

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Стимплейт, 500 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Действующее вещество: ромиплостим (romiplostim), получено с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ромиплостим.

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

Каждый флакон лекарственного препарата Стимплейт, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 250 мкг содержит 375 мкг ромиплостима. Дополнительное количество ромиплостима включено в каждый флакон, чтобы гарантировать получение 250 мкг ромиплостима. После растворения количество доставляемого ромиплостима составляет 250 мкг в 0,5 мл.

Стимплейт, 500 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Каждый флакон лекарственного препарата Стимплейт, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 500 мкг содержит 625 мкг ромиплостима. Дополнительное количество ромиплостима включено в каждый флакон, чтобы гарантировать получение 500 мкг ромиплостима. После растворения количество доставляемого ромиплостима составляет 500 мкг в 1 мл.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Аморфная масса белого цвета.

Восстановленный препарат: прозрачная, бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые:

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

Дети:

Препарат Стимплейт показан для лечения хронической первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) у детей от одного года и старше, которые резистентны к другим видам лечения (например, глюкокортикостероидам, иммуноглобулинам) (см. разделы 4.2 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Стимплейт применяют 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 и объема ромиплостима

Индивидуальная доза пациента (мкг)	<p>Индивидуальная доза пациента (мкг) = масса тела (кг) x доза в мкг/кг.</p> <p>Начальную дозу всегда следует рассчитывать на основании фактической массы тела на начало терапии.</p> <ul style="list-style-type: none"> У взрослых пациентов дозу корректируют в дальнейшем только исходя из изменений числа тромбоцитов. У детей дозу корректируют в дальнейшем в зависимости от изменения числа тромбоцитов и с учетом изменения массы тела. Массу тела рекомендуется измерять каждые 12 недель.
Если индивидуальная доза пациента ≥ 23 мкг	<p>Восстановите лиофилизированный препарат как описано в разделе «<i>Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации</i>». Полученная концентрация составляет 500 мкг/мл.</p> <p>Объем для введения (мл) = индивидуальная доза пациента (мкг) / 500 мкг/мл (округлите объем до сотой доли мл)</p>
Если индивидуальная доза пациента < 23 мкг	<p>Для обеспечения введения точной дозы необходимо разведение. Восстановите лиофилизированный препарат и затем разведите его, как описано в разделе «<i>Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации</i>». Полученная концентрация составляет 125 мкг/мл.</p> <p>Объем для введения (мл) = индивидуальная доза пациента (мкг) / 125 мкг/мл (округлите объем до сотой доли мл)</p>
Пример	<p>Пациенту с массой тела 10 кг начато лечение ромиплостимом в дозе 1 мкг/кг.</p>

	<p>Индивидуальная доза пациента (мкг) = 10 кг x 1 мкг/кг = 10 мкг.</p> <p>Поскольку доза составляет <23 мкг, для обеспечения введения точной дозы необходимо разведение. Восстановите лиофилизированный препарат и затем разведите его, как описано в разделе «<i>Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации</i>». Полученная концентрация составляет 125 мкг/мл.</p> <p>Объем для введения (мл) = 10 мкг / 125 мкг/мл = 0,08 мл.</p>
--	--

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 $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Уровень тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере, в течение 4 недель без коррекции дозы). В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно и корректировать дозы в соответствии с информацией из таблицы (Таблица 2) с целью поддержания уровня 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. Корректировка дозы с учетом количества тромбоцитов

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы
< 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 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).

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.

Врач должен периодически проводить клиническое обследование пациента и на индивидуальной основе 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

Пациенты 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 в клинических исследованиях принимали участие лишь небольшое количество пациентов пожилого возраста.

Дети

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

Печеночная недостаточность

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, связанной 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 тромбоэмболических осложнений.

Почечная недостаточность

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

Способ применения

Для подкожного введения.

