanguinamenti. La conta piastrinica deve essere monitorata in pazienti trattati con Nplate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.9).

## Progressione di esistenti Sindromi Mielodisplastiche (SMD)

Il rapporto beneficio/rischio positivo per romiplostim è stabilito solo per il trattamento della trombocitopenia associata a ITP (vedere paragrafo 4.1) e romiplostim non deve essere usato in altre condizioni cliniche associate a trombocitopenia.

La diagnosi di ITP nei soggetti adulti ed anziani deve essere confermata dalla esclusione di altre patologie che si manifestano con trombocitopenia, in particolare deve essere esclusa la diagnosi di SMD. Durante il corso della malattia e del trattamento, devono normalmente essere stati eseguiti un aspirato e biopsia midollare, in particolare nei pazienti con più di 60 anni di età, ed in quelli con sintomi sistemici o segni anormali come aumento delle cellule blastiche circolanti.

In studi clinici in pazienti adulti con SMD in trattamento con romiplostim, sono stati osservati casi di aumento transitorio della conta dei blasti e casi di SMD che sono progrediti a leucemia mieloide acuta (LMA). In uno studio randomizzato, controllato verso placebo, in pazienti con SMD, il trattamento con romiplostim è stato interrotto prematuramente a causa di un eccesso numerico di progressioni della malattia a LMA e ad un aumento della conta dei blasti circolanti maggiore del 10% nei pazienti in trattamento con romiplostim. Dei casi di progressione di SMD a LMA osservati, i pazienti con SMD classificata RAEB-1 al basale avevano una più alta probabilità di progredire a LMA rispetto a SMD a rischio inferiore.

Romiplostim non deve essere impiegato per il trattamento della trombocitopenia da SMD o da qualunque altra causa di trombocitopenia diversa dalla ITP, al di fuori di studi clinici.

### 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 un'eventuale immunogenicità (vedere paragrafo 4.8) ed un aumento della reticolina nel midollo osseo (vedere sopra).

### Effetti di 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), così come nei pazienti affetti da ITP. Anemia e leucocitosi concomitanti (entro una finestra di 4 settimane) possono manifestarsi nei pazienti indipendentemente dallo stato di splenectomia, ma sono stati osservati più frequentemente nei pazienti che avevano avuto una precedente splenectomia. 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 medicinali usati nel trattamento della ITP in associazione con romiplostim negli studi clinici comprendevano corticosteroidi, danazolo e/o azatioprina, immunoglobulina endovenosa (IVIG) e immunoglobulina anti-D. Quando romiplostim viene associato ad altri medicinali per il trattamento della ITP, 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 ITP sono ridotti o interrotti, 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

I dati relativi all'uso di romiplostim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato che romiplostim attraversa la placenta e aumenta la conta piastrinica fetale. Perdite post-impianto e un lieve aumento della mortalità perinatale si sono verificati anche in studi animali (vedere paragrafo 5.3).

Romiplostim non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Non è noto se romiplostim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con romiplostim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.

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

Nplate altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Negli studi clinici alcuni soggetti hanno avvertito capogiri transitori, da lievi a moderati.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

In base ad un'analisi di tutti i pazienti adulti con ITP 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.

Le reazioni avverse più gravi che si possono verificare durante il trattamento con Nplate includono: ricomparsa della trombocitopenia e sanguinamento dopo cessazione del trattamento, aumento della reticolina nel midollo osseo, complicazioni trombotiche/tromboemboliche, errori terapeutici e progressione di SMD esistenti a LMA. Le più comuni reazioni avverse osservate comprendono reazioni di ipersensibilità (inclusi casi di eruzione cutanea, orticaria e angioedema) e mal di testa.

### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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.



<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto respiratorio superiore Rinite***	Gastroenterite Faringite*** Congiuntivite*** Infezione auricolare*** Sinusite***/** Bronchite****	Influenza Infezioni localizzate Nasofaringite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti, e polipi compresi)			Mieloma multiplo Mielofibrosi
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
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità**	Angioedema	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza all'alcool Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione Gotta
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Depressione Sogni anormali
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Emicrania Parestesie	Clono Disgeusia Ipoestesia Ipogeousia Neuropatia periferica Trombosi del seno trasverso
Patologie dell'occhio			Emorragia congiuntivale Disturbi dell'accomodazione Cecità Disturbi dell'occhio Prurito oculare Aumento della lacrimazione Papilledema Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni	Infarto del miocardio Aumento del battito cardiaco

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie vascolari		Vampate	Trombosi venosa profonda Ipotensione Embolismo periferico Ischemia periferica Flebite Tromboflebite superficiale Trombosi Eritromelalgia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo***	Embolia polmonare*	Tosse Rinorrea Gola secca Dispnea Congestione nasale Respirazione dolorosa
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale superiore***	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 epatobiliari			Trombosi della vena porta Aumento delle transaminasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Ecchimosi Eruzione cutanea	Alopecia Reazioni di fotosensibilizzazione Acne Dermatiti da contatto Pelle secca Eczema Eritema Rash esfoliativo Crescita anormale dei capelli Prurito Porpora Rash papulare Rash pruriginoso Nodulo cutaneo Odore cutaneo anomalo Orticaria

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
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
Patologie renali e urinarie			Presenza di proteine nelle urine
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia vaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Edema periferico Sindrome simile-influenzale Dolore Astenia Piressia Brividi Reazioni nel sito di iniezione Tumefazione periferica***	Emorragia nel sito di iniezione Dolore toracico Irritabilità Malessere Edema facciale Vampate di calore Agitazione
Esami diagnostici			Aumento della pressione sanguigna Aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue Aumento della temperatura corporea Diminuzione di peso Aumento di peso
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusioni	

\* vedere paragrafo 4.4

\*\* Reazioni di ipersensibilità inclusi casi di eruzione cutanea, orticaria e angioedema

\*\*\* Reazioni avverse aggiuntive osservate negli studi pediatrici

\*\*\*\* Reazioni avverse aggiuntive osservate in pazienti adulti con durata della ITP fino a 12 mesi

#### Popolazione adulta con durata della ITP fino a 12 mesi

Il profilo di sicurezza di romiplostim era simile nei pazienti adulti, indipendentemente dalla durata della ITP. Specificamente, nell'analisi integrata sulla ITP con durata  $\leq 12$  mesi ( $n = 311$ ), tra quei pazienti dei 9 studi sulla ITP sono stati inclusi 277 pazienti adulti con ITP di durata  $\leq 12$  mesi e che avevano ricevuto almeno una dose di romiplostim (vedere anche paragrafo 5.1). In questa analisi integrata, le seguenti reazioni avverse (incidenza almeno del 5% e incidenza superiore almeno del 5% con Nplate rispetto al placebo o allo *standard of care*) sono state osservate in pazienti trattati con romiplostim con durata della ITP fino a 12 mesi, ma non sono state osservate in tali pazienti adulti con durata della ITP  $> 12$  mesi: bronchite, sinusite (riportate comunemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

## Popolazione pediatrica

Negli studi pediatrici, 282 soggetti pediatrici con ITP sono stati trattati con romiplostim in 2 studi clinici controllati e 3 non controllati. La durata mediana dell'esposizione è stata di 65,4 settimane. Complessivamente, il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli adulti.

Le reazioni avverse pediatriche sono derivate da ciascun sottogruppo randomizzato per la sicurezza dei pazienti pediatrici con ITP (2 studi clinici controllati) e sottogruppo per la sicurezza dei pazienti pediatrici con ITP (2 studi clinici controllati e 3 non controllati) dove l'incidenza è stata almeno del 5% superiore nel braccio romiplostim rispetto a placebo e almeno un'incidenza del 5% nei soggetti trattati con romiplostim.

Le reazioni avverse più comuni nei pazienti pediatrici con ITP a partire da un anno di età sono state infezione del tratto respiratorio superiore, rinite, tosse, dolore orofaringeo, dolore addominale superiore, diarrea, eruzione cutanea, piressia, contusioni (riportate molto comunemente ( $\geq 1/10$ )) e faringite, congiuntivite, infezione auricolare, gastroenterite, sinusite, porpora, orticaria e tumefazione periferica (riportate comunemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

Dolore orofaringeo, dolore addominale superiore, rinite, faringite, congiuntivite, infezione auricolare, sinusite e tumefazione periferica sono state reazioni avverse aggiuntive osservate negli studi pediatrici rispetto a quelle osservate negli studi in pazienti adulti.

Alcune delle reazioni avverse osservate negli adulti sono state riportate più frequentemente in soggetti pediatrici come tosse, diarrea, eruzione cutanea, piressia e contusioni riportate molto comunemente ( $\geq 1/10$ ) nei soggetti pediatrici e porpora e orticaria sono state riportate comunemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nei soggetti pediatrici.

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

### *Sanguinamenti*

In tutto il programma clinico sulla ITP negli adulti, 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 negli adulti, 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)).

Nello studio pediatrico di fase 3, il numero medio (DS) di diversi episodi di sanguinamento (vedere paragrafo 5.1) è stato di 1,9 (4,2) per il braccio romiplostim e 4,0 (6,9) per il braccio placebo.

### *Trombocitosi*

In base ad un'analisi di tutti i pazienti con ITP 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.

Trombocitosi in pazienti pediatriche si è manifestata non comunemente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), con un'incidenza di 1 (0,4%). L'incidenza è stata 1 (0,4%) sia per trombocitosi di grado  $\geq 3$  che trombocitosi grave.

#### *Trombocitopenia dopo interruzione del trattamento*

In base ad un'analisi di tutti i pazienti con ITP 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).

#### *Progressione di esistenti Sindromi Mielodisplatiche (SMD)*

In uno studio clinico randomizzato controllato verso placebo in soggetti adulti con SMD, il trattamento con romiplostim è stato prematuramente interrotto a causa di un aumento numerico dei casi di progressione di malattia da SMD a LMA e di un aumento transitorio della conta dei blasti nei pazienti trattati con romiplostim rispetto al placebo. Dei casi osservati di progressione di malattia da SMD a LMA, i pazienti con SMD classificata RAEB-1 al basale avevano una più alta probabilità di progredire a LMA (vedere paragrafo 4.4). La sopravvivenza globale è stata simile al placebo.

#### *Aumento della reticolina nel midollo osseo*

Negli studi clinici negli adulti, 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).

In uno studio clinico pediatrico (vedere paragrafo 5.1), dei soggetti con biopsia midollare valutabile, 5 su 27 soggetti (18,5%) hanno sviluppato un aumento della reticolina 1 anno dopo l'esposizione a romiplostim (coorte 1) e 17 su 36 soggetti (47,2%) hanno sviluppato un aumento della reticolina 2 anni dopo l'esposizione a romiplostim (coorte 2). Tuttavia, nessun soggetto ha mostrato anomalie del midollo osseo che sono state valutate discordanti con una diagnosi di ITP al basale o durante il trattamento.

#### *Immunogenicità*

Negli studi clinici in pazienti adulti con ITP sono stati esaminati gli anticorpi anti-romiplostim e anti-TPO. Mentre il 5,7% (60/1.046) e il 3,2% (33/1.046) dei soggetti sono risultati positivi allo sviluppo di anticorpi capaci di legarsi a romiplostim ed alla TPO rispettivamente, soltanto 4 soggetti sono risultati positivi ad anticorpi neutralizzanti romiplostim, ma questi anticorpi non hanno mostrato reazioni crociate con la TPO endogena. Dei 4 soggetti, 2 soggetti sono risultati negativi agli anticorpi neutralizzanti romiplostim all'ultimo punto di rilevazione temporale del soggetto (positivi transitori) e 2 soggetti sono rimasti positivi all'ultimo punto di rilevazione temporale del soggetto (anticorpi persistenti). L'incidenza degli anticorpi pre-esistenti contro romiplostim e la TPO era rispettivamente del 3,3% (35/1.046) e del 3,0% (31/1.046).

