

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энплейт, 250 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ромиплостим*.

Каждый флакон содержит 250 мкг ромиплостима.

После восстановления конечный объем 0,5 мл раствора содержит 250 мкг ромиплостима (500 мкг/мл).

Каждый флакон содержит количество ромиплостима, обеспечивающее концентрацию действующего вещества в приготовленном растворе 250 мкг/0,5 мл.

*Получено из клеток *Escherichia coli* (*E.coli*) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Твердая масса белого цвета.

Восстановленный препарат: прозрачная, бесцветная жидкость, свободная от включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Взрослые:

Лечение первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) у взрослых пациентов, резистентных к другим видам лечения (например, глюкокортикостероидам, иммуноглобулинам) (см. разделы 4.2 и 5.1).

Дети:

Лечение хронической первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) у детей в возрасте от одного года и старше, резистентных к другим видам лечения (например, глюкокортикостероидам, иммуноглобулинам) (см. разделы 4.2 и 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение следует проводить под наблюдением врача, который имеет опыт в лечении гематологических заболеваний.

Режим дозирования

Энплейт следует назначать один раз в неделю в виде подкожной инъекции.

Начальная доза

Начальная доза ромиплостима составляет 1 мкг/кг фактической массы тела.

Расчет дозы

Подлежащий введению объем ромиплостима рассчитывают исходя из массы тела пациента, необходимой дозы и концентрации препарата.

Таблица 1. Руководство по расчету индивидуальной дозы пациента и объема ромиплостима

Индивидуальная доза пациента (мкг)	Индивидуальная доза пациента (мкг) = масса тела (кг) x доза в мкг/кг. Начальную дозу всегда следует рассчитывать на основании фактической массы тела на начало терапии. - У взрослых пациентов дозу корректируют в дальнейшем только исходя из изменений числа тромбоцитов. - У педиатрических пациентов дозу корректируют в дальнейшем в зависимости от изменения числа тромбоцитов и с учетом изменения массы тела. Массу тела рекомендуется повторно измерять каждые 12 недель.
Если индивидуальная доза пациента ≥ 23 мкг	Восстановите лиофилизированный препарат как описано в разделе «Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации». Полученная концентрация составляет 500 мкг/мл. Объем для введения (мл) = индивидуальная доза пациента (мкг) / 500 мкг/мл (округлите объем до ближайшей сотой доли мл)

Если индивидуальная доза пациента <23 мкг	Для обеспечения введения точной дозы необходимо разведение. Восстановите лиофилизированный препарат и затем разведите его, как описано в разделе «Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации». Полученная концентрация составляет 125 мкг/мл. Объем для введения (мл) = индивидуальная доза пациента (мкг) / 125 мкг/мл (округлите объем до сотой доли мл)
Пример	Пациенту с массой тела 10 кг начато лечение ромиплостимом в дозе 1 мкг/кг. Индивидуальная доза пациента (мкг) = 10 кг × 1 мкг/кг = 10 мкг. Поскольку доза составляет <23 мкг, для обеспечения введения точной дозы необходимо разведение. Восстановите лиофилизированный препарат и затем разведите его, как описано в разделе «Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации». Полученная концентрация составляет 125 мкг/мл. Объем для введения (мл) = 10 мкг / 125 мкг/мл = 0,08 мл.

Подбор дозы

Для расчета дозы должно быть учтено значение массы тела пациента на момент начала лечения. Еженедельную дозу ромиплостима следует повышать с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигнет $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере в течение 4 недель без коррекции дозы). В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно и затем корректировать дозы в соответствии с информацией из таблицы (Таблица 2) с целью поддержания числа тромбоцитов в пределах рекомендованных значений. Информацию по коррекции и мониторингу доз см. в Таблице 2. Не следует превышать максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг.

Таблица 2. Дозу следует корректировать с учетом количества тромбоцитов

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Действие
<50	Увеличить еженедельную дозу на 1 мкг/кг
>150 2 недели подряд	Уменьшить еженедельную дозу на 1 мкг/кг
>250	Не назначать пациенту препарат, продолжать еженедельно оценивать количество тромбоцитов. После того как количество тромбоцитов снизится до $< 150 \times 10^9/\text{л}$, продолжить лечение еженедельной дозой, сниженной на 1 мкг/кг

Из-за изменчивости индивидуального ответа тромбоцитов у некоторых пациентов может отмечаться резкое падение количества тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ после уменьшения дозы или прекращения лечения. В этих случаях, если клинически целесообразно, на основании медицинского заключения могут быть рассмотрены более высокие пороговые значения количества тромбоцитов для снижения дозы ($200 \times 10^9/\text{л}$) и прекращения применения препарата ($400 \times 10^9/\text{л}$).

При исчезновении ответа на лечение или невозможности поддержания стабильного количества тромбоцитов при лечении ромиплостимом в рекомендованных дозах, необходимо установить причину потери ответа (см. раздел 4.4, Потеря ответа на ромиплостим).

Прекращение лечения

Лечение ромиплостимом следует прекратить, если количество тромбоцитов не увеличивается до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения после 4 недель терапии ромиплостимом в максимальной дозе 10 мкг/кг.

Необходимо периодическое клиническое обследование пациента, и на индивидуальной основе врач должен принимать решение о продолжении лечения и оценивать необходимость спленэктомии для пациентов с сохраненной селезенкой. После отмены лечения возможен рецидив тромбоцитопении (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

В целом не было выявлено различий в эффективности и безопасности в группах пациентов младше 65 и старше 65 лет (см. раздел 5.1). Несмотря на то, что на основании этих данных не требуется коррекции дозы для пожилых пациентов, необходимо соблюдать осторожность при их лечении. Это связано с тем, что в настоящий момент

времени небольшое количество пациентов пожилого возраста принимали участие в клинических исследованиях.

Дети

Безопасность и эффективность ромиплостима у детей в возрасте до одного года не установлена.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ромиплостим не должен применяться у пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (не менее 7 баллов по шкале Чайлд-Пью), если предполагаемая польза не превышает известный риск тромбоза портальной вены у пациентов с тромбоцитопенией, связанного с применением агонистов тромбопоэтина (ТПО) (см. раздел 4.4).

Если применение ромиплостима в данном случае неизбежно, содержание тромбоцитов должно находиться под тщательным наблюдением для минимизации риска тромбозэмболических осложнений.

Пациенты с почечной недостаточностью

В данной группе пациентов не приводилось контролируемых клинических исследований. Следует с осторожностью применять Энплейт у таких пациентов.

Способ применения

Для подкожного введения.

После восстановления лиофилизата полученный раствор для подкожного введения Энплейт следует вводить подкожно. Объем инъекции может быть очень небольшим. Следует соблюдать осторожность при расчете дозы и восстановлении препарата Энплейт с правильным объемом стерильной воды для инъекций. Если рассчитанная индивидуальная доза пациента менее 23 мкг, для обеспечения введения точной дозы необходимо разведение стерильным раствором без консервантов хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (см. раздел 6.6). Следует удостовериться, что для подкожного введения в шприц отбирается необходимое количество препарата Энплейт. Необходимо использовать шприц с делениями 0,01 мл.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к белкам *E. coli*.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование и номер серии применяемого препарата.

Рецидив тромбоцитопении и кровотечение после отмены лечения

После отмены ромиплостима возможен рецидив тромбоцитопении. В случае если отмена ромиплостима происходит на фоне применения антикоагулянтов или антиагрегантов, повышается риск кровотечения. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления уменьшения числа тромбоцитов и предотвращения кровотечения после отмены ромиплостима. При прекращении терапии ромиплостимом рекомендуется вновь начать терапию ИТП в соответствии с действующими руководствами по лечению. Дополнительные медицинские назначения могут включать отмену антикоагулянтов и/или антиагрегантов или переливание тромбоцитарной массы.

Повышение ретикулина в костном мозге

Повышение концентрации ретикулина в костном мозге считается следствием стимуляции рецепторов к ТПО, приводящего к увеличению количества мегакариоцитов в костном мозге, что может впоследствии способствовать выделению цитокинов. Повышение концентрации ретикулина можно заподозрить по морфологическим изменениям периферических клеток крови, и определить посредством биопсии костного мозга. Таким образом, перед началом и во время лечения ромиплостимом рекомендуется проводить исследования мазка периферической крови и подсчет количества клеток крови (информацию о повышении концентрации ретикулина в клинических исследованиях ромиплостима см. в разделе 4.8).