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

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу препарата 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 развитие кровотечения после отмены лечения

После отмены ромиплостима возможен рецидив тромбоцитопении. Риск развития кровотечения повышается, если отмена ромиплостима происходит на фоне применения антикоагулянтов или антиагрегантов. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача для своевременного выявления снижения уровня 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 по результатам 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 лечения ромиплостимом, 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 лечения 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

Количество тромбоцитов, превышающее норму, является фактором риска развития тромботических/тромбоэмболических осложнений. В клинических исследованиях ромиплостима наблюдаемая частота тромботических/тромбоэмболических осложнений

составила 3,6% для плацебо и 6,0% для ромиплостима. Необходимо соблюдать осторожность при применении ромиплостима у пациентов с известным риском тромбоза, включая, но, не ограничиваясь, наследственные (например, фактор V Лейдена) или приобретенные (например, дефицит АТIII, антифосфолипидный синдром) факторы риска, пожилой возраст, продолжительную иммобилизацию, злокачественные новообразования, применение гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, хирургическое вмешательство/травма, ожирение и курение.

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

Ошибки при применении препарата Стимплейт.

У пациентов, получающих ромиплостим, сообщалось о медицинских ошибках, включающих передозировку и введение недостаточной дозы. Необходимо строго соблюдать рекомендации по расчету и коррекции дозы. У некоторых педиатрических пациентов точность дозирования зависит от дополнительного разведения восстановленного раствора, что может повысить риск медицинской ошибки. Передозировка может привести к чрезмерному увеличению количества тромбоцитов, и, как следствие, развитию тромботических/тромбоэмболических осложнений. При чрезмерном увеличении количества тромбоцитов необходимо прекратить лечение препаратом Стимплейт и контролировать количество тромбоцитов. Возобновлять лечение препаратом Стимплейт нужно 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.

Прогрессия имеющегося миелодиспластического синдрома (МДС)

Соотношение польза-риск для ромиплостима установлено только в отношении лечения тромбоцитопении на фоне ИТП. Не следует применять ромиплостим при других клинических состояниях, ассоциированных с тромбоцитопенией.

Диагноз ИТП у взрослых и пожилых пациентов должен быть подтвержден путем исключения других заболеваний, выражающихся в тромбоцитопении, в частности, необходимо исключить МДС. Аспирацию и биопсию костного мозга, как правило, следует проводить на протяжении всего заболевания и терапии, особенно у пациентов старше 60 лет, 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 количества тромбоцитов 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 эритроцитов (уменьшение) и лейкоцитов (увеличение) наблюдались во время доклинических исследований токсичности препарата (у крыс и обезьян), так же, как и у пациентов с ИТП. У пациентов могут возникнуть сопутствующая анемия и лейкоцитоз (с окном в 4 недели) независимо от статуса спленэктомии, но более часто наблюдались у пациентов с удаленной селезенкой. Следует предусмотреть контроль данных параметров у пациентов, получающих лечение ромиплостимом.

4.5. Взаимодействия 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 выше пределов рекомендуемого диапазона (см. раздел 4.2).

Применение глюкокортикостероидов, даназола и азатиоприна может быть снижено или прекращено при одновременном применении данных препаратов с ромиплостимом. Необходимо контролировать количество тромбоцитов при сокращении или отмене других препаратов для лечения ИТП для того, чтобы предотвратить снижение уровня тромбоцитов ниже рекомендуемого.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении ромиплостима у беременных женщин. 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.

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 ребенка при грудном вскармливании. 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 потенциально опасными механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На основании анализа данных всех взрослых пациентов 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 ромиплостимом, 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 ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), 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).

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции верхних дыхательных путей Ринит***	Гастроэнтерит Фарингит*** Конъюнктивит*** Ушная инфекция*** Синусит***	Грипп Местная инфекция Назофарингит
<i>Доброкачественные, злокачественные и</i>			Множественная миелома

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
<i>неуточненные новообразования (включая, кисты и полипы)</i>			Миелофиброз
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Нарушения со стороны костного мозга* Тромбоцитопения* Анемия	Апластическая анемия Недостаточность костного мозга Лейкоцитоз Спленомегалия Тромбоцитемия Увеличение количества тромбоцитов Аномальное количество тромбоцитов
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Гиперчувствительность*	Ангioneвротический отек	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			Непереносимость алкоголя Анорексия Снижение аппетита Дегидратация Подагра
<i>Психические расстройства</i>		Бессонница	Депрессия Необычные сновидения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Вертиго Мигрень Парестезия	Клонические судороги Дисгевзия Гипестезия Гипогевзия Периферическая нейропатия Тромбоз поперечного синуса
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			Субконъюнктивальное кровоизлияние Нарушение аккомодации Слепота Расстройства зрения Зуд глаз Повышение слезоотделения Отек диска