Negli studi pediatriche, in qualsiasi momento l'incidenza degli anticorpi capaci di legarsi a romiplostim è stata del 9,6% (27/282). Dei 27 soggetti, 2 soggetti avevano anticorpi pre-esistenti non neutralizzanti romiplostim al basale. Inoltre, il 2,8% (8/282) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti romiplostim. Un totale di 3,9% (11/282) soggetti aveva anticorpi capaci di legarsi alla TPO in qualsiasi momento durante il trattamento con romiplostim. Di questi 11 soggetti, 2 soggetti avevano anticorpi pre-esistenti non neutralizzanti la TPO. Un soggetto (0,35%) presentava al post-basale un risultato debolmente positivo per gli anticorpi neutralizzanti la TPO durante lo studio (coerentemente negativo per anticorpi anti-romiplostim) con un risultato negativo al basale. Il soggetto mostrava una risposta anticorpale transitoria per gli anticorpi neutralizzanti la TPO, con un risultato negativo all'ultimo punto di rilevazione temporale del soggetto nel periodo dello studio.

In uno studio da registro post-commercializzazione, sono stati inclusi 19 pazienti pediatrici confermati. L'incidenza post-trattamento degli anticorpi leganti è stata del 16% (3/19) per romiplostim, di cui il 5,3% (1/19) è risultato positivo per anticorpi neutralizzanti romiplostim. Non sono stati rilevati anticorpi contro la TPO. Un totale di 184 pazienti adulti confermati è stato incluso in questo studio; per questi pazienti, l'incidenza post-trattamento degli anticorpi leganti è stata del 3,8% (7/184) per romiplostim, di cui 0,5% (1/184) è risultato positivo per anticorpi neutralizzanti romiplostim. Un totale di 2,2% (4/184) dei pazienti adulti ha sviluppato anticorpi leganti e non neutralizzanti contro la TPO.

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.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati osservati effetti avversi nei ratti trattati con una dose singola di 1.000 mcg/kg o nelle scimmie dopo somministrazione ripetuta di romiplostim alla dose di 500 mcg/kg (rispettivamente 100 e 50 volte la dose clinica massima di 10 mcg/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 paragrafi 4.2 e 4.4).

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri sistemi emostatici Codice ATC: B02BX04

#### Meccanismo d'azione

Romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (peptibody) che agisce come segnale ed attiva la via trascrizionale intracellulare attraverso il recettore per la 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.

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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di 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 mcg/kg di

romiplostim in pazienti con ITP, 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 ITP che hanno ricevuto 6 dosi settimanali di 1 o 3 mcg/kg di romiplostim sono risultate nel range di  $50-450 \times 10^9/L$  per la maggior parte dei pazienti. Dei 271 pazienti che hanno ricevuto romiplostim negli studi clinici sulla ITP, 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 di romiplostim sono state valutate in due studi controllati verso placebo, in doppio cieco, in pazienti adulti con ITP che avevano completato almeno un trattamento prima di iniziare lo studio e che erano rappresentativi dell'intero spettro di tale casistica con ITP.

Lo studio S1 (20030212) ha valutato pazienti non splenectomizzati che avevano avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti a terapie precedenti. La diagnosi di ITP era stata posta a una mediana di 2,1 anni (range da 0,1 a 31,6) prima dell'ingresso nello studio. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 trattamenti (range da 1 a 7) per la ITP 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  $19 \times 10^9/L$ .

Lo studio S2 (20030105) ha valutato pazienti splenectomizzati che continuavano a presentare trombocitopenia. In questi pazienti la diagnosi di ITP era stata posta a una mediana di 8 anni (range da 0,6 a 44,8) al momento dell'ingresso nello studio. Oltre alla splenectomia, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 6 trattamenti (range da 3 a 10) per la ITP 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  $14 \times 10^9/L$  all'inizio dello studio.

Entrambi gli studi avevano un disegno simile. I pazienti ( $\geq 18$  anni) sono stati randomizzati in blocchi con rapporto 2:1 e sono stati trattati con una dose iniziale di 1 mcg/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  $200 \times 10^9/L$ . In entrambi gli studi l'efficacia è stata determinata sulla base della percentuale dei pazienti che hanno raggiunto una risposta piastrinica duratura. La dose settimanale mediana è stata di 3 mcg/kg nei pazienti splenectomizzati e di 2 mcg/kg in quelli non splenectomizzati.

In entrambi gli studi, la percentuale dei 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  $\geq 50 \times 10^9/L$  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	
<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 volte 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  $\pm 1$  mcg/kg nel corso delle ultime 8 settimane di trattamento.

#### *Risultati degli studi su pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi e ITP persistente*

Lo studio S3 (20080435) è uno studio a braccio singolo, in aperto su pazienti adulti con risposta insufficiente (conta piastrinica  $\leq 30 \times 10^9/L$ ) alla terapia di prima linea. Lo studio ha arruolato 75 pazienti con età mediana pari a 39 anni (range da 19 a 85) e il 59% era di sesso femminile.

Il tempo mediano dalla diagnosi di ITP all'arruolamento nello studio è stato 2,2 mesi (range da 0,1 a 6,6). Il 60% (n = 45) dei pazienti presentava durata della ITP < 3 mesi e il 40% (n = 30) durata della ITP  $\geq 3$  mesi. La conta piastrinica mediana allo screening era  $20 \times 10^9/L$ . I trattamenti precedenti per la ITP includevano corticosteroidi, immunoglobuline e immunoglobuline anti-D. Ai pazienti che ricevevano già terapie per la ITP a un regime di dosaggio costante era consentito continuare a ricevere questi trattamenti durante gli studi. Le terapie di salvataggio (ad es. corticosteroidi, IVIG, trasfusioni di piastrine, immunoglobuline anti-D, dapsone, danazolo e azatioprina) erano consentite.

I pazienti hanno ricevuto singole iniezioni s.c. di romiplostim settimanalmente per un periodo di trattamento di 12 mesi, con aggiustamenti individuali della dose per mantenere le conte piastriniche tra  $50 \times 10^9/L$  e  $200 \times 10^9/L$ . Durante lo studio la dose settimanale mediana di romiplostim è stata 3 mcg/kg (25°-75° percentile: 2-4 mcg/kg).

Dei 75 pazienti arruolati nello studio 20080435, 70 (93%) presentavano una risposta piastrinica con una conta  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante il periodo di trattamento di 12 mesi. Il numero medio di mesi con risposta piastrinica durante il periodo di trattamento di 12 mesi è stato 9,2 (IC al 95%: 8,3-10,1) mesi; la mediana è stata 11 (IC al 95%: 10-11) mesi. La stima di Kaplan Meier del tempo mediano alla prima risposta piastrinica è stata 2,1 settimane (IC al 95%: 1,1-3,0). Ventiquattro (32%) pazienti hanno mantenuto una remissione senza trattamento definita dal mantenimento di ciascuna conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  per almeno 6 mesi in assenza di romiplostim e qualsiasi terapia per la ITP (concomitante o di salvataggio); il tempo mediano all'inizio del mantenimento di ciascuna conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  per almeno 6 mesi è stato 27 settimane (range da 6 a 57).

In un'analisi integrata di efficacia, tra quei pazienti dei 9 studi sulla ITP (compreso lo studio S3) sono stati inclusi 277 pazienti adulti con ITP di durata  $\leq 12$  mesi e che avevano ricevuto almeno una dose di romiplostim. Dei 277 pazienti trattati con romiplostim, 140 pazienti avevano una ITP di nuova diagnosi (durata della ITP < 3 mesi) e 137 pazienti presentavano ITP persistente (durata della ITP da  $\geq 3$  mesi a  $\leq 12$  mesi). La percentuale dei pazienti che raggiungeva una risposta piastrinica duratura, definita come almeno 6 conte piastriniche settimanali  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante le settimane dalla 18 alla 25 del trattamento è stata del 50% (IC al 95%: da 41,4% a 58,6%) per i 140 pazienti con diagnosi recente di ITP e del 55% (IC al 95%: da 46,7% a 64,0%) per i 137 pazienti con ITP persistente. Il tempo percentuale mediano (Q1 - Q3) con una risposta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  è stato 100,0% (70,3% - 100,0%) per i pazienti con ITP di nuova diagnosi e 93,5% (72,2% - 100,0%) per i pazienti con ITP persistente, rispettivamente. Inoltre, la percentuale dei pazienti che ha richiesto terapie di salvataggio è stata del 47,4% per i pazienti con ITP di nuova diagnosi e 44,9% per i pazienti con ITP persistente.

#### *Risultati degli studi rispetto allo standard of care (SOC) in pazienti non splenectomizzati*

Lo studio S4 (20060131) è uno studio in aperto randomizzato di 52 settimane in soggetti adulti che ricevevano romiplostim o il trattamento *standard of care* (SOC). La diagnosi di ITP era stata posta a una mediana di 2 anni (range da 0,01 a 44,2) al momento dell'ingresso nello studio. Lo studio ha valutato pazienti non splenectomizzati con ITP e conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$ . Romiplostim è stato somministrato a 157 soggetti mediante iniezione sottocutanea (s.c.) una volta alla settimana con una dose iniziale di 3 mcg/kg e aggiustata durante lo studio entro un range di 1-10 mcg/kg, al fine di

mantenere la conta piastrinica tra 50 e 200 x 10<sup>9</sup>/L; 77 soggetti hanno ricevuto il trattamento SOC secondo la pratica istituzionale standard o le linee guida terapeutiche.

Nella popolazione globale il tasso di splenectomia era 8,9% (14 su 157 soggetti) nel gruppo romiplostim rispetto al 36,4% (28 su 77 soggetti) nel gruppo SOC, con un odds ratio (romiplostim verso SOC) di 0,17 (IC al 95%: 0,08-0,35).

L'incidenza globale di fallimento del trattamento era 11,5% (18 su 157 soggetti) nel gruppo romiplostim rispetto a 29,9% (23 su 77 soggetti) nel gruppo SOC, con un odds ratio (romiplostim verso SOC) di 0,31% (IC al 95%: 0,15-0,61).

Dei 157 soggetti randomizzati nel gruppo romiplostim, tre soggetti non hanno ricevuto romiplostim. Tra i 154 soggetti che hanno ricevuto romiplostim l'esposizione totale mediana era 52,0 settimane, con un range da 2 a 53 settimane. La dose settimanale più frequentemente utilizzata era tra 3-5 mcg/kg (25°-75° percentile rispettivamente; mediana 3 mcg/kg).

Dei 77 soggetti randomizzati nel gruppo SOC, due soggetti non hanno ricevuto alcun trattamento SOC. Tra i 75 soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di SOC, l'esposizione totale mediana al trattamento SOC era di 51 settimane, con un range da 0,4 a 52 settimane.

#### *Riduzione delle terapie mediche concomitanti consentite per la ITP*

Negli adulti, sia negli studi controllati verso placebo sia negli studi in doppio cieco, i pazienti già in trattamento per la ITP 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 ITP (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 ITP 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 ITP entro la fine dello studio, rispetto al 50% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sanguinamenti*

In tutto il programma clinico sulla ITP negli adulti, 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 romiplostim e i pazienti trattati con placebo.

Nei due studi controllati verso placebo negli adulti, 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)).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi per bambini di età  $< 1$  anno.