В случае потери эффективности, или обнаружения патологии в мазке периферической крови у пациента, следует отменить ромиплостим, провести физикальное обследование, и рассмотреть вопрос о проведении биопсии костного мозга с окрашиванием на ретикулин. По возможности, следует провести сравнение результатов биопсии с предыдущими результатами. Если эффективность сохраняется и наблюдается патология в мазке периферической крови, врач должен провести адекватную клиническую оценку, включая решение вопроса о проведении биопсии костного мозга. Также необходимо определить соотношение «польза-риск» для ромиплостима и пересмотреть возможности назначения альтернативной терапии ИТП.

Тромботические/тромбоэмболические осложнения

При применении ромиплостима у пациентов с ИТП наблюдались тромботические/тромбоэмболические осложнения, включая тромбоз глубоких вен, эмболию легочной артерии и инфаркт миокарда. Эти осложнения возникали вне зависимости от количества тромбоцитов (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях наблюдаемая частота тромботических/тромбоэмболических осложнений была 3,6 % для плацебо и 6,0 % для ромиплостима. Необходимо соблюдать осторожность, применяя ромиплостим у пациентов с известным риском тромбоэмболии, включая, но, не ограничиваясь, наследственные (например, фактор V Лейдена) или приобретенные (например, дефицит АТIII, антифосфолипидный синдром) факторы риска, преклонный возраст, продолжительную иммобилизацию, злокачественные новообразования, применение гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, хирургическое вмешательство/травма, ожирение и курение. Рекомендуется осуществлять наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления у них субъективных и объективных симптомов тромботических/тромбоэмболических осложнений и сразу же начинать лечение в соответствии с принятыми в учреждении требованиями и стандартной медицинской практикой.

Ранее сообщалось о случаях тромботических/тромбоэмболических осложнений (ТТО), включая тромбоз портальной вены, у пациентов с хронической печеночной недостаточностью, получавших ромиплостим. У данной группы ромиплостим должен применяться с осторожностью. Необходимо следовать руководству по коррекции дозы (см. раздел 4.2).

Ошибки при применении препарата

У пациентов, получающих препарат Энплейт, сообщалось о медицинских ошибках, включающих передозировку и введение недостаточной дозы. Необходимо соблюдать рекомендации по расчету и коррекции дозы. У некоторых педиатрических пациентов точность дозирования зависит от дополнительного разведения восстановленного раствора, что может повысить риск ошибок дозирования (см. раздел 4.2).

Передозировка может привести к чрезмерному увеличению количества тромбоцитов, и, как следствие, развитию тромботических/тромбоэмболических осложнений. При чрезмерном увеличении количества тромбоцитов, необходимо прекратить лечение препаратом Энплейт и контролировать количество тромбоцитов. Возобновлять лечение препаратом Энплейт необходимо в соответствии с рекомендациями по дозированию и способу применения. Введение недостаточной дозы может привести к образованию меньшего, чем ожидалось, количества тромбоцитов и вероятности возникновения

кровотечения. У пациентов, получающих Энглеит, необходимо контролировать количество тромбоцитов (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.9).

Прогрессия имеющегося миелодиспластического синдрома (МДС)

Благоприятное соотношение «польза-риск» для ромиплостима установлено только в отношении лечения тромбоцитопении на фоне ИТП (см. раздел 4.1). Не следует применять ромиплостим при других клинических состояниях, ассоциированных с тромбоцитопенией.

Диагноз ИТП у взрослых и пожилых пациентов должен быть подтвержден путем исключения других нозологических единиц, выражающихся в тромбоцитопении, в частности, необходимо исключить диагноз МДС. Аспирацию и биопсию костного мозга, как правило, следует проводить на всем протяжении заболевания и терапии у пациентов с системными симптомами или патологическими проявлениями, такими как увеличение количества бластных клеток в периферической крови.

В клинических исследованиях при лечении ромиплостимом взрослых пациентов с МДС сообщалось о случаях транзиторного увеличения количества бластных клеток и случаях прогрессирования МДС до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с МДС лечение ромиплостимом было досрочно прекращено из-за увеличения числа случаев прогрессирования заболевания до ОМЛ и повышения количества циркулирующих бластов более чем на 10 % у пациентов, получавших ромиплостим. Из наблюдаемых случаев прогрессирования заболевания МДС до ОМЛ пациенты с вариантом МДС «рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (RAEB-1)» на начальном этапе имели более высокую вероятность прогрессирования заболевания до ОМЛ по сравнению с МДС более низкого риска.

Ромиплостим не следует применять для лечения тромбоцитопении, связанной с МДС, или любых других причин тромбоцитопении, кроме ИТП, вне клинических исследований.

Потеря ответа на терапию ромиплостимом

При потере ответа на лечение или невозможности поддержания стабильного тромбоцитарного ответа при лечении ромиплостимом в рекомендованных дозах необходимо установить причинные факторы, включая иммуногенность (см. раздел 4.8) и увеличение концентрации ретикулина в костном мозге (см. выше).

Влияние ромиплостима на красные и белые клетки крови

Изменения количества красных (уменьшение) и белых (увеличение) клеток крови наблюдались во время доклинических исследований токсичности препарата (у крыс и обезьян), также как и у пациентов с ИТП. У пациентов могут возникнуть сопутствующая анемия и лейкоцитоз (с окном в 4 недели) независимо от наличия/отсутствия

спленэктомии, но более часто наблюдались у пациентов с удаленной селезенкой. Следует определить необходимость контроля данных параметров у пациентов, получающих лечение ромиплостимом.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований в отношении взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. Возможные взаимодействия ромиплостима с одновременно принимаемыми препаратами, возникающие при связывании с белками плазмы, неизвестны.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения ИТП в комбинации с ромиплостимом во время клинических исследований, включали глюкокортикостероиды, даназол и/или азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), и анти-D иммуноглобулин. Необходимо контролировать количество тромбоцитов при одновременном назначении ромиплостима с другими препаратами для лечения ИТП, с целью недопущения увеличения количества тромбоцитов за пределы рекомендуемого диапазона (см. раздел 4.2).

Применение глюкокортикостероидов, даназола и азатиоприна может быть снижено или прекращено при одновременном применении данных препаратов с ромиплостимом (см. раздел 5.1). Необходимо контролировать количество тромбоцитов при сокращении или отмене других препаратов для лечения ИТП, для того, чтобы предотвратить уменьшение количества тромбоцитов ниже рекомендуемого (см. раздел 4.2).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении ромиплостима у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Эксперименты на животных показали, что ромиплостим проникает через плаценту и повышает количество тромбоцитов у плода. В экспериментах на животных также наблюдались постимплантационная гибель плода и незначительное увеличение перинатальной смертности (см. раздел 5.3).

Ромиплостим не рекомендуется применять во время беременности и у женщин, способных к деторождению, не использующих контрацептивные средства.

Лактация

Неизвестно, проникает ли ромиплостим/метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного/грудного ребенка. Решение о прекращении кормления грудью

или прекращении/воздержании от терапии ромиплостимом следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения ромиплостимом для матери.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Энплейт оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Во время клинических исследований у некоторых пациентов отмечались транзиторные приступы головокружения.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На основании анализа данных по всем взрослым пациентам с ИТП, получавшим ромиплостим в 4 контролируемых и 5 неконтролируемых клинических исследованиях, общее число случаев возникновения нежелательных реакций у пациентов в группе ромиплостима, составило 91,5 % (248/271). Средняя продолжительность экспозиции к ромиплостиму в данных исследованиях составила 50 недель.

Наиболее серьезные нежелательные реакции, которые могут возникнуть во время терапии препаратом Энплейт, включают в себя: рецидив тромбоцитопении и кровотечение после прекращения лечения, повышение ретикулина в костном мозге, тромботические/тромбоэмболические осложнения, ошибки при применении препарата и прогрессирование имеющегося МДС до ОМЛ. Наиболее распространенные нежелательные реакции включают в себя реакции гиперчувствительности (в том числе случаи сыпи, крапивницы и ангионевротического отека) и головную боль.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания частоты возникновения в каждом классе системы органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA).