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
			зрительного нерва Нарушения зрительного восприятия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			Головокружение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Ощущение сильного сердцебиения	Инфаркт миокарда Увеличение частоты сердечных сокращений
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Прилив крови	Тромбоз глубоких вен Артериальная гипотензия Эмболия периферических сосудов Ишемия периферических сосудов Флебит Поверхностный тромбофлебит Тромбоз Эритроцитопения
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Боль в ротоглотке***	Эмболия легочной артерии*	Кашель Ринорея Ощущение сухости в горле Одышка Заложенность носа Боль при дыхании
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Боль в верхней части живота***	Тошнота Диарея Боль в животе Запор Диспепсия	Рвота Кровотечение из прямой кишки Неприятный запах изо рта Дисфагия Рефлюкс-эзофагит Гематоксизия (появление неизменной крови в каловых массах) Кровотечение из ротовой полости Дискомфорт в области живота Стоматит Изменение цвета

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
			зубов
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			Тромбоз воротной вены Повышение активности «печеночных» трансаминаз
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>		Кожный зуд Экхимозы 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
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		Артралгия Миалгия Мышечный спазм Боль в конечностях Боль в спине Боль в костях	Мышечное напряжение Мышечная слабость Боль в плече Мышечные подергивания
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			Наличие белка в моче
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			Кровотечение из влагалища
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		Утомляемость Периферический отек Гриппоподобное	Геморрагии в месте инъекции Боль в грудной клетке Раздражительность

Класс системы органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто
		состояние Боль Астения Лихорадка Озноб Реакции в месте инъекции Периферический отек***	Недомогание Отек лица Чувство жара Ощущение беспокойства
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			Повышение артериального давления Повышение активности лактатдегидрогеназы крови Повышение температуры тела Снижение массы тела Повышение массы тела
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>		Ушиб	

* подробные сведения представлены ниже в подразделе см. раздел 4.4.

** Реакции гиперчувствительности включают сыпь, крапивницу и ангионевротический отек

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, были связаны врачами-исследователями с проводимым лечением.

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) развивались при уровне тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Все случаи кровотечений ≥ 2 степени регистрировались при уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Не было выявлено статистически значимых различий между всеми наблюдавшимися случаями 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; отношение шансов [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 (отношение шансов; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95% доверительный интервал = (0,14; 0,85)).

В педиатрических исследованиях 3 фазы среднее число комбинированных конечных точек эпизодов кровотечений (см. раздел 5.1) составляло $1,9 \pm 4,2$ в группе ромиплостима и $4,0 \pm 6,9$ в группе плацебо.

Тромбоцитоз

По совокупности данных всех взрослых пациентов с ИТП, получавших ромиплостим в 4 контролируемых и 5 неконтролируемых клинических исследованиях, было выявлено 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 нечастым нежелательным явлением ($\geq 1/1000$ 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

По совокупности данных 4 контролируемых и 5 неконтролируемых клинических исследований у взрослых пациентам с ИТП, получавших ромиплостим, 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 всех 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 продолжающемся клиническом исследовании с участием детей, среди пациентов с подлежащими оценке результатами биопсии костного мозга в период исследования у 5 из 27 пациентов (18,5%) отмечалось увеличение образования ретикулина через 1 год лечения ромиплостимом, и у 17 из 36 пациентов (47,2%) увеличилось образование ретикулина через 2 года лечения. Однако, ни у одного пациента не было выявлено каких-либо изменений в костном мозге, которые не соответствовали основному диагнозу ИТП на исходном уровне или в процессе лечения.