La sicurezza e l'efficacia di romiplostim è stata valutata in due studi a doppio cieco controllati verso placebo. Lo studio S5 (20080279) è uno studio di fase 3 di 24 settimane di trattamento con romiplostim e lo studio S6 (20060195) è uno studio di fase 1/2 di 12 settimane di trattamento con

romiplostim (fino a 16 settimane per pazienti *responders* eleggibili che entrano in un periodo di valutazione farmacocinetica di 4 settimane)

Entrambi gli studi hanno arruolato soggetti pediatrici ( $\geq 1$  anno a  $< 18$  anni) con trombocitopenia (in entrambi gli studi, definita da una media di 2 conte piastriniche  $\leq 30 \times 10^9/L$  con nessuna conta  $> 35 \times 10^9/L$ ) con ITP, indipendentemente dallo status di splenectomia.

Nello studio S5, 62 soggetti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere romiplostim ( $n = 42$ ) o placebo ( $n = 20$ ) e stratificati in 1 di 3 coorti di età. La dose iniziale di romiplostim è stata di 1 mcg/kg e le dosi sono state aggiustate per mantenere le conte piastriniche (50 a  $200 \times 10^9/L$ ). La dose settimanale più frequentemente utilizzata è stata 3-10 mcg/kg e la dose massima consentita nello studio è stata di 10 mcg/kg. I pazienti hanno ricevuto singole iniezioni settimanali per via sottocutanea per 24 settimane. Di questi 62 soggetti, 48 soggetti avevano ITP  $> 12$  mesi di durata (32 soggetti hanno ricevuto romiplostim e 16 soggetti hanno ricevuto placebo).

L'obiettivo primario è stata l'incidenza di risposta duratura, definita come il raggiungimento di almeno 6 conte piastriniche settimanali  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante le settimane dalla 18 alla 25 del trattamento. Nel complesso, una percentuale significativamente maggiore di soggetti nel braccio romiplostim ha raggiunto l'obiettivo primario rispetto ai soggetti nel braccio placebo ( $p = 0,0018$ ). Un totale di 22 soggetti (52%) ha avuto una risposta piastrinica duratura nel braccio romiplostim rispetto a 2 soggetti (10%) nel braccio placebo:  $\geq 1$  a  $< 6$  anni 38% verso 25%;  $\geq 6$  a  $< 12$  anni 56% verso 11%;  $\geq 12$  a  $< 18$  anni 56% verso 0%.

Nel sottogruppo di soggetti con ITP  $> 12$  mesi di durata, l'incidenza di risposta duratura è stata anche significativamente maggiore nel braccio romiplostim rispetto al braccio placebo ( $p = 0,0022$ ). Un totale di 17 soggetti (53,1%) ha avuto una risposta piastrinica duratura nel braccio romiplostim rispetto a 1 soggetto (6,3%) nel braccio placebo:  $\geq 1$  a  $< 6$  anni 28,6% verso 25%;  $\geq 6$  a  $< 12$  anni 63,6% verso 0%;  $\geq 12$  a  $< 18$  anni 57,1% verso 0%.

L'episodio di sanguinamento composito è stato definito come eventi di sanguinamenti clinicamente significativi o l'uso di terapie di salvataggio per prevenire un evento di sanguinamento clinicamente significativo durante le settimane dalla 2 alla 25 del periodo di trattamento. Un evento di sanguinamento clinicamente significativo è stato definito come sanguinamento di grado  $\geq 2$  secondo il criterio di terminologia comune per gli eventi avversi (CTCAE) versione 3.0. Il numero medio di episodi di sanguinamento composito è stato pari a 1,9 (4,2) per il braccio romiplostim e 4,0 (6,9) per il braccio placebo con un numero mediano (Q1 - Q3) di eventi di sanguinamento di 0,0 (0,2) per il braccio romiplostim e 0,5 (0, 4,5) nel braccio del placebo. Nel sottogruppo di soggetti con ITP  $> 12$  mesi di durata, il numero medio di episodi di sanguinamento composito è stato di 2,1 (4,7) per il braccio romiplostim e 4,2 (7,5) per il braccio placebo con un numero mediano (Q1 - Q3) di eventi di sanguinamento di 0,0 (0, 2) per il braccio romiplostim e 0,0 (0, 4) nel braccio placebo. Poiché i test statistici per l'incidenza dell'uso di terapie di salvataggio non sono stati significativi, non è stato fatto alcun test statistico per l'obiettivo relativo al numero di episodi di sanguinamento composito.

Nello studio S6, 22 soggetti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1 per ricevere romiplostim ( $n = 17$ ) o placebo ( $n = 5$ ). Le dosi sono state aumentate in incrementi di 2 mcg/kg ogni 2 settimane e il numero di piastrine target è stato di  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Il trattamento con romiplostim ha determinato una maggiore incidenza statisticamente significativa della risposta piastrinica rispetto al placebo ( $p = 0,0008$ ). Di questi 22 soggetti, 17 soggetti avevano una ITP  $> 12$  mesi di durata (14 soggetti hanno ricevuto romiplostim e 3 soggetti hanno ricevuto placebo). Il trattamento con romiplostim ha determinato una maggiore risposta piastrinica statisticamente significativa rispetto al placebo ( $p = 0,0147$ ).

I soggetti pediatrici che avevano completato uno studio precedente di romiplostim (incluso lo studio S5) sono stati ammessi per l'arruolamento allo studio S7 (20090340), uno studio di estensione in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia del dosaggio a lungo termine di romiplostim nei soggetti pediatrici trombocitopenici con ITP.

In questo studio sono stati arruolati 66 soggetti, tra cui 54 soggetti (82%) che avevano completato lo studio S5. Di questi, 65 soggetti (98,5%) hanno ricevuto almeno una dose di romiplostim. La durata mediana del trattamento (Q1 - Q3) è stata di 135,0 settimane (95,0 settimane - 184,0 settimane). La dose mediana settimanale (Q1 - Q3) è stata di 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg - 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1 - Q3) della dose più frequente ricevuta da soggetti durante il periodo di trattamento è stata di 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg - 10,0 mcg/kg). Dei 66 soggetti arruolati nello studio, 63 soggetti avevano una ITP > 12 mesi di durata. Tutti i 63 soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di romiplostim. La durata mediana del trattamento (Q1 - Q3) è stata di 138,0 settimane (91,1 settimane - 186,0 settimane). La dose mediana settimanale (Q1 - Q3) è stata di 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg - 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1 - Q3) della dose più frequente ricevuta dai soggetti durante il periodo di trattamento è stata di 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg - 10,0 mcg/kg).

In tutto lo studio, l'incidenza globale della risposta piastrinica (1 o più conte piastriniche  $\geq 50 \times 10^9/L$  in assenza di terapia di salvataggio) è stata 93,8% (n = 61) ed è stata simile in tutti i gruppi di età. In tutti i soggetti, il numero mediano (Q1 - Q3) di mesi con risposta piastrinica è stato di 30,0 mesi (13,0 mesi - 43,0 mesi) e il tempo mediano (Q1 - Q3) nello studio è stato 34,0 mesi (24,0 mesi - 46,0 mesi). In tutti i soggetti, la percentuale mediana (Q1 - Q3) dei mesi con risposta piastrinica è stata 93,33% (67,57% - 100,00%) ed è stata simile in tutti i gruppi di età.

Nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata, l'incidenza globale di risposta piastrinica è stata 93,7% (n = 59) ed è stata simile in tutti i gruppi di età. In tutti i soggetti, il numero mediano di mesi (Q1 - Q3) con risposta piastrinica è stato 30,0 mesi (13,0 mesi - 43,0 mesi) e il tempo mediano (Q1 - Q3) nello studio è stato 35,0 mesi (23,0 mesi - 47,0 mesi). In tutti i soggetti, la percentuale mediana (Q1 - Q3) dei mesi con risposta piastrinica è stata 93,33% (67,57% - 100,00%) ed è stata simile in tutti i gruppi di età.

Un totale di 31 soggetti (47,7%) ha utilizzato una terapia concomitante per la ITP durante lo studio, tra cui 23 soggetti (35,4%) che hanno utilizzato terapie di salvataggio e 5 soggetti (7,7%) che hanno utilizzato farmaci concomitanti per la ITP al basale. La prevalenza dell'uso di farmaci concomitanti per la ITP ha mostrato una tendenza verso una riduzione nel corso dello studio: dal 30,8% (settimane dalla 1 alla 12) a < 20,0% (settimane dalla 13 alla 240), poi 0% dalla settimana 240 alla fine dello studio.

Nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata, 29 soggetti (46,0%) hanno utilizzato la terapia concomitante per la ITP durante lo studio, tra cui 21 soggetti (33,3%) che hanno utilizzato terapie di salvataggio e 5 soggetti (7,9%) che hanno utilizzato farmaci concomitanti per la ITP al basale. La prevalenza del trattamento con farmaci concomitanti per la ITP ha mostrato una tendenza verso una riduzione nel corso dello studio: dal 31,7% (settimane dalla 1 alla 12) a < 20,0% (settimane dalla 13 alla 240), e quindi 0% dalla settimana 240 alla fine dello studio.

La prevalenza dell'uso di terapie di salvataggio ha mostrato una tendenza verso una riduzione nel corso dello studio: dal 24,6% (settimane dalla 1 alla 12) a < 13,0% (settimane dalla 13 alla 216), quindi 0% dopo la settimana 216 fino alla fine dello studio. Una simile riduzione della prevalenza delle terapie di salvataggio nel corso dello studio è stata osservata nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata: dal 25,4% (settimane dalla 1 alla 12) a  $\leq 13,1\%$  (settimane dalla 13 alla 216) quindi 0% dopo la settimana 216 fino alla fine dello studio.

Lo studio S8 (20101221) è uno studio di fase 3, a lungo termine, a braccio singolo, in aperto, multicentrico condotto su 203 pazienti pediatriche con diagnosi di ITP di almeno 6 mesi e che avevano ricevuto almeno 1 precedente terapia per la ITP (escluso romiplostim) o erano idonei per altre terapie per la ITP. Romiplostim era somministrato settimanalmente mediante iniezione sottocutanea a partire da una dose di 1 mcg/kg con incrementi settimanali fino a una dose massima di 10 mcg/kg al fine di raggiungere una conta piastrinica target compresa tra  $50 \times 10^9/L$  e  $200 \times 10^9/L$ . L'età mediana dei pazienti era 10 anni (range da 1 a 17 anni) e la durata mediana del trattamento era 155,9 (range da 8,0 a 163,0) settimane.

La percentuale media (DS) e mediana del tempo con una risposta piastrinica (conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento con romiplostim senza terapie di salvataggio nelle ultime 4 settimane sono state 50,57% (37,01) e 50,0%, rispettivamente. Complessivamente, 60 (29,6%) soggetti avevano ricevuto terapie di salvataggio. Le terapie di salvataggio (ad es. corticosteroidi, trasfusioni di piastrine, IVIG, azatioprina, immunoglobuline anti-D e danazolo) erano consentite.