Таблица 3. Табличное резюме нежелательных реакций

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей Ринит***	Гастроэнтерит Фарингит*** Конъюнктивит*** Ушная инфекция*** Синусит***/**** Бронхит****	Грипп Местная инфекция Назофарингит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Множественная миелома Миелофиброз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нарушения со стороны костного мозга* Тромбоцитопения* Анемия	Апластическая анемия Недостаточность костного мозга Лейкоцитоз Спленомегалия Тромбоцитемия Увеличение количества тромбоцитов Аномальное количество тромбоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность**	Ангioneвротический отек	
Нарушения со стороны метаболизма и питания			Непереносимость алкоголя Анорексия Снижение аппетита Дегидратация Подагра

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
Психические нарушения		Бессонница	Депрессия Необычные сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Вертиго Мигрень Парестезия	Клонические судороги Дисгевзия Гипестезия Гипогевзия Периферическая нейропатия Тромбоз поперечного синуса
Нарушения со стороны органа зрения			Субконъюнктивальное кровоизлияние Нарушение аккомодации Слепота Расстройства зрения Зуд глаз Повышение слезоотделения Отек диска зрительного нерва Нарушения зрительного восприятия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Головокружение
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сильного сердцебиения	Инфаркт миокарда Увеличение частоты сердечных сокращений

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов		Прилив крови Тромбоз глубоких вен	Артериальная гипотензия Эмболия периферических сосудов Ишемия периферических сосудов Флебит Поверхностный тромбофлебит Тромбоз Эритромелалгия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Боль в ротоглотке***	Легочная эмболия*	Кашель Ринорея Ощущение сухости в горле Одышка Заложенность носа Боль при дыхании

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в верхней части живота***	Тошнота Диарея Боль в животе Запор Диспепсия	Рвота Кровотечение из прямой кишки Неприятный запах изо рта Дисфагия Рефлюкс-эзофагит Гематоксезия (появление неизменной крови в каловых массах) Кровотечение из ротовой полости Дискомфорт в области живота Стоматит Изменение цвета зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Тромбоз воротной вены Повышение активности «печеночных» трансаминаз

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд Экхимоз Кожная сыпь	Алопеция Реакции фоточувствительности Акне Контактный дерматит Сухость кожи Экзема Эритема Эксфолиативная сыпь Нарушение роста волос Пруриго Геморрагическая сыпь Папулезная сыпь Зудящая сыпь Узелковое утолщение на коже Изменение запаха кожи Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Артралгия Миалгия Мышечный спазм Боль в конечностях Боль в спине Боль в костях	Мышечное напряжение Мышечная слабость Боль в плече Мышечные подергивания
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Наличие белка в моче
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение из влагалища

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость Периферический отек Гриппоподобное состояние Боль Астения Лихорадка Озноб Реакции в месте инъекции Периферический отек***	Геморрагии в месте инъекции Боль в грудной клетке Раздражительность Недомогание Отек лица Ощущение жара Ощущение беспокойства
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение артериального давления Повышение активности лактатдегидрогеназы крови Повышение температуры тела Снижение массы тела Повышение массы тела
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Ушиб	

* См. раздел 4.4

** Реакции гиперчувствительности включают сыпь, крапивницу и ангионевротический отек

*** Дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые в исследованиях у детей

**** Дополнительные нежелательные реакции, которые наблюдались у взрослых пациентов с ИТП продолжительностью до 12 месяцев

Взрослые пациенты с ИТП продолжительностью до 12 месяцев

Профиль безопасности ромиплостима был аналогичным среди взрослых пациентов, независимо от продолжительности ИТП. В частности, в комплексный анализ случаев ИТП продолжительностью ≤ 12 месяцев ($n = 311$) из 9 исследований ИТП были включены данные 277 взрослых пациентов с ИТП продолжительностью ≤ 12 месяцев, получивших минимум одну дозу ромиплостима (см. раздел 5.1). В рамках этого комплексного анализа было обнаружено, что у принимавших ромиплостим пациентов с ИТП продолжительностью до 12 месяцев, в отличие от взрослых пациентов с ИТП продолжительностью более 12 месяцев, наблюдались следующие нежелательные реакции (частота возникновения не менее 5 % и минимум на 5 % больше в случае применения препарата Энплейт в сравнении с плацебо или стандартным лечением): бронхит, синусит (частые случаи: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Дети

В рамках исследований у детей терапию ромиплостимом получили 282 педиатрических пациента с ИТП в 2 контролируемых и 3 неконтролируемых клинических исследованиях. Медиана продолжительности экспозиции составила 65,4 недели. Общий профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Нежелательные реакции у детей определяются на основании каждой рандомизированной выборки педиатрических пациентов с ИТП для оценки безопасности (2 контролируемых клинических исследования) и выборки педиатрических пациентов с ИТП для оценки безопасности (2 контролируемых и 3 неконтролируемых клинических исследования), где посубъектная частота была минимум на 5 % выше в группе, получавшей ромиплостим, по сравнению с группой плацебо, и составляла минимум 5 % у пациентов, получавших ромиплостим.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями у педиатрических пациентов с ИТП в возрасте 1 года и старше были инфекция верхних дыхательных путей, ринит, кашель, боль в ротоглотке, боль в верхней части живота, диарея, сыпь, пирексия, ушиб (очень часто ($\geq 1/10$)), и фарингит, конъюнктивит, ушная инфекция, гастроэнтерит, синусит, пурпура, крапивница и периферический отек (распространенные явления ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

В исследованиях у детей в сравнении с исследованиями у взрослых пациентов дополнительно обнаруживались такие нежелательные реакции, как боль в ротоглотке, боль в верхней части живота, ринит, фарингит, конъюнктивит, ушная инфекция, синусит и периферический отек.

Некоторые из нежелательных реакций, зарегистрированных у взрослых пациентов, у детей встречались чаще, в частности кашель, диарея, сыпь, пирексия и ушиб (очень распространенные, $\geq 1/10$) и пурпура и крапивница (распространенные $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Описание отдельных нежелательных реакций

Кроме того, нежелательные реакции, перечисленные ниже, также были связаны врачами-исследователями с лечением ромиплостимом.

Случаи кровотечений

В течение всей клинической программы лечения ИТП у взрослых наблюдалась обратная зависимость между случаями кровотечения и количеством тромбоцитов. Все клинически значимые случаи кровотечений (≥ 3 степени) происходили при уровне тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Все случаи кровотечений ≥ 2 степени происходили при уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Не было выявлено статистически значимых различий между всеми наблюдавшимися случаями кровотечений среди пациентов, получавших Энплейт или плацебо.

В двух плацебо-контролируемых исследованиях у 9 взрослых пациентов отмечалось кровотечение, которое было расценено как серьезное, (5 [6,0 %] ромиплостим, 4 [9,8 %] плацебо; относительный риск [ромиплостим/плацебо] = 0,59; 95 % доверительный интервал = (0,15; 2,31)). Случаи кровотечений 2 степени или выше отмечались у 15 % пациентов, получавших ромиплостим, и у 34 % пациентов, получавших плацебо (относительный риск; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95 % доверительный интервал = (0,14; 0,85)).

В исследовании у педиатрических пациентов 3 фазы среднее количество (СО) комбинированных конечных точек эпизодов кровотечений (см. раздел 5.1) составляло 1,9 (4,2) в группе ромиплостима и 4,0 (6,9) в группе плацебо.

Тромбоцитоз

На основании анализа данных по всем взрослым пациентам с ИТП, получавшим ромиплостим в 4 контролируемых и 5 неконтролируемых клинических исследованиях, было зарегистрировано 3 случая тромбоцитоза, $n = 271$. У всех троих пациентов не было зафиксировано никаких клинических последствий в связи с повышением количества тромбоцитов.

Тромбоцитоз в педиатрической популяции был нераспространенным нежелательным явлением ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и развился у 1 (0,4 %) пациента. Тромбоцитоз ≥ 3 степени тяжести или серьезный тромбоцитоз был зарегистрирован у 1 (0,4 %) пациента.

Тромбоцитопения после прекращения лечения

На основании анализа данных по всем взрослым пациентам с ИТП, получавшим ромиплостим в 4 контролируемых и 5 неконтролируемых клинических исследованиях, было зарегистрировано 4 случая тромбоцитопении после прекращения лечения, $n = 271$ (см. раздел 4.4).

Прогрессия имеющегося миелодиспластического синдрома (МДС)

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у взрослых пациентов с МДС лечение ромиплостимом было досрочно прекращено из-за увеличения числа случаев прогрессирования заболевания до ОМЛ и транзиторного увеличения количества бластных клеток у пациентов, получавших ромиплостим, по сравнению с группой плацебо. Из наблюдаемых случаев прогрессирования заболевания МДС до ОМЛ пациенты с вариантом МДС «рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (RAEB-1)» на начальном этапе имели более высокую вероятность прогрессирования заболевания до ОМЛ (см. раздел 4.4). Общая выживаемость была аналогичной группе плацебо.