Иммуногенность

В клинических исследованиях ромиплостима у взрослых пациентов с ИТП антитела к ромиплостиму и ТПО определялись в 5,7% (60/1046) и 3,2% (33/1046) случаев, 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 финальная оценка нейтрализующих антител к ромиплостиму показала отрицательный результат (транзиторно положительные) и у 2 пациентов сохранялась персистенция нейтрализующих антител на протяжении всего периода наблюдения. Уровень существующих до начала лечения 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 до начала лечения. Кроме того, у 2,8% (8/282) пациентов в процессе лечения появились нейтрализующие антитела к ромиплостиму. У 3,9% (11/282) пациентов в любой момент времени 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 начала лечения (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 рамках пострегистрационного регистрового исследования у 19 педиатрических пациентов после начала терапии антитела к ромиплостиму обнаруживались у 16% (3/19) пациентов, при этом у 5,3% (1/19) из них выявлялись нейтрализующие антитела. Антитела к ТПО не были обнаружены. У включенных в исследование 184 взрослых пациентов с ИТП антитела к ромиплостиму после начала терапии обнаруживались у 3,8% (7/184), 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 снижения эффективности терапии следует провести анализ на наличие нейтрализующих антител к ромиплостиму.

Дети

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

Нежелательные реакции у детей определялись 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 $< 1/10$).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Контактные данные уполномоченных организаций всех государств – членов ЕАЭС, где планируется регистрация препарата, представлены ниже:

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере
здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная

почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В случае передозировки количество тромбоцитов может повышаться и привести к тромбоэмболическим осложнениям. Если количество тромбоцитов возрастает стремительно, следует прекратить прием препарата Стимплейт и далее тщательно наблюдать за уровнем тромбоцитов. Возобновление лечения препаратом 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.

Стимплейт является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Ромиплостим представляет собой Fc-пептицилированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина (ТПО) (также известный как cMpl) 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.

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 оригинального препарата 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 идиопатической (иммунной) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), пик количества тромбоцитов превышал в 1,3–14,9 раз 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 x 10⁹/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 опорных плацебо-контролируемых исследований референтного препарата

Безопасность и эффективность ромиплостима была оценена в двух плацебоконтролируемых 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 начала исследования пациенты уже имели диагноз ИТП в течение приблизительно 2 лет. Перед включением в исследование пациенты уже получили в среднем 3 (диапазон от 1 до 7) вида терапии по поводу ИТП. Предыдущее лечение включало в себя кортикостероиды (90% всех пациентов), иммуноглобулины (76%), ритуксимаб (29%), цитотоксическую терапию (21%), даназол (11%) и азатиоприн (5%). Среднее количество тромбоцитов на момент включения в исследование составило 19 x 10⁹/л.

В исследовании S2 (20030105) оценивались пациенты, подвергшиеся спленэктомии, у которых сохранялась тромбоцитопения. На момент начала исследования пациенты уже имели диагноз ИТП в течение приблизительно 8 лет. В дополнение к спленэктомии перед включением в исследование пациенты уже получили в среднем 6 (диапазон от 3 до 10) видов терапии по поводу ИТП. Предыдущее лечение включало в себя кортикостероиды

(98% всех пациентов), иммуноглобулины (97%), ритуксимаб (71%), даназол (37%), цитотоксическую терапию (68%) и азатиоприн (24%). Среднее количество тромбоцитов на момент включения в исследование составило $14 \times 10^9/\text{л}$.

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 у 0–7% пациентов было отмечено увеличение количества тромбоцитов.

Результаты исследований у взрослых пациентов с впервые диагностированной и персистирующей формам ИТП

Исследование S3 (20080435) представляло собой несравнительное открытое исследование с участием взрослых пациентов, у которых наблюдался недостаточный ответ (количество тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$) на терапию препаратами первой линии. В исследовании приняли участие 75 пациентов, средний возраст которых составил 39 лет (в диапазоне от 19 до 85 лет), 59% из них были женщины.

Среднее время от постановки диагноза ИТП до включения пациента в исследование составило 2,2 месяца (в диапазоне от 0,1 до 6,6). Шестьдесят процентов пациентов ($n=45$) имели продолжительность ИТП < 3 месяцев, а 40% ($n=30$) имели продолжительность ИТП ≥ 3 месяцев. До начала терапии в рамках исследования среднее количество тромбоцитов составило $20 \times 10^9/\text{л}$. Предшествующее лечение ИТП включало глюкокортикостероиды, иммуноглобулины и анти-D иммуноглобулины. Пациентам, уже получавшим непрерывную медикаментозную терапию ИТП в стабильной дозе, было разрешено продолжить данное лечение на протяжении всего исследования. Также была разрешена терапия спасения (например, глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, переливание тромбоцитарной массы, анти-D иммуноглобулин, дапсон, даназол и азатиоприн).