Lo studio S8 ha valutato anche il midollo osseo per formazione di reticolina e di collagene come anche per anomalie nei pazienti pediatrici con ITP che ricevevano il trattamento con romiplostim. La classificazione di Bauermeister modificata è stata utilizzata per le valutazioni di reticolina e collagene, mentre la citogenetica e l'ibridazione fluorescente *in situ* (FISH) sono state utilizzate per individuare le anomalie del midollo osseo. In base alla coorte a cui sono stati assegnati al momento dell'arruolamento nello studio, i pazienti sono stati valutati per reticolina e collagene nel midollo osseo all'anno 1 (coorte 1) o all'anno 2 (coorte 2) rispetto al midollo osseo basale all'inizio dello studio. Su un totale di 79 pazienti arruolati nelle 2 coorti, 27 su 30 (90%) pazienti nella coorte 1 e 36 su 49 (73,5%) pazienti nella coorte 2 presentavano biopsie midollari eseguite durante lo studio valutabili. È stato segnalato un aumento della formazione di fibre di reticolina per il 18,5% (5 su 27) dei pazienti nella coorte 1 e il 47,2% (17 su 36) dei pazienti nella coorte 2. Nessun paziente nelle due coorti ha sviluppato fibrosi di collagene o un'anomalia del midollo osseo che fosse discordante con la diagnosi di base di ITP.

## 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 mcg/kg, sono stati raggiunti livelli sierici massimi di romiplostim in pazienti con ITP 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 a 48,2 mL/kg per dosi endovenose rispettivamente di 0,3, 1,0 e 10 mcg/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 ITP 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 ITP, dopo 6 dosi settimanali di romiplostim (3 mcg/kg) l'analisi delle concentrazioni sieriche non ha messo in luce alcun accumulo.

### Popolazioni particolari

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.

### Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici di romiplostim sono stati raccolti da due studi su 21 soggetti pediatrici con ITP. Nello studio S6 (20060195), sono state disponibili valutazioni delle concentrazioni di romiplostim per 17 soggetti a dosi che andavano da 1 a 10 mcg/kg. Nello studio S7 (20090340), sono state disponibili valutazioni delle concentrazioni intensive di romiplostim per 4 soggetti (2 a 7 mcg/kg e 2 a 9 mcg/kg). Le concentrazioni sieriche di romiplostim in pazienti pediatrici con ITP sono state all'interno del range osservato in soggetti adulti con ITP che hanno ricevuto lo stesso range di dosaggio di romiplostim. Analogamente agli adulti con ITP, i dati di farmacocinetica di romiplostim sono altamente variabili nei soggetti pediatrici con ITP e non sono affidabili e predittivi. Tuttavia, i dati non sono sufficienti per trarre conclusioni significative relative all'impatto della dose e dell'età sulla farmacocinetica del romiplostim.

### **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 volta alla settimana. Inoltre, negli studi clinici 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 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**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

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

Dal punto di vista microbiologico il medicinale 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.

Dopo diluizione: È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica per 4 ore a 25°C quando il prodotto diluito è stato tenuto in una siringa usa e getta, o 4 ore in un frigorifero (2°C - 8°C) quando il prodotto diluito è stato tenuto nel flaconcino originale.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione d'uso prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 4 ore a 25°C in siringhe usa e getta, oppure 4 ore in un frigorifero (2°C - 8°C) nei flaconcini originali, protetti 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.

Può essere rimosso dal frigorifero per un periodo di 30 giorni a temperatura ambiente (fino a 25°C) quando conservato nella confezione originale.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e diluizione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino monodose (vetro trasparente di tipo 1) con tappo (gomma clorobutilica), sigillo (alluminio) e capsula di chiusura (polipropilene). La capsula del flaconcino da 125 mcg è beige, la capsula del flaconcino da 250 mcg è rossa e la capsula del flaconcino da 500 mcg è blu.

Astuccio di cartone contenente 1 o 4 flaconcini di romiplostim.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricostituzione

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

#### Nplate 125 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

Nplate 125 microgrammi, polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito con 0,44 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, portando ad un volume estraibile di 0,25 mL. In ogni flaconcino è inclusa una quantità aggiuntiva al fine di assicurare la disponibilità di 125 mcg di romiplostim (vedere il contenuto del flaconcino nella tabella sottostante).

#### Nplate 250 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

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 mcg di romiplostim (vedere il contenuto del flaconcino nella tabella sottostante).

#### Nplate 500 microgrammi polvere per soluzione iniettabile

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 mcg di romiplostim (vedere il contenuto del flaconcino nella tabella sottostante).

Contenuto del flaconcino:

Nplate flaconcino monouso	Contenuto totale di romiplostim nel flaconcino		Volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili		Prodotto estraibile e volume	Concentrazione finale
125 mcg	230 mcg	+	0,44 mL	=	125 mcg in 0,25 mL	500 mcg/mL
250 mcg	375 mcg	+	0,72 mL	=	250 mcg in 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1,20 mL	=	500 mcg in 1,00 mL	500 mcg/mL

Per la ricostituzione del medicinale deve essere utilizzata solo acqua sterile per preparazioni iniettabili. Per la ricostituzione del 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 dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.



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

Diluizione (necessaria quando la dose individuale per paziente è inferiore a 23 mcg)

La ricostituzione iniziale di romiplostim con i volumi indicati di acqua sterile per preparazioni iniettabili determina una concentrazione di 500 mcg/mL in tutti i formati di flaconcini. Se la dose individuale per paziente calcolata è inferiore a 23 mcg (vedere paragrafo 4.2), è necessario un ulteriore passaggio di diluizione a 125 mcg/mL con **soluzione iniettabile sterile, priva di conservanti di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)** (vedere la tabella sottostante) per assicurare un volume appropriato.

Linee guida per la diluizione:

Nplate flaconcino monouso	Aggiungere questo volume di soluzione iniettabile sterile, priva di conservanti di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al <b>flaconcino ricostituito</b>	Concentrazione dopo diluizione
125 mcg	1,38 mL	125 mcg/mL
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3,75 mL	125 mcg/mL

Per la diluizione si deve usare solamente soluzione iniettabile sterile, priva di conservanti di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Destrosio (5%) in acqua o acqua sterile per preparazioni iniettabili non deve essere utilizzato per la diluizione. Non sono stati testati altri diluenti.

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 4 Febbraio 2009  
Data del rinnovo più recente: 20 Dicembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nplate 250 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Nplate 500 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nplate 250 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

### Nplate 500 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 500 mcg di romiplostim. Dopo ricostituzione, un volume estraibile di 1 mL di soluzione contiene 500 mcg di romiplostim (500 mcg/mL). In ogni flaconcino è incluso un volume aggiuntivo per assicurare che siano disponibili 500 mcg 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 e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

La polvere è bianca.

Il solvente è un liquido chiaro incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nplate è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti adulti che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### 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 mcg/kg, in base all'effettivo peso corporeo.

### Calcolo della dose

Dose iniziale o successiva (1 volta alla settimana):	Peso* in kg x Dose in mcg/kg = dose individuale per paziente in mcg
Volume da somministrare:	Dose in mcg x $\frac{1 \text{ mL}}{500 \text{ mcg}}$ = Quantità da iniettare in mL
Esempio:	Paziente di 75 kg inizia con 1 mcg/kg di romiplostim. Dose individuale per paziente = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ mcg/kg} = 75 \text{ mcg}$ La corrispondente quantità di Nplate soluzione da iniettare = $75 \text{ mcg} \times \frac{1 \text{ mL}}{500 \text{ mcg}} = 0,15 \text{ mL}$

\*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 mcg/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 mcg/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 al raggiungimento di 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 deve essere superata una dose settimanale massima di 10 mcg/kg.

Aggiustare la dose come segue:

Conta piastrinica (x 10 <sup>9</sup> /L)	Azione
< 50	Aumentare la dose unica settimanale di 1 mcg/kg
> 150 per due settimane consecutive	Ridurre la dose unica settimanale di 1 mcg/kg
> 250	Non somministrare, continuare a valutare la conta piastrinica ogni settimana. Dopo che la conta piastrinica è scesa a < 150 x 10 <sup>9</sup> /L, riprendere la somministrazione con una dose unica settimanale ridotta di 1 mcg/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 riduzione della dose o dopo 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 a romiplostim, impiegato nel range posologico raccomandato, deve essere avviata una ricerca dei fattori causali (vedere paragrafo 4.4, perdita di risposta a romiplostim).

### Interruzione del trattamento

La somministrazione di romiplostim deve essere interrotta se il valore piastrinico non aumenta a un livello sufficiente ad evitare sanguinamenti clinicamente importanti dopo quattro settimane di terapia con romiplostim alla più elevata dose settimanale di 10 mcg/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 e nei pazienti non-splenectomizzati questo deve includere la valutazione relativa alla splenectomia. Se il trattamento viene interrotto, la ricomparsa della trombocitopenia è probabile (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)*

Non sono state rilevate differenze di sicurezza o efficacia tra pazienti  $< 65$  anni di età e quelli  $\geq 65$  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*

La sicurezza e l'efficacia di romiplostim 250/500 mcg polvere e solvente per soluzione iniettabile, utilizzato anche per auto-somministrazione nei pazienti adulti eleggibili, non sono state stabilite nei pazienti al di sotto dei 18 anni di età. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

L'auto-somministrazione di romiplostim non è ammessa per pazienti pediatrici. Non ci sono dati disponibili.

Altre forme farmaceutiche/dosaggi possono essere più appropriate per questa popolazione.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

#### *Pazienti con insufficienza renale*

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

#### Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Dopo ricostituzione della polvere, Nplate soluzione iniettabile è somministrato per via sottocutanea. Il volume da iniettare può essere molto piccolo. Si deve prestare attenzione, durante la preparazione di Nplate, al calcolo della dose e alla ricostituzione con il corretto volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Particolare attenzione deve essere posta nell'assicurarsi che venga prelevato dal flaconcino l'appropriato volume di Nplate necessario alla somministrazione sottocutanea - deve essere utilizzata una siringa graduata a 0,01 mL.

I pazienti con una conta piastrinica stabile  $\geq 50 \times 10^9/L$  per almeno 4 settimane senza aggiustamenti di dose possono, a discrezione di un medico supervisore, auto-somministrarsi Nplate soluzione iniettabile. I pazienti eleggibili all'auto-somministrazione di Nplate devono essere istruiti su queste procedure.

Dopo le prime 4 settimane di auto-somministrazione, il paziente deve essere di nuovo seguito mentre sta ricostituendo e somministrando Nplate. Solo i pazienti che dimostrano la capacità di ricostituire e auto-somministrarsi Nplate sono autorizzati a continuare a farlo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, oppure alle proteine derivate da *E. coli*.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### 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 sanguinamento 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 verifichino sanguinamenti. In caso di interruzione del trattamento con romiplostim si raccomanda di riprendere il trattamento della ITP 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, si deve effettuare un esame obiettivo completo ed eventualmente si deve 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 un'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 ITP.

#### Complicanze trombotiche/tromboemboliche

Conte piastriniche superiori al range di normalità presentano un rischio di complicanze trombotiche/tromboemboliche. L'incidenza di eventi trombotici/tromboembolici osservata negli studi clinici è stata 6,0% con romiplostim e 3,6% con placebo. 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 (TEE) 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).

#### Errori terapeutici

In pazienti trattati con Nplate sono stati riportati errori terapeutici inclusi sovradosaggio e sottodosaggio; si devono seguire le linee guida sul calcolo e sugli aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Il sovradosaggio potrebbe comportare un eccessivo aumento della conta piastrinica associato a complicazioni trombotiche/tromboemboliche. Se la conta piastrinica risulta eccessivamente aumentata, interrompere Nplate e monitorare la conta piastrinica. Ricominciare il trattamento con Nplate in accordo alle raccomandazioni su dosaggio e somministrazione. Il sottodosaggio potrebbe comportare una conta piastrinica più bassa di quanto atteso e potenziali sanguinamenti. La conta piastrinica deve essere monitorata in pazienti trattati con Nplate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.9).