Повышение концентрации ретикулина в костном мозге

В клинических исследованиях у взрослых лечение ромиплостимом было прекращено у 4 из 271 пациента в связи с депонированием ретикулина в костном мозге. Еще у 6 пациентов ретикулин был выявлен при биопсии костного мозга (см. раздел 4.4).

В клиническом исследовании с участием детей (см. раздел 5.1) среди пациентов с подлежащими оценке результатами биопсии костного мозга, полученными в период исследования, у 5 из 27 пациентов (18,5 %) отмечалось увеличение образования ретикулина через год лечения ромиплостимом (когорта 1) и у 17 из 36 пациентов (47,2 %) увеличилось образование ретикулина через два года лечения ромиплостимом (когорта 2). Однако ни у одного пациента не было выявлено каких-либо отклонений в костном мозге, которые не соответствовали основному диагнозу ИТП на исходном уровне или в процессе лечения.

Иммуногенность

В клинических исследованиях ИТП у взрослых пациентов определялись антитела к ромиплостиму и ТПО. В 5,7 % (60/1046) и 3,2 % (33/1046) случаев определялись антитела к ромиплостиму и ТПО соответственно, и только 4 пациента имели положительный результат на развитие нейтрализующих антител к ромиплостиму, но перекрестной реактивности этих антител с эндогенным ТПО отмечено не было. У 2 из 4 пациентов тестирование показало отрицательный результат на нейтрализующие антитела к ромиплостиму в последнюю точку оценки пациента (транзиторно положительные) и у 2 пациентов тестирование по-прежнему показывало положительный результат в

последнюю точку оценки пациента (персистирующие антитела). Уровень существующих ранее антител к ромиплостиму и ТПО составлял 3,3 % (35/1046) и 3,0 % (31/1046) соответственно.

В исследованиях у детей частота определения антител к ромиплостиму в любой момент времени составила 9,6 % (27/282). Из 27 пациентов 2 имели предсуществующие связывающие ненейтрализующие антитела к ромиплостиму на исходном уровне. Кроме того, у 2,8 % (8/282) пациентов появились нейтрализующие антитела к ромиплостиму. В общей сложности у 3,9 % (11/282) пациентов в любой момент времени при терапии ромиплостимом обнаруживались антитела к ТПО. Из этих 11 пациентов 2 имели связывающие ненейтрализующие антитела к ТПО. У одного пациента (0,35 %) был слабopоложительный результат на нейтрализующие антитела к ТПО после исходного уровня во время исследования (устойчивый отрицательный результат на антитела к ромиплостиму) при отрицательном результате на исходном уровне. Пациент демонстрировал транзиторный иммунный ответ в отношении нейтрализующий антител к ТПО и отрицательный результат в последнюю точку оценки в период исследования.

В пострегистрационное регистрационное исследование вошло 19 педиатрических пациентов. Антитела к ромиплостиму после начала терапии обнаруживались у 16 % (3/19), при этом у 5,3 % (1/19) пациентов выявлялись нейтрализующие антитела к ромиплостиму. Антител к ТПО не обнаруживалось. В это исследование было включено в общей сложности 184 подтвержденных взрослых пациента; антитела к ромиплостиму после начала терапии обнаруживались у 3,8 % (7/184) из них, при этом у 0,5 % (1/184) выявлялись нейтрализующие антитела к ромиплостиму. Антитела без нейтрализующей активности к ТПО были выявлены у 2,2 % (4/184) взрослых пациентов.

Как и все терапевтические белки, ромиплостим обладает потенциальной иммуногенностью. В случае подозрения на образование нейтрализующих антител следует связаться с официальным представителем держателя регистрационного удостоверения для проведения анализа на антитела.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

При однократном введении ромиплостима крысам в дозе 1000 мкг/кг и многократном введении ромиплостима обезьянам в дозе 500 мкг/кг (т. е. в дозах, превышающих максимальную клиническую дозу 10 мкг/кг в 100 и 50 раз соответственно) не наблюдалось нежелательных реакций.

Симптомы

В случае передозировки количество тромбоцитов может повышаться и привести к тромбоэмболическим осложнениям.

Лечение

Если количество тромбоцитов возрастает стремительно, следует прекратить прием препарата Энплейт и далее тщательно наблюдать за уровнем тромбоцитов. Возобновление

приема препарата возможно только согласно рекомендациям по способу применения и дозировке (см. разделы 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; другие гемостатические средства системного действия.

Код АТХ: B02BX04

Механизм действия

Ромиплостим представляет собой Fc-пептидированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами ТПО (также известный как cMrp1) и индуцирующий увеличение образования тромбоцитов. Молекула пептидного антитела состоит из Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG1, в которой каждая одноцепочечная субъединица соединена ковалентной связью в С-конце с пептидной цепью, содержащей 2 ТПО рецептор-связывающих фрагмента. Ромиплостим производится путем рекомбинантной ДНК-технологии с использованием штамма *Escherichia coli* (*E. Coli*).

Аминокислотная последовательность ромиплостима не гомологична аминокислотной последовательности эндогенного ТПО. В доклинических и клинических исследованиях не отмечалось перекрестной реакции антител к ромиплостиму с эндогенным ТПО.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность ромиплостима оценивалась при продолжительности лечения до 5 лет. В клинических исследованиях лечение ромиплостимом приводило к дозозависимому повышению количества тромбоцитов. Время достижения максимального эффекта относительно количества тромбоцитов составляло около 10–14 дней и не зависело от дозы. После однократного подкожного введения ромиплостима в дозе от 1 до 10 мкг/кг у пациентов с ИТП пик количества тромбоцитов превышал в 1,3–14,9 раза исходное количество тромбоцитов в течение 2–3 недель. Ответ на лечение у всех пациентов был разным. У большинства пациентов с ИТП, получавших в течение 6 недель ромиплостим в диапазоне доз от 1 до 3 мкг/кг, количество тромбоцитов варьировало в пределах от 50 до $450 \times 10^9/\text{л}$. Из 271 пациента с ИТП, получавшего ромиплостим в клинических исследованиях, 55 пациентов (20 %) были в возрасте 65 лет и старше, и 27 пациентов (10 %) — в возрасте 75 лет и старше. В плацебо-контролируемых

исследованиях никаких различий в безопасности и эффективности между пожилыми и молодыми пациентами выявлено не было.

Результаты фундаментальных плацебо-контролируемых исследований

Безопасность и эффективность ромиплостима была оценена в двух плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов с ИТП, получивших, по крайней мере, один курс лечения перед тем, как принять участие в исследовании, и представлявших полный спектр группы пациентов с ИТП.

В исследовании S1 (20030212) оценивались пациенты с сохраненной селезенкой, которые имели недостаточный ответ или непереносимость предшествующей терапии. На момент включения в исследование медиана времени, в течение которого пациенты имели диагноз ИТП, составила 2,1 года (диапазон от 0,1 до 31,6). Медиана количества курсов лечения ИТП, которые проходили пациенты перед включением в исследование, составила 3 курса (диапазон от 1 до 7). Предыдущее лечение включало в себя кортикостероиды (90 % всех пациентов), иммуноглобулины (76 %), ритуксимаб (29%), цитотоксическую терапию (21 %), даназол (11 %) и азатиоприн (5 %). Медиана количества тромбоцитов на момент включения в исследование составила $19 \times 10^9/\text{л}$.

В исследовании S2 (20030105) оценивались пациенты, подвергшиеся спленэктомии, у которых сохранялась тромбоцитопения. На момент включения в исследование медиана времени, в течение которого пациенты имели диагноз ИТП, составила 8 лет (диапазон от 0,6 до 44,8). Медиана количества курсов лечения ИТП, которые проходили пациенты в дополнение к спленэктомии перед включением в исследование, составила 6 курсов (диапазон от 3 до 10). Предыдущее лечение включало в себя кортикостероиды (98 % всех пациентов), иммуноглобулины (97 %), ритуксимаб (71 %), даназол (37 %), цитотоксическую терапию (68 %) и азатиоприн (24 %). Медиана количества тромбоцитов на момент включения в исследование составила $14 \times 10^9/\text{л}$.

Оба исследования проводились по сходному дизайну. Пациенты (старше 18 лет) были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали стартовую дозу ромиплостима 1 мкг/кг или плацебо соответственно. В течение 24 недель пациентам еженедельно проводилась однократная инъекция. Дозы корректировались с целью поддержания количества тромбоцитов (от 50 до $200 \times 10^9/\text{л}$). В обоих исследованиях эффективность определялась по увеличению числа пациентов, у которых было достигнуто стойкое повышение количества тромбоцитов. Средняя еженедельная доза у пациентов со спленэктомией составила 3 мкг/кг, и 2 мкг/кг — у пациентов с сохраненной селезенкой.