Пациенты получали однократные еженедельные подкожные инъекции препарата ромиплостим в течение 12-месячного периода лечения с индивидуальной корректировкой дозы для поддержания количества тромбоцитов на должном уровне (от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$). Во время исследования средняя еженедельная доза ромиплостима составляла 3 мкг/кг (25-й, 75-й перцентили: 2-4 мкг/кг). Из 75 пациентов, включенных в исследование 20080435, у 70 (93%) тромбоцитарный ответ составил $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 12-месячного периода терапии. Среднее количество месяцев с тромбоцитарным ответом в течение 12-месячного периода лечения составило 9,2 (95% ДИ: 8,3, 10,1) месяца; медиана составила 11

(95% ДИ: 10,11) месяцев. Оценка Каплана-Мейера среднего времени до первого тромбоцитарного ответа составила 2,1 недели (95% ДИ: 1,1, 3,0). Двадцать четыре (32%) пациента имели устойчивую ремиссию без лечения, определяемую поддержанием каждого количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение, по крайней мере, 6 месяцев в отсутствие ромиплостима и любых лекарств от ИТП (сопутствующая терапия или терапия спасения); среднее время до начала поддержания каждого количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение, по крайней мере, 6 месяцев составляло 27 недель (в диапазоне от 6 до 57).

В комплексный анализ эффективности были включены 277 взрослых пациентов с длительностью ИТП ≤ 12 месяцев, получавших, по крайней мере, одну дозу ромиплостима и принимавших участие в 9 исследованиях ИТП (включая исследование S3). Из 277 пациентов, получавших ромиплостим, у 140 было впервые диагностированная ИТП (продолжительность ИТП < 3 месяцев), 137 пациентов имели персистирующую форму ИТП (продолжительность ИТП от ≥ 3 до ≤ 12 месяцев). Процент пациентов, достигших стойкого тромбоцитарного ответа, определяемого уровнем тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение, как минимум, 6 недель за период лечения 18-25 недель, составил 50% (95% ДИ: 41,4% - 58,6%) для 140 пациентов с впервые диагностированной формой ИТП и 55% (95% ДИ: от 46,7% до 64,0%) для 137 пациентов с персистирующей ИТП. Медиана (Q1, Q3) процентного времени с ответом тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ составила 100,0% (70,3%, 100,0%) для пациентов с впервые диагностированной формой ИТП и 93,5% (72,2%, 100,0%) для пациентов с персистирующей формой ИТП, соответственно. Кроме того, доля пациентов, нуждающихся в терапии спасения, составила 47,4% для пациентов с впервые диагностированной формой ИТП и 44,9% для пациентов с персистирующей формой ИТП.

Результаты исследований терапии ромиплостимом 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. 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 регулировали 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 установленной практикой или терапевтическими рекомендациями.

Доля проведенных спленэктомий составила 8,9% (14 из 157 пациентов) в группе ромиплостима по сравнению с 36,4% (28 из 77 пациентов) в группе стандартной терапии при отношении шансов (ромиплостим против стандартной терапии) 0,17 (95% ДИ: 0,08; 0,35).

Общая доля пациентов с неэффективностью лечения составила 11,5% (18 из 157 пациентов) в группе ромиплостима по сравнению с 29,9% (23 из 77 пациентов) в группе стандартной терапии при отношении шансов (ромиплостим против стандартной терапии) 0,31 (95% ДИ: 0,15; 0,61).

Из 157 пациентов, рандомизированных в группу ромиплостима, три пациента не получали препарат. Для 154 пациентов, получавших ромиплостим, общая средняя экспозиция к ромиплостиму составила 52,0 недели, в диапазоне от 2 до 53 недель. Наиболее часто

использовалась еженедельная доза 3–5 мкг/кг (25%–75% квартили соответственно, среднее значение 3 мкг/кг).

Из 77 пациентов, рандомизированных в группу стандартной терапии, два пациента не получали стандартной терапии. Для 75 пациентов, получивших минимум одну дозу, общая средняя экспозиция к препаратам 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 взрослые 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 между всеми наблюдавшимися случаями 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; отношение шансов [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 (отношение шансов; [ромиплостим/плацебо]=0,35; 95% доверительный интервал = (0,14; 0,85)).