#### Progressione di esistenti sindromi mielodisplastiche (SMD)

Il rapporto beneficio/rischio positivo per romiplostim è stabilito solo per il trattamento della trombocitopenia associata a ITP (vedere paragrafo 4.1) e romiplostim non deve essere usato in altre condizioni cliniche associate a trombocitopenia.

La diagnosi di ITP nei soggetti adulti ed anziani deve essere confermata dalla esclusione di altre patologie che si manifestano con trombocitopenia, in particolare deve essere esclusa la diagnosi di SMD. Durante il corso della malattia e del trattamento, devono normalmente essere stati eseguiti un aspirato e biopsia midollare, in particolare nei pazienti con più di 60 anni di età, ed in quelli con sintomi sistemici o segni anormali tali come aumento delle cellule blastiche circolanti.

In studi clinici in pazienti con SMD in trattamento con romiplostim, sono stati osservati casi di aumento transitorio della conta dei blasti e casi di SMD che sono progrediti a leucemia mieloide acuta (LMA). In uno studio randomizzato, controllato verso placebo in pazienti con SMD, il trattamento con romiplostim è stato interrotto prematuramente a causa di un eccesso numerico di progressioni della malattia a LMA e ad un aumento della conta dei blasti circolanti maggiore del 10% nei pazienti in trattamento con romiplostim. Dei casi di progressione di SMD a LMA osservati, i pazienti con SMD classificata RAEB-1 al basale avevano una più alta probabilità di progredire a LMA rispetto a SMD a rischio inferiore.

Romiplostim non deve essere impiegato per il trattamento della trombocitopenia da SMD o da qualunque altra causa di trombocitopenia diversa dalla ITP, al di fuori di studi clinici.

#### 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 un'eventuale immunogenicità (vedere paragrafo 4.8) ed un aumento della reticolina nel midollo osseo (vedere sopra).

#### Effetti di 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), così come nei pazienti affetti da ITP.

Anemia e leucocitosi concomitanti (entro una finestra di 4 settimane) possono manifestarsi nei pazienti indipendentemente dallo stato di splenectomia, ma sono stati osservati più frequentemente nei pazienti che avevano avuto una precedente splenectomia. 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 medicinali usati nel trattamento della ITP in associazione con romiplostim negli studi clinici comprendevano corticosteroidi, danazolo e/o azatioprina, immunoglobulina endovenosa (IVIG) e immunoglobulina anti-D. Quando romiplostim viene associato ad altri medicinali per il trattamento della ITP, 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 ITP sono ridotti o interrotti, 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

I dati relativi all'uso di romiplostim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato che romiplostim attraversa la placenta e aumenta la conta piastrinica fetale. Perdite post-impianto e un lieve aumento della mortalità perinatale si sono verificati anche in studi animali (vedere paragrafo 5.3).

Romiplostim non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Allattamento

Non è noto se romiplostim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con romiplostim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.

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

Nplate altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Negli studi clinici alcuni soggetti hanno avvertito capogiri transitori, da lievi a moderati.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

In base ad un'analisi di tutti i pazienti adulti con ITP 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.

Le reazioni avverse più gravi che si possono verificare durante il trattamento con Nplate includono: ricomparsa della trombocitopenia e sanguinamento dopo cessazione del trattamento, aumento della reticolina nel midollo osseo, complicazioni trombotiche/tromboemboliche, errori terapeutici e progressione di SMD esistenti a LMA. Le più comuni reazioni avverse osservate comprendono reazioni di ipersensibilità (inclusi casi di eruzione cutanea, orticaria e angioedema) e mal di testa.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto respiratorio superiore Rinite***	Gastroenterite Faringite*** Congiuntivite*** Infezione auricolare*** Sinusite***/**** Bronchite****	Influenza Infezioni localizzate Nasofaringite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti, e polipi compresi)			Mieloma multiplo Mielofibrosi
Patologie del sistema emolinfopoietico		Alterazioni del midollo osseo* Trombocitopenia* Anemia	Anemia aplastica Insufficienza midollare Leucocitosi Splénomegalia Trombocitemia Incremento della conta piastrinica Anormalità della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità**	Angioedema	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza all'alcool Anoressia Diminuzione dell'appetito Disidratazione Gotta
Disturbi psichiatrici		Insomnia	Depressione Sogni anormali
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Emicrania Parestesie	Clono Disgeusia Ipoestesia Ipogeusia Neuropatia periferica Trombosi del seno trasverso

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie dell'occhio			Emorragia congiuntivale Disturbi dell'accomodazione Cecità Disturbi dell'occhio Prurito oculare Aumento della lacrimazione Papilledema Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni	Infarto del miocardio Aumento del battito cardiaco
Patologie vascolari		Vampate	Trombosi venosa profonda Ipotensione Embolismo periferico Ischemia periferica Flebite Tromboflebite superficiale Trombosi Eritromelalgia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo***	Embolia polmonare*	Tosse Rinorrea Gola secca Dispnea Congestione nasale Respirazione dolorosa
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale superiore***	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 epatobiliari			Trombosi della vena porta Aumento delle transaminasi

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Ecchimosi Eruzione cutanea	Alopecia Reazioni di fotosensibilizzazione Acne Dermatiti da contatto Pelle secca Eczema Eritema Rash esfoliativo Crescita anormale dei capelli Prurito Porpora Rash papulare Rash pruriginoso Nodulo cutaneo Odore cutaneo anomalo Orticaria
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
Patologie renali e urinarie			Presenza di proteine nelle urine
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia vaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Edema periferico Sindrome simile-influenzale Dolore Astenia Piressia Brividi Reazioni nel sito di iniezione Tumefazione periferica***	Emorragia nel sito di iniezione Dolore toracico Irritabilità Malessere Edema facciale Vampate di calore Agitazione

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Esami diagnostici			Aumento della pressione sanguigna Aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue Aumento della temperatura corporea Diminuzione di peso Aumento di peso
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusioni	

\*vedere paragrafo 4.4

\*\*Reazioni di ipersensibilità inclusi casi di eruzione cutanea, orticaria e angioedema

\*\*\* Reazioni avverse aggiuntive osservate negli studi pediatrici

\*\*\*\* Reazioni avverse aggiuntive osservate in pazienti adulti con durata della ITP fino a 12 mesi

#### Popolazione adulta con durata della ITP fino a 12 mesi

Il profilo di sicurezza di romiplostim era simile nei pazienti adulti, indipendentemente dalla durata della ITP. Specificamente, nell'analisi integrata sulla ITP con durata  $\leq 12$  mesi ( $n = 311$ ), tra quei pazienti dei 9 studi sulla ITP sono stati inclusi 277 pazienti adulti con ITP di durata  $\leq 12$  mesi e che avevano ricevuto almeno una dose di romiplostim (vedere anche paragrafo 5.1). In questa analisi integrata, le seguenti reazioni avverse (incidenza almeno del 5% e incidenza superiore almeno del 5% con Nplate rispetto al placebo o allo *standard of care*) sono state osservate in pazienti trattati con romiplostim con durata della ITP fino a 12 mesi, ma non sono state osservate in tali pazienti adulti con durata della ITP  $> 12$  mesi: bronchite, sinusite (riportate comunemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

#### Popolazione pediatrica

Negli studi pediatrici, 282 soggetti pediatrici con ITP sono stati trattati con romiplostim in 2 studi clinici controllati e 3 non controllati. La durata mediana dell'esposizione è stata di 65,4 settimane. Complessivamente, il profilo di sicurezza è stato simile a quello osservato negli adulti.

Le reazioni avverse pediatriche sono derivate da ciascun sottogruppo randomizzato per la sicurezza dei pazienti pediatrici con ITP (2 studi clinici controllati) e sottogruppo per la sicurezza dei pazienti pediatrici con ITP (2 studi clinici controllati e 3 non controllati), dove l'incidenza è stata almeno del 5% superiore nel braccio romiplostim rispetto a placebo e almeno un'incidenza del 5% nei soggetti trattati con romiplostim.

Le reazioni avverse più comuni nei pazienti pediatrici con ITP a partire da un anno di età sono state infezione del tratto respiratorio superiore, rinite, tosse, dolore orofaringeo, dolore addominale superiore, diarrea, eruzione cutanea, piressia, contusioni (riportate molto comunemente ( $\geq 1/10$ )) e faringite, congiuntivite, infezione auricolare, gastroenterite, sinusite, porpora, orticaria e tumefazione periferica (riportate comunemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

Dolore orofaringeo, dolore addominale superiore, rinite, faringite, congiuntivite, infezione auricolare, sinusite e tumefazione periferica sono state reazioni avverse aggiuntive osservate negli studi pediatrici rispetto a quelle osservate negli studi in pazienti adulti.

Alcune delle reazioni avverse osservate nei pazienti adulti sono state riportate più frequentemente in soggetti pediatrici come tosse, diarrea, eruzione cutanea, piressia e contusioni riportate molto comunemente ( $\geq 1/10$ ) nei soggetti pediatrici e porpora e orticaria sono state riportate comunemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nei soggetti pediatrici.

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

### *Sanguinamenti*

In tutto il programma clinico sulla ITP negli adulti, 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 negli adulti, 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)).

Nello studio pediatrico di fase 3, il numero medio (DS) di diversi episodi di sanguinamento (vedere paragrafo 5.1) è stato di 1,9 (4,2) per il braccio romiplostim e 4,0 (6,9) per il braccio placebo.

### *Trombocitosi*

In base ad un'analisi di tutti i pazienti con ITP 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.

Trombocitosi in pazienti pediatrici si è manifestata non comunemente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), con un'incidenza di 1 (0,4%). L'incidenza è stata 1 (0,4%) sia per trombocitosi di grado  $\geq 3$  che trombocitosi grave.

### *Trombocitopenia dopo interruzione del trattamento*

In base ad un'analisi di tutti i pazienti con ITP 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).

### *Progressione di esistenti sindromi mielodisplastiche (SMD)*

In uno studio randomizzato controllato verso placebo in soggetti con SMD, il trattamento con romiplostim è stato prematuramente interrotto a causa di un aumento numerico dei casi di progressione di malattia da SMD a LMA e di un aumento transitorio della conta dei blasti nei pazienti trattati con romiplostim rispetto al placebo. Dei casi osservati di progressione di malattia da SMD a LMA, i pazienti con SMD classificata RAEB-1 al basale avevano una più alta probabilità di progredire a LMA (vedere paragrafo 4.4). La sopravvivenza globale è stata simile al placebo.

### *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).

In uno studio clinico pediatrico (vedere paragrafo 5.1), 5 su 27 soggetti con biopsia midollare valutabile, (18,5%) hanno sviluppato un aumento della reticolina 1 anno dopo l'esposizione a romiplostim (coorte 1) e 17 su 36 soggetti (47,2%) hanno sviluppato un aumento della reticolina 2 anni dopo l'esposizione a romiplostim (coorte 2). Tuttavia, nessun soggetto ha mostrato anomalie del midollo osseo che sono state valutate discordanti con una diagnosi di ITP al basale o durante il trattamento.

### *Immunogenicità*

Negli studi clinici in pazienti adulti con ITP sono stati esaminati gli anticorpi anti-romiplostim e anti-TPO. Mentre il 5,7% (60/1.046) e il 3,2% (33/1.046) dei soggetti sono risultati positivi allo sviluppo di anticorpi capaci di legarsi a romiplostim ed alla TPO rispettivamente, soltanto 4 soggetti sono risultati positivi ad anticorpi neutralizzanti romiplostim, ma questi anticorpi non hanno mostrato reazioni crociate con la TPO endogena. Dei 4 soggetti, 2 soggetti sono risultati negativi gli anticorpi neutralizzanti romiplostim all'ultimo punto di rilevazione temporale del soggetto (positivi transitori) e 2 soggetti sono rimasti positivi all'ultimo punto di rilevazione temporale del soggetto (anticorpi persistenti). L'incidenza degli anticorpi pre-esistenti contro romiplostim e la TPO era rispettivamente del 3,3% (35/1.046) e del 3,0% (31/1.046).