В обоих исследованиях значительно большая часть пациентов, получавших ромиплостим, продемонстрировала стойкий ответ в виде увеличения количества тромбоцитов по

сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях после первых 4-х недель применения ромиплостима количество тромбоцитов поддерживалось на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ у 50–70 % пациентов в течение 6-месячного периода лечения. В группе плацебо в течение 6-месячного периода лечения только 0–7 % пациентов смогли достичь тромбоцитарного ответа. Резюме ключевых конечных точек оценки эффективности представлено ниже.

Краткая информация о ключевых результатах по эффективности из плацебо-контролируемых исследований.

	Исследование 1 Пациенты с сохраненной селезенкой		Исследование 2 Пациенты после спленэктомии		Объединенные исследования 1 и 2	
	Ромиплостим (n = 41)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 42)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 83)	Плацебо (n = 42)
Число (%) пациентов со стойким тромбоцитар- ным ответом^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % ДИ)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
р-значение	<0,0001		0,0013		<0,0001	
Число (%) пациентов с общим тромбоцитар- ным ответом^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % ДИ)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
р-значение	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Среднее количество недель с тромбоцитар- ным ответом^c	15	1	12	0	14	1
(СО)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
р-значение	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

	Исследование 1		Исследование 2		Объединенные	
	Пациенты с сохраненной селезенкой		Пациенты после спленэктомии		исследования 1 и 2	
	Ромиплостим (n = 41)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 42)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 83)	Плацебо (n = 42)
Число (%) пациентов, которым требуется экстренная терапия^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % ДИ)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
р-значение	0,0001		0,0001		0,0001	
Число (%) пациентов со стойким тромбоцитар- ным ответом при стабильной дозе^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % ДИ)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
р-значение	0,0001		0,0046		<0,0001	

^a Стойкий тромбоцитарный ответ определяли как число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение минимум 6 недель в рамках периода исследования с недели 18 по неделю 25 при отсутствии экстренной терапии в любой момент периода лечения.

^b Общий тромбоцитарный ответ определяли как достижение стойкого или транзиторного тромбоцитарного ответа. Транзиторным тромбоцитарным ответом считалось число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение минимум 4 недель в рамках периода исследования с недели 2 по неделю 25, но без стойкого тромбоцитарного ответа. Пациент может не иметь еженедельного ответа в течение 8 недель после получения препаратов экстренной терапии.

^c Число недель с тромбоцитарным ответом определяли как число недель с уровнем тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ с недели 2 по неделю 25 исследования. Пациент может не иметь еженедельного ответа в течение 8 недель после получения препаратов экстренной терапии.

^d Экстренную терапию определяли как любое лечение, проводимое для повышения уровня тромбоцитов. Пациентов, которым требовались препараты экстренной терапии, не учитывали при подсчете стойкого тромбоцитарного ответа. Экстренная терапия, разрешенная во время исследования, включала в себя ВВИГ, переливание тромбоцитарной массы, анти-D иммуноглобулин и кортикостероиды.

^e Стабильную дозу определяли как дозу, поддерживаемую на уровне ± 1 мкг/кг в течение последних 8 недель терапии.

Результаты исследований с участием взрослых пациентов с впервые диагностированной и персистирующей ИТП

Исследование S3 (20080435) представляло собой открытое несравнительное исследование с участием взрослых пациентов с недостаточным ответом (число тромбоцитов: $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$) на терапию первой линии. В исследование было включено 75 пациентов, медиана возраста которых составила 39 лет (диапазон от 19 до 85); 59 % пациентов были женщинами.

Медиана времени с момента диагностирования ИТП до включения в исследование составила 2,2 месяца (диапазон от 0,1 до 6,6). У 60 % пациентов ($n = 45$) ИТП наблюдалась на протяжении < 3 месяцев, а у 40 % ($n = 30$) — ≥ 3 месяцев. Медиана количества тромбоцитов на момент скрининга составляла $20 \times 10^9/\text{л}$. Предыдущие методы лечения ИТП включали применение глюкокортикостероидов, иммуноглобулинов и анти-D иммуноглобулинов. Пациенты, которые в тот момент уже получали лечение ИТП по постоянному графику дозирования, могли продолжать это лечение в течение всего исследования. Допускалось применение экстренной терапии (т. е. применение глюкокортикостероидов, анти-D иммуноглобулинов, дапсона, даназола и азатиоприна, а также внутривенное введение иммуноглобулинов и переливание тромбоцитов).

Пациенты получали однократную подкожную инъекцию ромиплостима один раз в неделю в течение 12 месяцев; индивидуальная доза корректировалась с целью поддержания необходимого числа тромбоцитов (от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$). В ходе исследования медиана еженедельной дозы ромиплостима составляла 3 мкг/кг (от 25-го до 75-го перцентиля: 2–4 мкг/кг).

В течение 12-месячного периода лечения у 70 из 75 пациентов (93 %), включенных в исследование 20080435, наблюдался тромбоцитарный ответ ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$). Среднее количество месяцев, в течение которых у пациентов наблюдался тромбоцитарный ответ, за 12-месячный период лечения составило 9,2 месяца (95 % ДИ: 8,3; 10,1), а медиана — 11 месяцев (95 % ДИ: 10; 11). Медиана времени до первого тромбоцитарного ответа по оценке Каплана-Мейера составила 2,1 недели (95 % ДИ: 1,1; 3,0). У 24 пациентов (32 %) наблюдалась стойкая ремиссия без лечения, которая определялась поддержанием числа тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение не менее 6 месяцев без терапии ромиплостимом и какой-либо другой терапии ИТП (сопутствующей или экстренной). Медиана времени до наступления такой ремиссии (поддержание числа тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение не менее 6 месяцев) составила 27 недель (диапазон от 6 до 57).

В комплексный анализ эффективности из 9 исследований ИТП (включая исследование S3) были включены данные 277 взрослых пациентов с ИТП продолжительностью ≤ 12 месяцев, получивших минимум одну дозу ромиплостима. Из 277 пациентов, получавших ромиплостим, у 140 пациентов выявлена впервые диагностированная ИТП (ИТП продолжительностью < 3 месяцев), и 137 пациентов имели персистирующую ИТП (ИТП продолжительностью от ≥ 3 до ≤ 12 месяцев). Доля пациентов со стойким тромбоцитарным ответом (число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение минимум 6 недель в рамках периода лечения с недели 18 по неделю 25) составила 50 % (95 % ДИ: 41,4 %; 58,6 %) у 140 пациентов с впервые диагностированной ИТП и 55 % (95 % ДИ: 46,7 %; 64,0 %) у 137 пациентов с персистирующей ИТП. Медиана (Q1, Q3) времени (в процентах), в течение которого наблюдался тромбоцитарный ответ (число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), составила 100,0 % (70,3–100,0 %) среди пациентов с впервые диагностированной ИТП и 93,5 % (72,2–100,0 %) среди пациентов с персистирующей ИТП. Кроме того, доля пациентов, нуждавшихся в экстренной терапии, составила 47,4 % среди пациентов с впервые диагностированной ИТП и 44,9 % среди пациентов с персистирующей ИТП.

Результаты исследований в сравнении со стандартной терапией у пациентов с сохраненной селезенкой

Исследование S4 (20060131) было открытым рандомизированным исследованием продолжительностью 52 недели с участием взрослых пациентов, которые получали ромиплостим или стандартную терапию. На момент включения в исследование медиана времени, в течение которого у пациентов имелся диагноз ИТП, составила 2 года (диапазон от 0,01 до 44,2). В данном исследовании проводилась оценка пациентов с сохраненной селезенкой с ИТП и уровнем тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Ромиплостим вводили 157 пациентам путем подкожной (п/к) инъекции один раз в неделю, начиная с дозы 3 мкг/кг, которую корректировали на всем протяжении исследования в диапазоне от 1 до 10 мкг/кг в целях поддержания количества тромбоцитов на уровне от 50 до $200 \times 10^9/\text{л}$. 77 пациентов получали стандартную терапию в соответствии со стандартной практикой, принятой в учреждении, или терапевтическими рекомендациями.

Общий процент показаний к спленэктомии составлял 8,9 % (14 из 157 пациентов) в группе ромиплостима по сравнению с 36,4 % (28 из 77 пациентов) в группе стандартной терапии при относительном риске (ромиплостим против стандартной терапии) 0,17 (95 % ДИ: 0,08; 0,35).