Дети

Оценка безопасности и эффективности ромиплостима у детей проводилась в двух плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях: в исследовании 3 фазы S5 (20080279) с длительностью терапии ромиплостимом 24 недели и исследовании 1/2 фазы S6 (20060195) 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 пациенты в возрасте от года до < 18 лет с ИТП и уровнем тромбоцитопении (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 $>35 \times 10^9/\text{л}$), не зависимо от того, выполнялась ли им спленэктомия или нет.

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. Допускалась коррекция дозы для поддержания числа тромбоцитов на уровне $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее часто используемая еженедельная доза была равна 3-10 мкг/кг при максимально допустимой дозе в рамках исследования 10 мкг/кг. Препарат вводили в виде однократной подкожной 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).

Первичная конечная точка была определена как 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, чем в группе 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%.

В качестве комбинированной конечной точки по оценке геморрагических явлений оценивали 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 количество геморрагических явлений составило $1,9 \pm 4,2$ и $4,0 \pm 6,9$ соответственно при медианном (Q1, Q3) количестве эпизодов кровотечения 0,0 (0, 2) и 0,5 (0, 4,5), соответственно. В подгруппе пациентов с продолжительностью ИТП >12 месяцев, среднее количество комбинированных конечных точек эпизодов кровотечений составляло $2,1 \pm 4,7$ в группе ромиплостима и $4,2 \pm 7,5$ в группе плацебо с медианой (Q1, Q3) 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 предыдущее исследование ромиплостима (в том числе исследование S5), было допущено 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 исследование 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 мкг/кг, 10,0 мкг/кг). На всем протяжении исследования общая посубъектная частота тромбоцитарного ответа (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 у 31 пациента (47,7%) применялась сопутствующая терапия по поводу ИТП в период исследования, в том числе у 23 пациентов (35,4%) применялись препараты экстренной терапии, и у 5 пациентов (7,7%) применялись сопутствующие препараты экстренной терапии в начале исследования. Частота 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. Частота 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.

Частота 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 недели до конца исследования.

Исследование S8 (20101221) представляло собой долгосрочное несравнительное открытое многоцентровое исследование III фазы, проведенное с участием 203 детей с диагнозом ИТП, установленным как минимум за 6 месяцев до включения в исследование и которые получили, по крайней мере, 1 предшествующую терапию ИТП (исключая ромиплостим) или не подходили для других методов лечения ИТП. Ромиплостим вводили подкожно один раз в неделю, начиная с дозы 1 мкг/кг с еженедельным увеличением до максимальной дозы до 10 мкг/кг для достижения целевого количества тромбоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $200 \times 10^9/\text{л}$. Средний возраст пациентов составил 10 лет (в диапазоне от 1 до 17 лет), а средняя продолжительность лечения составила 155,9 (в диапазоне от 8,0 до 163,0) недель.

Средний (SD) и медианный процент времени с тромбоцитарным ответом (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) в течение первых 6 месяцев после начала приема ромиплостима без применения терапии спасения в течение последних 4 недель составили 50,57% (37,01) и 50,0% соответственно. В целом, 60 (29,6%) испытуемых получали терапию спасения. Были разрешены к применению лекарственные препараты, относящиеся к терапии спасения (например, глюкокортикостероиды, переливание тромбоцитарной массы, внутривенные иммуноглобулины, азатиоприн, анти-D иммуноглобулин и даназол).

В исследовании S8 также оценивалось состояние костного мозга на предмет концентрации ретикулина и коллагена, а также на наличие аномалий у детей с ИТП, получавших терапию препаратом ромиплостим. Модифицированная шкала Bauermeister использовалась для оценки концентрации ретикулина и коллагена, в то время как цитогенетика и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) использовались для выявления аномалий костного мозга. Основываясь на распределении по когортам на момент набора в исследование, пациенты оценивались на предмет концентрации ретикулина и коллагена в костном мозге на 1-м году (когорты 1) или на 2-м году (когорты 2) исследования по сравнению с исходным уровнем состояния костного мозга в начале исследования. Из общего числа 79 пациентов, включенных в 2 когорты, 27 из 30 (90%) пациентам в 1-й когорте и 36 из 49 (73,5%) пациентам во 2-й когорте была проведена процедура биопсии костного мозга. Об увеличении количества волокон ретикулина сообщалось у 18,5% (5 из 27) пациентов в когорте 1 и у 47,2% (17 из 36) пациентов во 2-й когорте. Ни у одного пациента, ни в одной когорте не развился коллагеновый фиброз или аномалия костного мозга, которая не соответствовала бы основному диагнозу ИТП.