Negli studi pediatrici, in qualsiasi momento l'incidenza degli anticorpi capaci di legarsi a romiplostim è stata del 9,6% (27/282). Dei 27 soggetti, 2 soggetti presentavano al basale anticorpi pre-esistenti non neutralizzanti romiplostim. Inoltre, il 2,8% (8/282) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti romiplostim. Un totale di 3,9% (11/282) soggetti aveva anticorpi capaci di legarsi alla TPO in qualsiasi momento durante il trattamento con romiplostim. Di questi 11 soggetti, 2 soggetti avevano anticorpi pre-esistenti non neutralizzanti la TPO. Un soggetto (0,35%) presentava al post-basale un risultato debolmente positivo per gli anticorpi neutralizzanti la TPO durante lo studio (coerentemente negativo per anticorpi anti-romiplostim) con un risultato negativo al basale. Il soggetto mostrava una risposta anticorpale transitoria per gli anticorpi neutralizzanti la TPO, con un risultato negativo all'ultimo punto di rilevazione temporale del soggetto nel periodo dello studio.

In uno studio da registro post-commercializzazione, sono stati inclusi 19 pazienti pediatrici confermati. L'incidenza post-trattamento degli anticorpi leganti è stata del 16% (3/19) per romiplostim, di cui il 5,3% (1/19) è risultato positivo per gli anticorpi neutralizzanti romiplostim. Non sono stati rilevati anticorpi contro la TPO. Un totale di 184 pazienti adulti confermati è stato incluso in questo studio; per questi pazienti, l'incidenza degli anticorpi leganti post-trattamento è stata del 3,8% (7/184) per romiplostim, di cui 0,5% (1/184) è risultato positivo per gli anticorpi neutralizzanti romiplostim. Un totale di 2,2% (4/184) dei pazienti adulti ha sviluppato anticorpi leganti e non neutralizzanti contro la TPO.

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.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati osservati effetti avversi nei ratti trattati con una dose singola di 1.000 mcg/kg o nelle scimmie dopo somministrazione ripetuta di romiplostim alla dose di 500 mcg/kg (rispettivamente 100 e 50 volte la dose clinica massima di 10 mcg/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 paragrafi 4.2 e 4.4).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri sistemi emostatici Codice ATC: B02BX04

#### Meccanismo d'azione

Romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (peptibody) che agisce come segnale ed attiva la via trascrizionale intracellulare attraverso il recettore per la 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.

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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di 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 mcg/kg di romiplostim in pazienti con ITP, 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 ITP che hanno ricevuto 6 dosi settimanali di 1 o 3 mcg/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 ITP, 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 ITP che avevano completato almeno un trattamento prima di iniziare lo studio e che erano rappresentativi dell'intero spettro di tale casistica con ITP.

Lo studio S1 (20030212) ha valutato pazienti non splenectomizzati che avevano avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti a terapie precedenti. La diagnosi di ITP era stata posta a una mediana di 2,1 anni (range da 0,1 a 31,6) al momento dell'ingresso nello studio. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 trattamenti (range da 1 a 7) per la ITP 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 (20030105) ha valutato pazienti splenectomizzati che continuavano a presentare trombocitopenia. In questi pazienti la diagnosi di ITP era stata posta a una mediana di 8 anni (range da 0,6 a 44,8) al momento dell'ingresso nello studio. Oltre alla splenectomia, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 6 trattamenti (range da 3 a 10) per la ITP 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  $14 \times 10^9/L$  all'inizio dello studio.

Entrambi gli studi avevano un disegno simile. I pazienti ( $\geq 18$  anni) sono stati randomizzati in blocchi con rapporto 2:1 e sono stati trattati con una dose iniziale di 1 mcg/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  $200 \times 10^9/L$ . In entrambi gli studi l'efficacia è stata determinata sulla base della percentuale dei pazienti che hanno raggiunto una risposta piastrinica duratura. La dose settimanale mediana è stata di 3 mcg/kg nei pazienti splenectomizzati e di 2 mcg/kg in quelli non splenectomizzati.

In entrambi gli studi, la percentuale dei 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  $\geq 50 \times 10^9/L$  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	
<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	



	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 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 volte 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  $\pm 1$  mcg/kg nel corso delle ultime 8 settimane di trattamento.

#### *Risultati degli studi su pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi e ITP persistente*

Lo studio S3 (20080435) è uno studio a braccio singolo, in aperto su pazienti adulti con risposta insufficiente (conta piastrinica  $\leq 30 \times 10^9/L$ ) alla terapia di prima linea. Lo studio ha arruolato 75 pazienti con età mediana pari a 39 anni (range da 19 a 85) e il 59% era di sesso femminile.

Il tempo mediano dalla diagnosi di ITP all'arruolamento nello studio è stato 2,2 mesi (range da 0,1 a 6,6). Il 60% (n = 45) dei pazienti presentava durata della ITP < 3 mesi e il 40% (n = 30) durata della ITP  $\geq 3$  mesi. La conta piastrinica mediana allo screening era  $20 \times 10^9/L$ . I trattamenti precedenti per la ITP includevano corticosteroidi, immunoglobuline e immunoglobuline anti-D. Ai pazienti che ricevevano già terapie per la ITP a un regime di dosaggio costante era consentito continuare a ricevere questi trattamenti durante gli studi. Le terapie di salvataggio (ad es. corticosteroidi, IVIG, trasfusioni di piastrine, immunoglobuline anti-D, dapsone, danazolo e azatioprina) erano consentite.

I pazienti hanno ricevuto singole iniezioni s.c. di romiplostim settimanalmente per un periodo di trattamento di 12 mesi, con aggiustamenti individuali della dose per mantenere le conte piastriniche tra  $50 \times 10^9/L$  e  $200 \times 10^9/L$ . Durante lo studio la dose settimanale mediana di romiplostim è stata 3 mcg/kg (25°-75° percentile: 2-4 mcg/kg).

Dei 75 pazienti arruolati nello studio 20080435, 70 (93%) presentavano una risposta piastrinica con una conta  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante il periodo di trattamento di 12 mesi. Il numero medio di mesi con risposta piastrinica durante il periodo di trattamento di 12 mesi è stato 9,2 (IC al 95%: 8,3-10,1) mesi; la mediana è stata 11 (IC al 95%: 10-11) mesi. La stima di Kaplan Meier del tempo mediano alla prima risposta piastrinica è stata 2,1 settimane (IC al 95%: 1,1-3,0). Ventiquattro (32%) pazienti hanno mantenuto una remissione senza trattamento definita dal mantenimento di ciascuna conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  per almeno 6 mesi in assenza di romiplostim e qualsiasi terapia per la ITP (concomitante

o di salvataggio); il tempo mediano all'inizio del mantenimento di ciascuna conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  per almeno 6 mesi è stato 27 settimane (range da 6 a 57).

In un'analisi integrata di efficacia tra quei pazienti dei 9 studi sulla ITP (compreso lo studio S3) sono stati inclusi 277 pazienti adulti con ITP di durata  $\leq 12$  mesi e che avevano ricevuto almeno una dose di romiplostim. Dei 277 pazienti trattati con romiplostim, 140 pazienti avevano una ITP di nuova diagnosi (durata della ITP  $< 3$  mesi) e 137 pazienti presentavano ITP persistente (durata della ITP da  $\geq 3$  mesi a  $\leq 12$  mesi). La percentuale dei pazienti che raggiungeva una risposta piastrinica duratura, definita come almeno 6 conte piastriniche settimanali  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante le settimane dalla 18 alla 25 del trattamento è stata del 50% (IC al 95%: da 41,4% a 58,6%) per i 140 pazienti con diagnosi recente di ITP e del 55% (IC al 95%: da 46,7% a 64,0%) per i 137 pazienti con ITP persistente. Il tempo percentuale mediano (Q1 - Q3) con una risposta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  è stato 100,0% (70,3% - 100,0%) per i pazienti con nuova diagnosi di ITP e 93,5% (72,2% - 100,0%) per i pazienti con ITP persistente, rispettivamente. Inoltre, la percentuale dei pazienti che ha richiesto terapie di salvataggio è stata del 47,4% per i pazienti con ITP di nuova diagnosi e 44,9% per i pazienti con ITP persistente.

#### *Risultati degli studi rispetto allo standard of care (SOC) in pazienti non splenectomizzati*

Lo studio S4 (20060131) è uno studio in aperto randomizzato di 52 settimane in soggetti che ricevevano romiplostim o il trattamento *standard of care* (SOC). La diagnosi di ITP era stata posta a una mediana di 2 anni (range da 0,01 a 44,2) al momento dell'ingresso nello studio. Lo studio ha valutato pazienti non splenectomizzati con ITP e conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$ . Romiplostim è stato somministrato a 157 soggetti mediante iniezione sottocutanea (s.c.) una volta alla settimana con una dose iniziale di 3 mcg/kg e aggiustata durante lo studio entro un range di 1-10 mcg/kg, al fine di mantenere la conta piastrinica tra 50 e 200  $\times 10^9/L$ ; 77 soggetti hanno ricevuto il trattamento SOC secondo la pratica istituzionale standard o le linee guida terapeutiche.

Nella popolazione globale il tasso di splenectomia era 8,9% (14 su 157 soggetti) nel gruppo romiplostim rispetto al 36,4% (28 su 77 soggetti) nel gruppo SOC, con un odds ratio (romiplostim verso SOC) di 0,17 (IC al 95%: 0,08-0,35).

L'incidenza globale di fallimento del trattamento era 11,5% (18 su 157 soggetti) nel gruppo romiplostim rispetto a 29,9% (23 su 77 soggetti) nel gruppo SOC, con un odds ratio (romiplostim verso SOC) di 0,31% (IC al 95%: 0,15-0,61).

Dei 157 soggetti randomizzati nel gruppo romiplostim, 3 soggetti non hanno ricevuto romiplostim. Tra i 154 soggetti che hanno ricevuto romiplostim l'esposizione totale mediana era 52,0 settimane, con un range da 2 a 53 settimane. La dose settimanale più frequentemente utilizzata era tra 3-5 mcg/kg (25°-75°percentile rispettivamente; mediana 3 mcg/kg).

Dei 77 soggetti randomizzati nel gruppo SOC, due soggetti non hanno ricevuto alcun trattamento SOC. Tra i 75 soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di SOC, l'esposizione totale mediana al trattamento SOC era di 51 settimane, con un range da 0,4 a 52 settimane.

#### *Riduzione delle terapie mediche concomitanti consentite per la ITP*

Sia negli studi controllati verso placebo sia negli studi in doppio cieco, i pazienti già in trattamento per la ITP 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 ITP (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 ITP 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 ITP entro la fine dello studio, rispetto al 50% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.5).

## Sanguinamenti

In tutto il programma clinico sulla ITP, 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 romiplostim 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)).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi per bambini di età  $< 1$  anno.

La sicurezza e l'efficacia di romiplostim è stata valutata in due studi a doppio cieco controllati verso placebo. Lo studio S5 (20080279) è uno studio di fase 3 di 24 settimane di trattamento con romiplostim e lo studio S6 (20060195) è uno studio di fase 1/2 di 12 settimane di trattamento con romiplostim (fino a 16 settimane per pazienti *responders* eleggibili che entrano in un periodo di valutazione farmacocinetica di 4 settimane).