Общий процент пациентов с неэффективностью лечения составлял 11,5 % (18 из 157 пациентов) в группе ромиплостима по сравнению с 29,9 % (23 из 77 пациентов) в

группе стандартной терапии при относительно низком риске (ромиплостим против стандартной терапии) 0,31 (95 % ДИ: 0,15; 0,61).

Из 157 пациентов, рандомизированных в группу ромиплостима, три пациента не получали ромиплостим. Из 154 пациентов, получавших ромиплостим, общая средняя экспозиция к ромиплостиму для 154 пациентов составила 52,0 недели, в диапазоне от 2 до 53 недель. Наиболее часто использовали еженедельную дозу в диапазоне 3-5 мкг/кг (от 25-го до 75-го перцентиля соответственно; медиана — 3 мкг/кг).

Из 77 пациентов, рандомизированных в группу стандартной терапии, два пациента не получали стандартной терапии. Из 75 пациентов, получивших минимум одну дозу стандартной терапии, общая средняя экспозиция к стандартной терапии составила 51 неделю, в диапазоне от 0,4 до 52 недель.

Сокращение разрешенной сопутствующей лекарственной терапии ИТП

В обоих плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов пациенты, уже получающие терапию по поводу ИТП по установленной схеме, продолжали применять данные препараты в течение всего периода исследования (кортикостероиды, даназол и/или азатиоприн). В начале исследования терапию препаратами для лечения ИТП (преимущественно кортикостероиды) получали 21 пациент с сохраненной селезенкой и 18 пациентов, перенесших спленэктомию. У всех пациентов (100 %) после спленэктомии, получавших ромиплостим, стало возможным снижение дозы кортикостероидов более чем на 25 %, или даже отмена стандартной терапии для лечения ИТП в конце лечения, в сравнении с 17 % пациентов, получавших плацебо. У 73 % пациентов с сохраненной селезенкой, получавших ромиплостим, стало возможным снижение дозы более чем на 25 %, или даже отмена стандартной терапии для лечения ИТП в конце лечения, в сравнении с 50 % пациентов, получавших плацебо (см. Раздел 4.5).

Случаи кровотечений

В течение всей клинической программы лечения ИТП у взрослых наблюдалась обратная зависимость между случаями кровотечения и количеством тромбоцитов. Все клинически значимые случаи кровотечений (≥ 3 степени) происходили при уровне тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Все случаи кровотечений ≥ 2 степени происходили при уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Не было выявлено статистически значимых различий в общей частоте возникновения случаев кровотечений среди пациентов, получавших ромиплостим или плацебо.

В двух плацебо-контролируемых исследованиях у 9 взрослых пациентов отмечалось кровотечение, которое было расценено как серьезное, (5 [6,0 %] ромиплостим, 4 [9,8 %]

плацебо; относительный риск [ромиплостим/плацебо] = 0,59; 95 % доверительный интервал = (0,15; 2,31)). Случаи кровотечений 2 степени или выше отмечались у 15 % пациентов, получавших ромиплостим, и у 34 % пациентов, получавших плацебо (относительный риск; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95 % доверительный интервал = (0,14; 0,85)).

Дети

Оценку безопасности и эффективности ромиплостима у детей выполняли в двух плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях: в исследовании S5 (20080279; исследование 3 фазы с длительностью терапии ромиплостимом 24 недели) и исследовании S6 (20060195; исследование 1/2 фазы с длительностью терапии ромиплостимом 12 недель (до 16 недель в случае пациентов с ответом на лечение, переведенных в четырехнедельный период оценки фармакокинетики)).

В оба исследования включались педиатрические пациенты (в возрасте от ≥ 1 года до < 18 лет) с тромбоцитопенией (под которой понимали в обоих исследованиях среднее для 2-х измерений число тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$, при этом ни в одном случае число тромбоцитов не должно было быть $> 35 \times 10^9/\text{л}$) при ИТП, не зависимо от того, выполнялась ли им спленэктомия.

В исследовании S5 62 пациента рандомизировали в соотношении 2:1 в группы ромиплостима ($n = 42$) и плацебо ($n = 20$) и стратифицировали в одну из трех когорт в зависимости от возраста. Начальная доза ромиплостима составляла 1 мкг/кг. Проводилась коррекция доз для поддержания числа тромбоцитов на уровне $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее часто используемая недельная доза была равна 3–10 мкг/кг при максимально допустимой дозе в рамках исследования 10 мкг/кг. Препарат вводили в виде однократной подкожной еженедельной инъекции на протяжении 24 недель. Из этих 62 пациентов, у 48 пациентов продолжительность ИТП составляла > 12 месяцев (у 32 пациентов, получавших ромиплостим, и у 16 пациентов, получавших плацебо).

В качестве первичной конечной точки была определена частота стойкого ответа: число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение минимум 6 недель в рамках периода лечения с недели 18 по неделю 25. В целом, в группе ромиплостима доля пациентов, которые достигли первичной конечной точки, была существенно выше в сравнении с группой плацебо ($p = 0,0018$). В группе ромиплостима стойкий ответ тромбоцитов был зарегистрирован у 22 пациентов (52 %), а в группе плацебо у 2 пациентов (10 %): от ≥ 1 года до < 6 лет 38 % против 25 %; от ≥ 6 до < 12 лет 56 % против 11 %; от ≥ 12 до < 18 лет 56 % против 0.

В подгруппе пациентов с ИТП продолжительностью более 12 месяцев частота стойкого ответа также была значительно выше в группе ромиплостима по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0022$). В общей сложности у 17 пациентов (53,1 %) был отмечен стойкий тромбоцитарный ответ в группе ромиплостима по сравнению с 1 пациентом (6,3 %) в группе плацебо: от ≥ 1 до < 6 лет 28,6 % против 25 %; от ≥ 6 до < 12 лет 63,6 % против 0 %; от ≥ 12 до < 18 лет 57,1 % против 0 %.

Под комбинированной конечной точкой по оценке геморрагических явлений понимали клинически значимые эпизоды кровотечения или использование средств экстренной терапии для предупреждения клинически значимого геморрагического явления в рамках периода терапии с недели 2 по неделю 25. Под клинически значимым геморрагическим явлением понимали эпизод кровотечения ≥ 2 степени в соответствии с Общей терминологией и критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE) версии 3.0. В группах ромиплостима и плацебо среднее (СО) количество геморрагических явлений составило 1,9 (4,2) и 4,0 (6,9) соответственно при медианном (Q_1 , Q_3) количестве эпизодов кровотечения 0,0 (0, 2) и 0,5 (0, 4,5) соответственно. В подгруппе пациентов с продолжительностью ИТП > 12 месяцев, среднее (СО) количество комбинированных конечных точек эпизодов кровотечений составляло 2,1 (4,7) в группе ромиплостима и 4,2 (7,5) в группе плацебо с медианой (Q_1 , Q_3) количества случаев кровотечений 0,0 (0, 2) в группе ромиплостима и 0,0 (0, 4) в группе плацебо. Поскольку результат статистической проверки частоты использования средств экстренной терапии не был значимым, статистической проверки комбинированной конечной точки числа геморрагических явлений не проводили.

В исследовании S6 22 пациента были рандомизированы в соотношении 3:1 в группы ромиплостима ($n = 17$) и плацебо ($n = 5$). Дозы повышали с шагом 2 мкг/кг каждые 2 недели для достижения целевого числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. В группе ромиплостима частота ответа тромбоцитов была статистически значимо выше, чем в группе плацебо ($p = 0,0008$). Из этих 22 пациентов у 17 продолжительность ИТП составляла > 12 месяцев (14 пациентов получали ромиплостим и 3 пациента получали плацебо). Лечение ромиплостимом привело к статистически значимо более высокой частоте тромбоцитарного ответа по сравнению с плацебо ($p = 0,0147$).

Педиатрические пациенты, завершившие участие в предыдущем исследовании ромиплостима (в том числе исследование S5), были допущены к участию в исследовании S7 (20090340) – открытом дополнительном исследовании по оценке безопасности и эффективности долгосрочного применения ромиплостима у детей с ИТП.