В клиническом исследовании 3 фазы были продемонстрированы сопоставимые результаты клинической эффективности препаратов Стимплейт и Энплейт по доле пациентов, достигших стойкого ответа на лечение. Стойкий ответ на лечение определялся как

достижение количества тромбоцитов $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$ на, по крайней мере, 9 из 12 любых последовательных визитов в течение периода лечения (Cines D.B, 2017). За 6 месяцев лечения разница в доле пациентов, достигших стойкого ответа, составила -1,6% 95% ДИ [-19,4%; 16,3%]. Не было показано статистически значимых различий между частотой развития клинических значимых эпизодов кровотечения ($p=0,378$). Не было выявлено различий между группами по профилю безопасности и иммуногенности.

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 мегакариоциты.

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 мегакариоцитов 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. У пациентов с высоким количеством тромбоцитов обнаруживаются низкие концентрации в плазме и наоборот. В клиническом исследовании с участием пациентов с ИТП не наблюдалось кумуляции после 6 недель еженедельного применения ромиплостима в дозе 3 мкг/кг.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

В целом не было выявлено различий в эффективности и безопасности ромиплостима в группах пациентов младше 65 лет и старше 65 лет. 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

Фармакокинетические данные для ромиплостима были получены в двух исследованиях с участием 21 педиатрического пациента с ИТП. В исследовании S6 (20060195) были представлены данные, полученные у 17 пациентов, получавших препарат в дозах от 1 до 10 мкг/кг. В исследовании S7 (20090340) были представлены данные применения высоких концентраций ромиплостима, полученные у 4 пациентов (2 пациента получали дозу 7 мкг/кг и 2 пациента получали 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гистидин,
маннитол,
сахароза,
полисорбат 20,
хлороводородная кислота (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований фармацевтической совместимости не следует смешивать лекарственный препарат с другими препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

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

После восстановления хранить в течение 24 часов при температуре 25 °С или в течение 24 часов в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Флакон из стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой лиофильной, с обкаткой колпачком алюминий-пластиковым с контролем первого вскрытия.

1 флакон препарата – в контурной ячейковой упаковке из плёнки полимерной.

1 контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем – в пачке из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

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

Восстановление

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

Стимплейт, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 250 мкг содержит 375 мкг ромиплостима. Дополнительное количество ромиплостима включено в каждый флакон, чтобы гарантировать получение 250 мкг ромиплостима. После растворения количество доставляемого ромиплостима составляет 250 мкг в 0,5 мл (см. таблицу 3).

Стимплейт, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 500 мкг содержит 625 мкг ромиплостима. Дополнительное количество ромиплостима включено в каждый флакон, чтобы гарантировать получение 500 мкг ромиплостима. После растворения количество доставляемого ромиплостима составляет 500 мкг в 1 мл (см. таблицу 3).

Таблица 3. Содержимое флакона

Флакон препарата Стимплейт 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
500 мкг	625 мкг	+ 1,20 мл	= 500 мкг в 1,00 мл	500 мкг/мл

Для восстановления лекарственного препарата следует использовать только стерильную воду для инъекций. Нельзя 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 Стимплейт 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.

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 4.2.1), восстановленный раствор необходимо дополнительно развести до требуемого объема (см. таблицу 4) до 125 мкг/мл с помощью стерильного без консервантов раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) для инъекций.

Таблица 4. Рекомендации по разведению восстановленного раствора:

Флакон Стимплейт 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
500 мкг	3,75 мл	125 мкг/мл

Для разведения восстановленного раствора 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация, АО «ГЕНЕРИУМ»,

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Данный препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований, и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных в течение одного года. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.