Entrambi gli studi hanno arruolato soggetti pediatrici ( $\geq 1$  anno a  $< 18$  anni) con trombocitopenia (in entrambi gli studi, definita da una media di 2 conte piastriniche  $\leq 30 \times 10^9/L$  con nessuna conta  $> 35 \times 10^9/L$ ) con ITP, indipendentemente dallo status di splenectomia.

Nello studio S5, 62 soggetti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere romiplostim ( $n = 42$ ) o placebo ( $n = 20$ ) e stratificati in 1 di 3 coorti di età. La dose iniziale di romiplostim è stata di 1 mcg/kg e le dosi sono state aggiustate per mantenere le conte piastriniche ( $50$  a  $200 \times 10^9/L$ ). La dose settimanale più frequentemente utilizzata è stata 3-10 mcg/kg e la dose massima consentita nello studio è stata di 10 mcg/kg. I pazienti hanno ricevuto singole iniezioni settimanali per via sottocutanea per 24 settimane. Di questi 62 soggetti, 48 soggetti avevano ITP  $> 12$  mesi di durata (32 soggetti hanno ricevuto romiplostim e 16 soggetti hanno ricevuto placebo).

L'obiettivo primario è stata l'incidenza di risposta duratura, definita come il raggiungimento di almeno 6 conte piastriniche settimanali  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante le settimane dalla 18 alla 25 del trattamento. Nel complesso, una percentuale significativamente maggiore di soggetti nel braccio romiplostim ha raggiunto l'obiettivo primario rispetto ai soggetti nel braccio placebo ( $p = 0,0018$ ). Un totale di 22 soggetti (52%) ha avuto una risposta piastrinica duratura nel braccio romiplostim rispetto a 2 soggetti (10%) nel braccio placebo:  $\geq 1$  a  $< 6$  anni 38% verso 25%;  $\geq 6$  a  $< 12$  anni 56% verso 11%;  $\geq 12$  a  $< 18$  anni 56% verso 0%.

Nel sottogruppo di soggetti con ITP  $> 12$  mesi di durata, l'incidenza di risposta duratura è stata anche significativamente maggiore nel braccio romiplostim rispetto al braccio placebo ( $p = 0,0022$ ). Un totale di 17 soggetti (53,1%) ha avuto una risposta piastrinica duratura nel braccio romiplostim rispetto a 1 soggetto (6,3%) nel braccio placebo:  $\geq 1$  a  $< 6$  anni 28,6% verso 25%;  $\geq 6$  a  $< 12$  anni 63,6% verso 0%;  $\geq 12$  a  $< 18$  anni 57,1% verso 0%.

L'episodio di sanguinamento composito è stato definito come eventi di sanguinamenti clinicamente significativi o l'uso di terapie di salvataggio per prevenire un evento di sanguinamento clinicamente significativo durante le settimane dalla 2 alla 25 del periodo di trattamento. Un evento di sanguinamento clinicamente significativo è stato definito come sanguinamento di grado  $\geq 2$  secondo il

criterio di terminologia comune per gli eventi avversi (CTCAE) versione 3.0. Il numero medio (DS) di episodi di sanguinamento composito è stato pari a 1,9 (4,2) per il braccio romiplostim e 4,0 (6,9) per il braccio placebo con un numero mediano (Q1 - Q3) di eventi di sanguinamento di 0,0 (0 - 2) per il braccio romiplostim e 0,5 (0 - 4,5) nel braccio del placebo. Nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata, il numero medio (DS) di episodi di sanguinamento composito è stato di 2,1 (4,7) per il braccio romiplostim e 4,2 (7,5) per il braccio placebo con un numero mediano (Q1 - Q3) di eventi di sanguinamento di 0,0 (0 - 2) per il braccio romiplostim e 0,0 (0 - 4) nel braccio placebo. Poiché i test statistici per l'incidenza dell'uso di terapie di salvataggio non sono stati significativi, non è stato fatto alcun test statistico per l'obiettivo relativo al numero di episodi di sanguinamento composito.

Nello studio S6, 22 soggetti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1 per ricevere romiplostim (n = 17) o placebo (n = 5). Le dosi sono state aumentate in incrementi di 2 mcg/kg ogni 2 settimane e il numero di piastrine target è stato di  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Il trattamento con romiplostim ha determinato una maggiore incidenza statisticamente significativa della risposta piastrinica rispetto al placebo (p = 0,0008). Di questi 22 soggetti, 17 soggetti avevano una ITP > 12 mesi di durata (14 soggetti hanno ricevuto romiplostim e 3 soggetti hanno ricevuto placebo). Il trattamento con romiplostim ha determinato una maggiore risposta piastrinica statisticamente significativa rispetto al placebo (p = 0,0147).

I soggetti pediatrici che avevano completato uno studio precedente di romiplostim (incluso lo studio S5) sono stati ammessi per l'arruolamento allo studio S7 (20090340), uno studio di estensione in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia del dosaggio a lungo termine di romiplostim nei soggetti pediatrici trombocitopenici con ITP.

In questo studio sono stati arruolati 66 soggetti, tra cui 54 soggetti (82%) che avevano completato lo studio S5. Di questi, 65 soggetti (98,5%) hanno ricevuto almeno una dose di romiplostim. La durata mediana del trattamento (Q1 - Q3) è stata di 135,0 settimane (95,0 settimane - 184,0 settimane). La dose mediana settimanale (Q1 - Q3) è stata di 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg - 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1 - Q3) della dose più frequente ricevuta dai soggetti durante il periodo di trattamento è stata di 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg - 10,0 mcg/kg). Dei 66 soggetti arruolati nello studio, 63 soggetti avevano una ITP > 12 mesi di durata. Tutti i 63 soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di romiplostim. La durata mediana del trattamento (Q1 - Q3) è stata di 138,0 settimane (91,1 settimane - 186,0 settimane). La dose mediana settimanale (Q1 - Q3) è stata di 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg - 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1 - Q3) della dose più frequente ricevuta dai soggetti durante il periodo di trattamento è stata di 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg - 10,0 mcg/kg).

In tutto lo studio, l'incidenza globale della risposta piastrinica (1 o più conte piastriniche  $\geq 50 \times 10^9/L$  in assenza di terapia di salvataggio) è stata 93,8% (n = 61) ed è stata simile in tutti i gruppi di età. In tutti i soggetti, il numero mediano (Q1 - Q3) di mesi con risposta piastrinica è stato di 30,0 mesi (13,0 mesi - 43,0 mesi) e il tempo mediano (Q1 - Q3) nello studio è stato 34,0 mesi (24,0 mesi - 46,0 mesi). In tutti i soggetti, la percentuale mediana (Q1 - Q3) dei mesi con risposta piastrinica è stata 93,33% (67,57% - 100,00%) ed è stata simile in tutti i gruppi di età.

Nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata, l'incidenza globale di risposta piastrinica è stata 93,7% (n = 59) ed è stata simile in tutti i gruppi di età. In tutti i soggetti, il numero mediano di mesi (Q1 - Q3) con risposta piastrinica è stato 30,0 mesi (13,0 mesi - 43,0 mesi) e il tempo mediano (Q1 - Q3) nello studio è stato 35,0 mesi (23,0 mesi - 47,0 mesi). In tutti i soggetti, la percentuale mediana (Q1 - Q3) dei mesi con risposta piastrinica è stata 93,33% (67,57% - 100,00%) ed è stata simile in tutti i gruppi di età.

Un totale di 31 soggetti (47,7%) ha utilizzato una terapia concomitante per la ITP durante lo studio, tra cui 23 soggetti (35,4%) che hanno utilizzato terapie di salvataggio e 5 soggetti (7,7%) che hanno utilizzato farmaci concomitanti per la ITP al basale. La prevalenza dell'uso di farmaci concomitanti per la ITP ha mostrato una tendenza verso una riduzione nel corso dello studio: dal 30,8% (settimane dalla 1 alla 12) a < 20,0% (settimane dalla 13 alla 240), poi 0% dalla settimana 240 alla fine dello studio.

Nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata, 29 soggetti (46,0%) hanno utilizzato la terapia concomitante per la ITP durante lo studio, tra cui 21 soggetti (33,3%) che hanno utilizzato terapie di salvataggio e 5 soggetti (7,9%) che hanno utilizzato farmaci concomitanti per la ITP al basale. La prevalenza del trattamento con farmaci concomitanti per la ITP ha mostrato una tendenza verso una riduzione nel corso dello studio: dal 31,7% (settimane dalla 1 alla 12) a < 20,0% (settimane dalla 13 alla 240), e quindi 0% dalla settimana 240 alla fine dello studio.

La prevalenza dell'uso di terapie di salvataggio ha mostrato una tendenza verso una riduzione nel corso dello studio: dal 24,6% (settimane dalla 1 alla 12) a < 13,0% (settimane dalla 13 alla 216), quindi 0% dopo la settimana 216 fino alla fine dello studio. Una simile riduzione della prevalenza delle terapie di salvataggio nel corso dello studio è stata osservata nel sottogruppo di soggetti con ITP > 12 mesi di durata: dal 25,4% (settimane dalla 1 alla 12) a ≤ 13,1% (settimane dalla 13 alla 216) quindi 0% dopo la settimana 216 fino alla fine dello studio.

Lo studio S8 (20101221) è uno studio di fase 3, a lungo termine, a braccio singolo, in aperto, multicentrico condotto su 203 pazienti pediatrici con diagnosi di ITP di almeno 6 mesi e che avevano ricevuto almeno 1 precedente terapia per la ITP (escluso romiplostim) o erano idonei per altre terapie per la ITP. Romiplostim era somministrato settimanalmente mediante iniezione sottocutanea a partire da una dose di 1 mcg/kg con incrementi settimanali fino a una dose massima di 10 mcg/kg al fine di raggiungere una conta piastrinica target compresa tra  $50 \times 10^9/L$  e  $200 \times 10^9/L$ . L'età mediana dei pazienti era 10 anni (range da 1 a 17 anni) e la durata mediana del trattamento era 155,9 (range da 8,0 a 163,0) settimane.

La percentuale media (DS) e mediana del tempo con una risposta piastrinica (conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento con romiplostim senza terapie di salvataggio nelle ultime 4 settimane sono state 50,57% (37,01) e 50,0%, rispettivamente. Complessivamente, 60 (29,6%) soggetti avevano ricevuto terapie di salvataggio. Le terapie di salvataggio (ad es. corticosteroidi, trasfusioni di piastrine, IVIG, azatioprina, immunoglobuline anti-D e danazolo) erano consentite.

Lo studio S8 ha valutato anche il midollo osseo per formazione di reticolina e di collagene come anche per anomalie nei pazienti pediatrici con ITP che ricevevano il trattamento con romiplostim. La classificazione di Bauermeister modificata è stata utilizzata per le valutazioni di reticolina e collagene, mentre la citogenetica e l'ibridazione fluorescente *in situ* (FISH) sono state utilizzate per individuare le anomalie del midollo osseo. In base alla coorte a cui sono stati assegnati al momento dell'arruolamento nello studio, i pazienti sono stati valutati per reticolina e collagene nel midollo osseo all'anno 1 (coorte 1) o all'anno 2 (coorte 2) rispetto al midollo osseo basale all'inizio dello studio. Su un totale di 79 pazienti arruolati nelle 2 coorti, 27 su 30 (90%) pazienti nella coorte 1 e 36 su 49 (73,5%) pazienti nella coorte 2 presentavano biopsie midollari eseguite durante lo studio valutabili. È stato segnalato un aumento della formazione di fibre di reticolina per il 18,5% (5 su 27) dei pazienti nella coorte 1 e il 47,2% (17 su 36) dei pazienti nella coorte 2. Nessun paziente nelle due coorti ha sviluppato fibrosi di collagene o un'anomalia del midollo osseo che fosse discordante con la diagnosi di base di ITP.