В данном исследовании приняли участие в общей сложности 66 пациентов, в том числе 54 пациента (82 %), завершивших участие в исследовании S5. Из них 65 пациентов (98,5 %) получили не менее 1 дозы ромиплостима. Медиана (Q1, Q3) продолжительности лечения составила 135,0 недель (95,0 недель, 184,0 недели). Средняя (Q1, Q3) недельная доза составила 4,82 мкг/кг (1,88 мкг/кг, 8,79 мкг/кг). Медианой (Q1, Q3) наиболее распространенной дозы, которую получали пациенты в течение периода лечения, было 5,0 мкг/кг (1,0 мкг/кг, 10,0 мкг/кг). Из 66 пациентов, включенных в исследование, у 63 пациентов продолжительность ИТП составляла более 12 месяцев. Все 63 пациента получили не менее 1 дозы ромиплостима. Медиана (Q1, Q3) продолжительности лечения составила 138,0 недель (91,1 недели, 186,0 недель). Средняя (Q1, Q3) недельная доза составила 4,82 мкг/кг (1,88 мкг/кг, 8,79 мкг/кг). Медианой (Q1, Q3) наиболее распространенной дозы, которую получали пациенты в течение периода лечения, было 5,0 мкг/кг (1,0 мкг/кг, 10,0 мкг/кг).

На всем протяжении исследования общая частота тромбоцитарного ответа у пациентов (1 или несколько результатов подсчета количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии экстренной терапии) составила 93,8 % ($n = 61$) и была схожей во всех возрастных группах. У всех пациентов медиана количества месяцев (Q1, Q3) с тромбоцитарным ответом составила 30,0 (13,0 месяцев, 43,0 месяца), а медиана времени участия в исследовании (Q1, Q3) — 34,0 месяца (24,0 месяца, 46,0 месяцев). У всех пациентов средний (Q1, Q3) процент месяцев с тромбоцитарным ответом составил 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) и был одинаковым во всех возрастных группах.

В подгруппе пациентов с продолжительностью ИТП более 12 месяцев общая посубъектная частота тромбоцитарного ответа составила 93,7 % ($n = 59$) и была схожей во всех возрастных группах. У всех пациентов медиана количества месяцев (Q1, Q3) с тромбоцитарным ответом составила 30,0 (13,0 месяцев, 43,0 месяца), а медиана времени участия в исследовании (Q1, Q3) — 35,0 месяцев (23,0 месяца, 47,0 месяцев). У всех пациентов средний (Q1, Q3) процент месяцев с тромбоцитарным ответом составил 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) и был одинаковым во всех возрастных группах.

В общей сложности 31 пациент (47,7 %) применял сопутствующую терапию по поводу ИТП в период исследования, в том числе 23 пациента (35,4 %) применяли препараты экстренной терапии, и 5 пациентов (7,7 %) применяли сопутствующие препараты экстренной терапии в начале исследования. Посубъектная распространенность применения сопутствующей терапии по поводу ИТП на протяжении исследования демонстрировала тенденцию к снижению: с 30,8 % (недели с 1 по 12) до < 20,0 % (недели с 13 по 240), а затем составила 0 % с недели 240 до конца исследования.

В подгруппе пациентов с продолжительностью ИТП более 12 месяцев 29 пациентов (46,0 %) применяли сопутствующую терапию по поводу ИТП во время исследования, в том числе 21 пациент (33,3 %) применял препараты экстренной терапии, и 5 пациентов (7,9 %) применяли сопутствующие препараты экстренной терапии по поводу ИТП в начале исследования. Посубъектная распространенность применения сопутствующей терапии по поводу ИТП на протяжении исследования демонстрировала тенденцию к снижению: с 31,7 % (недели с 1 по 12) до < 20,0 % (недели с 13 по 240), а затем составила 0 % с недели 240 до конца исследования.

Посубъектная распространенность применения препаратов экстренной терапии в течение исследования демонстрировала тенденцию к снижению: с 24,6 % (недели с 1 по 12) до < 13,0 % (недели с 13 по 216), затем составила 0 % после недели 216 до конца исследования. Похожее снижение посубъектной распространенности применения препаратов экстренной терапии в течение исследования наблюдалось в подгруппе пациентов с ИТП длительностью более 12 месяцев: с 25,4 % (недели с 1 по 12) до ≤ 13,1 % (недели с 13 по 216), затем составила 0 % после недели 216 до конца исследования. Исследование S8 (20101221) представляло собой долгосрочное несравнительное открытое многоцентровое исследование фазы 3 с участием 203 детей с ИТП, диагностированной в течение не менее 6 месяцев, ранее прошедших не менее 1 курса лечения ИТП (за исключением терапии ромиплостимом) или не соответствовавших критериям других методов лечения ИТП. Ромиплостим вводился один раз в неделю в виде подкожной инъекции начиная с дозы 1 мкг/кг, которую еженедельно повышали (максимальная доза: 10 мкг/кг) с целью достижения числа тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$. Медиана возраста пациентов составила 10 лет (диапазон от 1 до 17), а медиана продолжительности лечения — 155,9 недели (диапазон от 8,0 до 163,0).

Среднее (SD) значение и медиана времени (в процентах), в течение которого наблюдался тромбоцитарный ответ (число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), за первые 6 месяцев после начала применения ромиплостима при отсутствии экстренной терапии в последние 4 недели составили 50,57 % (37,01) и 50,0 % соответственно. В целом 60 пациентов (29,6 %) получили экстренную терапию. Проведение экстренной терапии (т. е. применение глюкокортикостероидов, азатиоприна, анти-D иммуноглобулинов и даназола, а также переливание тромбоцитов и внутривенное введение иммуноглобулинов) допускалось.

Также в исследовании S8 у получавших ромиплостим детей с ИТП проводилась оценка костного мозга на предмет накопления ретикулина и коллагена и наличия патологических изменений. Для оценки ретикулина и коллагена использовалась модифицированная шкала

Bauermeister, а наличие патологических изменений в костном мозге определялось с помощью цитогенетических исследований и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). В зависимости от когорты, в которую пациенты были распределены при включении в исследование, оценка ретикулина и коллагена в костном мозге у них проводилась через один год (когорта 1) или два года (когорта 2) и сравнивалась с исходными значениями, полученными в начале исследования. Из 79 пациентов, включенных в 2 когорты, у 27 из 30 пациентов (90 %) из когорты 1 и у 36 из 49 пациентов (73,5 %) из когорты 2 в ходе исследования были получены поддававшиеся оценке биоптаты костного мозга. У 18,5 % пациентов (5 из 27) из когорты 1 и 47,2 % пациентов (17 из 36) из когорты 2 был зарегистрирован повышенный уровень накопления ретикулина. Ни у одного из пациентов обеих когорт не было выявлено ни коллагенового фиброза, ни патологических изменений в костном мозге, не соответствовавших картине ИТП.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ромиплостима основана на мишень-опосредованном распределении препарата, что, вероятно, обусловлено рецепторами к ТПО, расположенными на поверхности тромбоцитов и других клеток тромбоцитарного ростка, таких как мегакарициты.

Абсорбция

После подкожного введения от 3 до 15 мкг/кг ромиплостима, максимальная концентрация ромиплостима в плазме крови у пациентов с ИТП отмечалась через 7–50 часов (в среднем, через 14 часов). Концентрации препарата в плазме крови варьировали у разных пациентов и не коррелировали с назначенной дозой. Концентрации ромиплостима в плазме крови, вероятно, имеют обратную связь с количеством тромбоцитов.

Распределение

Объем распределения ромиплостима у здоровых добровольцев после внутривенного введения нелинейно снижается от 122; 78,8 до 48,2 мл/кг для внутривенных доз 0,3; 1,0 и 10 мкг/кг соответственно. Такое нелинейное снижение объема распределения соответствует мишень-опосредованному связыванию ромиплостима (рецепторы мегакарицитов и тромбоцитов), которое может быть насыщенным при более высоких дозах.

Элиминация

Период полувыведения ромиплостима у пациентов с ИТП варьирует от 1 до 34 дней (в среднем, 3,5 дней).

Выведение ромиплостима из плазмы крови частично зависит от экспрессии рецепторов ТПО на тромбоцитах. Как следствие полученной дозы, у пациентов с высоким количеством тромбоцитов обнаруживаются низкие концентрации в плазме и *наоборот*. В другом исследовании с участием пациентов с ИТП не наблюдалось кумуляции после 6 недель еженедельного применения ромиплостима (3 мкг/кг).

Особые группы пациентов

Не проводилось исследований фармакокинетики ромиплостима у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Предположительно, фармакокинетика ромиплостима не зависит от возраста, массы тела и пола в клинически значимой степени.