## 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 mcg/kg, sono stati raggiunti livelli sierici massimi di romiplostim in pazienti con ITP 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 a 48,2 mL/kg per dosi endovenose rispettivamente di 0,3, 1,0 e 10 mcg/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 ITP 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 ITP, dopo 6 dosi settimanali di romiplostim (3 mcg/kg) l'analisi delle concentrazioni sieriche non ha messo in luce alcun accumulo.

## Popolazioni particolari

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 volta alla settimana. Inoltre, negli studi clinici 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 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

Solvente:  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, 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°C - 8°C per 24 ore, purché il medicinale sia tenuto al riparo dalla luce e conservato nel flaconcino originale.

Dal punto di vista microbiologico il medicinale 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.

Può essere rimosso dal frigorifero per un periodo di 30 giorni a temperatura ambiente (fino a 25°C) quando conservato nella confezione originale.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Polvere:

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

### Solvente:

Nplate 250 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile: Siringa preriempita (vetro trasparente di tipo 1 con pistone di gomma bromobutilica) contenente 0,72 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ricostituzione.

Nplate 500 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile: Siringa preriempita (vetro trasparente di tipo 1 con pistone di gomma bromobutilica) contenente 1,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ricostituzione.

### Confezione:

Nplate 250 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile:

Nplate è fornito come una confezione da 1 pezzo o confezione multipla comprendente 4 pezzi. Ogni confezione contiene:

- 1 flaconcino da 250 microgrammi di romiplostim.
- 1 siringa preriempita contenente 0,72 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ricostituzione.
- 1 pistone per la siringa preriempita.
- 1 adattatore sterile per flaconcino.
- 1 siringa sterile da 1 mL con attacco a vite (Luer lock).
- 1 ago sterile di sicurezza.
- 4 tamponi con alcool.

Nplate 500 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile:

Nplate è fornito come una confezione da 1 pezzo o confezione multipla comprendente 4 pezzi. Ogni confezione contiene:

- 1 flaconcino da 500 microgrammi di romiplostim.
- 1 siringa preriempita contenente 1,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili per ricostituzione.
- 1 pistone per la siringa preriempita.
- 1 adattatore sterile per flaconcino.
- 1 siringa sterile da 1 mL con attacco a vite (Luer lock).
- 1 ago sterile di sicurezza.
- 4 tamponi con alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Nplate 250 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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 mcg di romiplostim (vedere il contenuto del flaconcino nella tabella sottostante).



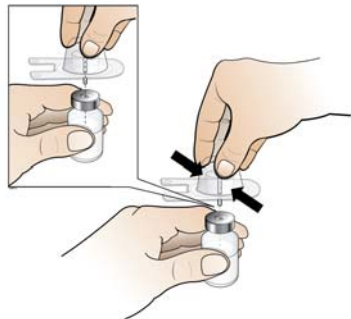

## Nplate 500 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

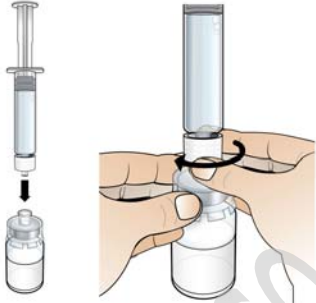

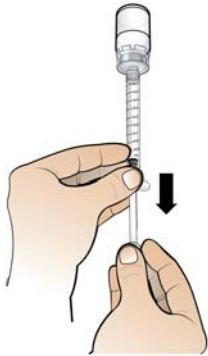
Nplate 500 microgrammi polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito con 1,2 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, portando ad un volume estraibile di 1 mL. In ogni flaconcino è inclusa una quantità aggiuntiva al fine di assicurare la disponibilità di 500 mcg di romiplostim (vedere il contenuto del flaconcino nella tabella sottostante).

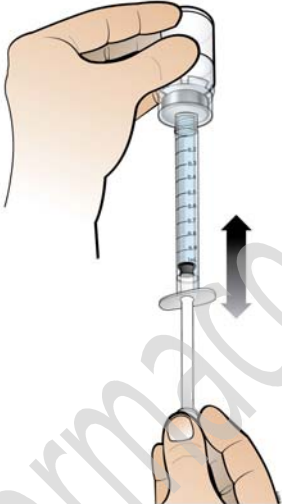
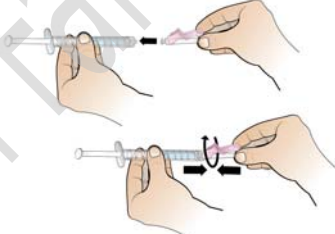


Contenuto del flaconcino:

Nplate flaconcino monouso	Contenuto totale di romiplostim nel flaconcino		Volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili		Prodotto estraibile e volume	Concentrazione finale
250 mcg	375 mcg	+	0,72 mL	=	250 mcg in 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1,20 mL	=	500 mcg in 1,00 mL	500 mcg/mL

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.

1. Rimuova il tappo in plastica dal flaconcino di Nplate in polvere e pulisca il cappuccio in gomma usando il tampone con alcool fornito.	
2. Attacchi l'adattatore del flaconcino al flaconcino di Nplate <b>togliendo la carta dal flaconcino e tenendo l'adattatore del flaconcino nel suo confezionamento.</b> Tenendo il <b>flaconcino sul piano di lavoro</b> , spinga l'adattatore del flaconcino sul centro del flaconcino fino a che sia fermamente saldo.  <b>Nota: Per prevenire la contaminazione del prodotto, non toccare la punta dell'adattatore del flaconcino o l'attacco a vite (Luer lock).</b>	
3. <b>Rimuova e getti il confezionamento dell'adattatore del flaconcino.</b>	
4. <b>Fissi il pistone nella siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili</b> ruotandola in senso orario sul pistone della siringa, fino a quando non sente una leggera resistenza.	
5. <b>Tenendo la siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili con una mano, pieghi verso il basso la punta della copertura di plastica bianca con l'altra mano.</b> Ciò provocherà la rottura del sigillo della copertura di plastica bianca. Una volta che il sigillo è rotto, tiri via la copertura per separare il cappuccio grigio di gomma dalla punta di plastica chiara sulla siringa.	

<p>6. <b>Tenendo il flaconcino sul piano di lavoro, attacchi la siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili all'adattatore del flaconcino:</b> tenga il bordo esterno dell'adattatore del flaconcino con una mano e giri la punta della siringa in senso orario sull'adattatore con l'altra mano finché non sente una leggera resistenza.</p>	
<p>7. <b>Molto lentamente e delicatamente immettere tutta l'acqua</b> nel flaconcino contenente la polvere. L'acqua deve defluire lentamente sulla polvere. <b>DELICATAMENTE</b> faccia ruotare il flaconcino fino a quando tutta la polvere si sia dissolta ed il liquido nel flaconcino sia limpido ed incolore.</p> <p><b>Non scuotere il flaconcino</b></p> <p><b>Nota: Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se il prodotto ricostituito non è usato immediatamente, la siringa non deve essere rimossa dall'adattatore del flaconcino per mantenere l'integrità microbiologica.</b></p>	 <p><b>Nota:</b> La completa dissoluzione della polvere può richiedere fino a 2 minuti.</p>
<p><b>Prima di continuare:</b></p> <p><b>Ispezionare</b> a vista la soluzione ricostituita per escludere l'eventuale presenza di particelle e/o 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.</p> <p><b>Assicurarsi</b> che la soluzione sia completamente dissolta prima di rimuovere la siringa.</p>	
<p>8. Rimuova la siringa preriempita vuota dall'adattatore del flaconcino.</p>	
<p>9. <b>Rimuova la siringa da 1 mL per la somministrazione dal confezionamento. Attacchi la siringa da 1 mL</b> all'adattatore del flaconcino di <u>soluzione ricostituita</u> girando la punta della siringa sull'adattatore del flaconcino fino a quando non sente una leggera resistenza.</p>	
<p>10. <b>Capovolga l'unità assemblata siringa-flaconcino</b>, in modo che il flaconcino di prodotto ricostituito sia sopra la siringa. <b>Prelevi tutta</b> la soluzione del medicinale nella siringa di somministrazione.</p> <p><b>Si assicuri</b> che il pistone rimanga nella siringa.</p>	

<p>11. <b>Si assicuri che la corretta quantità di soluzione</b> per la dose del paziente sia nella siringa di somministrazione iniettando ogni eccesso di soluzione nel flaconcino.</p> <p><b>Nota: Rimuova tutte le bolle d'aria dalla siringa per assicurare che la quantità precisa della soluzione sia nella siringa.</b></p>	
<p>12. <b>Sviti la siringa di somministrazione dall'adattatore del flaconcino.</b></p> <p><b>Attacchi l'ago di sicurezza</b> alla siringa riempita di somministrazione ruotando l'ago <b>in senso orario</b> sull'attacco a vite (Luer lock) della siringa.</p>	
<p>13. Prepari il sito di iniezione con un nuovo tampone con alcool. <b>Ripieghi il cappuccio rosa di sicurezza</b> verso la siringa e lontano dall'ago.</p> <p><b>Rimuova la protezione chiara dell'ago dall'ago preparato</b> tenendo la siringa in una mano e sfilando con attenzione la protezione con l'altra mano.</p>	
<p>14. <b>Somministri l'iniezione sottocutanea</b> seguendo il protocollo locale e la tecnica di buona pratica asettica.</p>	
<p>15. <b>Dopo l'iniezione attivi il cappuccio rosa di sicurezza</b> spingendo in avanti il cappuccio con la stessa mano finché si senta/percepisca il click/blocco.</p>	
<p>16. <b>Immediatamente getti siringa ed ago</b> in un contenitore approvato per materiali taglienti.</p>	

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere 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/1/08/497/005  
EU/1/08/497/006  
EU/1/08/497/007  
EU/1/08/497/008

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

Data della prima autorizzazione: 4 Febbraio 2009  
Data del rinnovo più recente: 20 Dicembre 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320  
USA

Amgen Manufacturing Limited  
State Road 31,  
Km 24.6,  
Juncos,  
Puerto Rico 00777-4060  
USA

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Dublino  
Irlanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale in conformità ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo benefico/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i dettagli dei seguenti strumenti educazionali con le Autorità Nazionali competenti ed implementarli a livello nazionale.

#### **Calcolatore di dose**

- Ai medici coinvolti nella prescrizione di romiplostim sarà fornito un calcolatore di dose per semplificare il calcolo della dose corretta e come una guida per la corretta ricostituzione, diluizione (se richiesta) e per le procedure di somministrazione.

#### **Pacchetto di formazione per la somministrazione a domicilio (Home Administration Training pack)**

- Ai medici che esprimono un interesse ad iniziare l'autosomministrazione per specifici pazienti sarà fornito un pacchetto di formazione per la somministrazione a domicilio per quei pazienti. Il pacchetto di formazione per la somministrazione a domicilio include i materiali per gli operatori sanitari su come selezionare e formare i pazienti per l'autosomministrazione di romiplostim; e include i materiali per i pazienti al fine di aiutarli nel processo di preparazione e autosomministrazione della corretta dose di romiplostim.
- Poiché l'autosomministrazione di Nplate non è ammessa per i pazienti pediatrici, il pacchetto di formazione per la somministrazione a domicilio è da intendersi per l'uso in pazienti adulti e non con pazienti pediatrici.