Дети

Фармакокинетические данные для ромиплостима были получены в двух исследованиях с участием 21 педиатрического пациента с ИТП. В исследовании S6 (20060195) были представлены данные 17 пациентов, получавших дозы ромиплостима в диапазоне от 1 до 10 мкг/кг. В исследовании S7 (20090340) были представлены данные применения высоких концентраций ромиплостима у 4 пациентов (2 пациента получали дозу 7 мкг/кг и 2 пациента — дозу 9 мкг/кг). Сывороточные концентрации ромиплостима у педиатрических пациентов с ИТП были в диапазоне значений, отмечаемых у взрослых пациентов с ИТП, которым вводился ромиплостим в том же диапазоне доз. Как и в случае взрослых пациентов с ИТП, фармакокинетика ромиплостима сильно варьирует у детей, пациентов с ИТП, и характеризуется недостоверностью и непредсказуемостью. Однако ввиду недостаточности данных сделать какие-либо конструктивные выводы о влиянии дозы и возраста на фармакокинетику ромиплостима не представляется возможным.

5.3 Данные доклинической безопасности

Были проведены исследования токсичности многократных доз у крыс продолжительностью до 4 недель, и у обезьян продолжительностью до 6 месяцев. В целом, эффекты, отмечавшиеся в ходе этих исследований, были связаны со стимуляцией тромбопоэза ромиплостимом и были схожими, независимо от продолжительности исследования. Реакции в месте инъекции также были связаны с введением ромиплостима. При всех уровнях исследуемых доз в костном мозге у крыс отмечался миелофиброз. В этих исследованиях миелофиброз не отмечался у животных после 4-недельного восстановительного периода после лечения, что свидетельствует о его обратимости.

В 1-месячных исследованиях токсичности на крысах и обезьянах отмечалось легкое снижение количества эритроцитов, гематокрита и гемоглобина. Также отмечался стимулирующий эффект на продукцию лейкоцитов, поскольку количество нейтрофилов,

лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов было слегка увеличено. При более длительном долгосрочном исследовании у обезьян не отмечалось воздействия на эритроидный и лейкоцитарный ростки при применении ромиплостима в течение 6 месяцев при снижении частоты введения ромиплостима с трех раз в неделю до одного раза в неделю. Кроме того, в опорных исследованиях фазы 3 ромиплостим не оказывал эффекта на эритроцитарный и лейкоцитарный ростки в сравнении с пациентами, получавшими плацебо.

Из-за образования нейтрализующих антител фармакодинамические эффекты ромиплостима у крыс были часто сниженными при длительном применении. Исследования токсикокинетики продемонстрировали отсутствие взаимодействия антител с измеренными концентрациями. Несмотря на то, что в исследованиях на животных использовали высокие дозы, из-за различий между видами лабораторных животных и человеком в отношении чувствительности к фармакодинамическому эффекту ромиплостима и эффекту нейтрализующих антител, безопасный диапазон концентраций не может быть достоверно оценен.

Канцерогенез

Канцерогенный потенциал ромиплостима не исследовался. Поэтому риск потенциальной канцерогенности ромиплостима у человека остается неизвестным.

Репродуктивная токсичность

Во всех исследованиях неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие образовывались нейтрализующие антитела, которые могли ингибировать эффекты ромиплостима. В исследованиях эмбриофетального развития на крысах и мышах снижение материнской массы тела отмечалось только у мышей. У мышей отмечалось повышение постимплантационной гибели плода. В исследовании пренатального и постнатального развития у крыс отмечалось увеличение длительности беременности и незначительное увеличение частоты перинатальной смертности крысят. Известно, что у крыс ромиплостим проникает через плацентарный барьер и может передаваться от матери развивающемуся плоду и стимулировать продукцию тромбоцитов у плода. У ромиплостима не отмечалось влияния на фертильность у крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Е421)

Сахароза

L-гистидин

Полисорбат 20

Хлористоводородная кислота (для регулирования pH)

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

Особые указания по условиям хранения

После восстановления: химическая и физическая стабильность восстановленного препарата сохраняется в течение 24 часов при температуре 25 °С или в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С, в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать немедленно. Если немедленного применения не последовало, сроки и условия хранения восстановленного препарата перед использованием остаются на ответственности потребителя. Срок хранения восстановленного препарата не должен превышать 24 часа при температуре 25 °С, или 24 часа в холодильнике (при температуре 2–8 °С). Препарат следует хранить в защищенном от света месте.

После разведения: было показано, что химико-физические свойства раствора после восстановления и разведения остаются стабильными в течение 4 часов при 25 °С при хранении разведенного препарата в шприце одноразового использования или в течение 4 часов в холодильнике (2–8 °С) при хранении разведенного препарата в оригинальном флаконе.

С микробиологической точки зрения разведенный лекарственный препарат следует использовать незамедлительно. Если раствор используют не сразу, за сроки и условия его хранения до применения несет ответственность использующее препарат лицо, при этом в норме раствор препарата следует хранить не дольше 4 часов при 25 °С в шприцах

одноразового использования или 4 часов в холодильнике (2–8 °С) в оригинальных флаконах с защитой от воздействия света.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

Препарат может храниться вне холодильника в течение 30 дней при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Флакон объемом 5 мл из стекла типа I с 13 мм эластомерной пробкой, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком. По 1 маркированному флакону объемом 5 мл помещают в контурную ячейковую упаковку.

Одну контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки для контроля первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Восстановление

Энплейт является стерильным лекарственным препаратом, не содержит консервантов или стабилизаторов и предназначен для однократного применения. Энплейт следует восстанавливать в соответствии с надлежащими правилами асептики.

Энплейт 250 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, следует восстановить в 0,72 мл стерильной воды для инъекций для получения объема 0,5 мл. Каждый флакон содержит достаточное количество ромиплостима для гарантии получения раствора с концентрацией 250 мкг/0,5 мл (см. содержимое флакона в таблице ниже).

Таблица 4. Содержимое флакона:

Флакон препарата Энплейт для однократного применения	Общее содержание ромиплостима во флаконе		Объем стерильной воды для инъекций		Доставляемое количество и объем	Финальная концентрация
250 мкг	375 мкг	+	0,72 мл	=	250 мкг в 0,50 мл	500 мкг/мл

Для восстановления лекарственного препарата следует использовать только стерильную воду для инъекций. Не использовать натрия хлорид или бактериостатическую воду для восстановления препарата.

Воду для инъекций следует вводить во флакон. Флакон можно осторожно перевернуть для растворения содержимого. **Флакон не следует встряхивать или энергично перемешивать его содержимое.** Обычно растворение препарата Энплейт занимает менее 2 минут. Готовый раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Перед применением следует визуально убедиться в отсутствии посторонних частиц и нарушения цвета раствора. Не использовать окрашенный раствор или раствор, содержащий посторонние частицы.

Условия хранения лекарственного препарата после восстановления указаны в подразделе 6.3.

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с требованиями.

Ввиду отсутствия исследований фармацевтической совместимости не следует смешивать лекарственный препарат с другими препаратами, за исключением тех, которые указаны выше.

Разведение (требуется, когда рассчитанная индивидуальная доза пациента составляет менее 23 мкг)

После исходного восстановления лиофилизата с использованием соответствующего объема стерильной воды для инъекций концентрация ромиплостима, независимо от объема флакона, составляет 500 мкг/мл. Если рассчитанная индивидуальная доза пациента составляет менее 23 мкг (см. раздел 4.2), восстановленный раствор необходимо дополнительно развести до требуемого объема (см. таблицу ниже) до 125 мкг/мл **с помощью стерильного без консервантов раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций.**

Таблица 5. Рекомендации по разведению:

Флакон Энплейт для однократного применения	Ввести указанный объем стерильного без консервантов раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций во флакон с восстановленным раствором.	Концентрация после разведения
250 мкг	2,25 мл	125 мкг/мл

При разведении следует использовать только стерильный без консервантов раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций. Восстановленный раствор нельзя разводить раствором декстрозы (5 %) в воде или стерильной водой для инъекций. Возможность использования других разбавителей не изучалась. Условия хранения восстановленного лекарственного препарата после разведения см. в разделе 6.3.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.,

Минервум 7061

4817 ZK Бреда

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Амджен»

123112, Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, проезд 1-й

Красногвардейский, д. 15, помещ. 1/4

Тел: +7 (495) 745 0478

Факс: +7 (499) 995 1965

Эл. почта: reception-ru@amgen.com

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

041609, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, с. Бесагаш,
ул. Түркістан, здание 1

Тел./Факс: +7 727 389 95 45

Эл. почта: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь

Представительство ООО «AlenMed Promotion» (Латвия) в Республике Беларусь

220020, г. Минск, пр. Победителей, 103, 7-й этаж, помещение 4

Тел.: +375 17 308-73-84

Факс: +375 17 308-73-88

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(000352)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№000352-ГП-BY

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к препаратам отпускаемым по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Энплейт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<https://eec.eaeunion.org>).