CO NOWEGO

w onkologii i hematologii dziecięcej - doniesienia z Kongresów **SIOP** i **ASH 2021**

program

INFORMACJE ORGANIZACYJNE

KIEROWNIK NAUKOWY
prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski
prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański

MIEJSCE OBRAD:
Hotel Mercure Warszawa Centrum
ul. Złota 48/54, 00-120 Warszawa

PATRONAT

Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

PATRONAT MEDIALNY

onkologia-dziecieca.pl

14:00 – 14:50 Lunch

14:50 Otwarcie
prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski
prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański

SESJA I BIAŁACZKI U DZIECI

dr hab. n. med. Ninela Irga - Jaworska

15:00 – 15:20 Białaczki niemowlęce w świetle doniesień ASH 2021
prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański

15:20 – 15:40 Venetoclax w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci
dr n. med. Szymon Janczar

15:40 – 16:00 CPX-351 efektywność i bezpieczeństwou dorosłych i dzieci w roku 2021
prof. dr hab. n. med. Szymon Skoczeń

16:00 – 16:20 Nastolatkowie i młodzi dorośli z chorobą nowotworową w perspektywie ASH i SIOP
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

16:20 – 16:40 Dyskusja

SESJA II GUZY LITE U DZIECI W ROKU 2021

prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz

16:40 – 17:00 Nowoczesne leczenie neuroblastoma w perspektywnie SIOP2021
dr n. med. Aleksandra Wieczorek

17:00 – 17:20 Postęp w diagnostyce i leczeniu mięsaków tkanek miękkich
prof. dr hab. n. med. Bernarda Kazanowska

17:20 – 17:40 Nowości w neuroonkologii w roku 2021
prof. dr hab. n. med. Bożenna Dembowska - Bagińska

17:40 – 18:00 Dyskusja

18:00 – 18:10 Przerwa

PIĄTEK
14 stycznia 2022

SESJA III HEMATOLOGIA NIEONKOLOGICZNA CZĘŚĆ 1

prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

18:10 – 18:30 Nowości w zakresie agonistów trombopoetyny
prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk
Wykład sponsorowany AMGEN

18:30 – 18:50 Choroba von Willebranda: wytyczne Grupy ds. Hemostazy PTHIT 2021 w pigułce
dr n. med. Joanna Zdziarska

18:50 – 19:10 Nowości w chorobie von Willebranda w perspektywie ASH
prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna

19:10 – 19:25 Miejsce emicizumabu w leczeniu hemofilii A w populacji pediatrycznej
prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna
Wykład sponsorowany ROCHE

19:25 – 19:45 Dyskusja

20:00 Kolacja

SESJA IV HEMATOLOGIA NIEONKOLOGICZNA CZĘŚĆ 2

prof. dr hab. n. med. Tomasz Urasiński

09:00 – 09:20 Terapie suplementujące niebędące czynnikami krzepnięcia w hemofilii w roku 2021
prof. dr hab. n. med. Tomasz Urasiński

09:20 – 09:40 Terapie niesuplementujące w leczeniu hemofilii w świetle doniesień ASH 2021
dr hab. n. med. Tomasz Ociepa

09:40 – 10:00 Terapie genowe w hemofilii w roku 2021
prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

10:00 – 10:20 Dyskusja

10:20 – 10:30 Przerwa

SESJA V TERAPIA CAR-T – NAJNOWSZE DONIESIENIA

SESJA SPONSOROWANA FIRMY NOVARTIS
Prowadzący: prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

10:30 – 10:50 Nowości w terapii CART w perspektywie ASH 2021
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński

10:50 – 11:10 Program lekowy zastosowanie CART w populacji pediatryczne w Polsce – interpretacja Zespołu Koordynującego
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

11:10 – 11:30 Pierwszy pacjent pediatryczny w programie lekowym CART
prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański

11:30 – 11:50 Dyskusja

11:50 – 12.10 Podsumowanie roku 2021 i zakończenie konferencji
prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański
prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

12:15 Lunch

SOBOTA
15 stycznia 2022

PARTNER PLATYNOWY

NOVARTIS

PARTNER ZŁOTY

AMGEN®

EUSAPharma

Roche

PARTNER BRĄZOWY

CSL Behring
Biotherapies for Life™

PARTNER

Pfizer

Takeda

NOVARTIS

1. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego KYMRIAH®.

PL2110203106 10/2021

KYMRIAH®
(tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji

Kymriah® *(tisagenlecleucel)*

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt „Działania niepożądane".

Kymriah $1{,}2\times10^6$–6×10^8 komórek, dyspersja do infuzji. **Postać, skład:** Dyspersja do infuzji. Dyspersja w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego. Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR). 1 lub więcej worków infuzyjnych zawierających łącznie $1{,}2\times10^6$ do 6×10^8 żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera 2,43 mg sodu na ml oraz od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę. **Wskazania:** Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu: • Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. • Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. **Dawkowanie:** Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah. Przed infuzją ośrodek musi dysponować sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i tocilizumabem dostępnym na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni. Dawkowanie: *Dawkowanie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL z komórek B:* • Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5×10^6 żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała. • Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do $2{,}5\times10^8$ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała). *Dawkowanie u dorosłych pacjentów z DLBCL:* • 0,6 do 6×10^8 żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała). Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna): Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi ≤1000 krwinek/µl. Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi >1000 krwinek/µl, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah. *ALL z komórek B:* Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to: • Fludarabina (30 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny). Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat: • Cytarabina (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd (150 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny). *DLBCL:* Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to: • Fludarabina (25 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (250 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny). Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat: • Bendamustyna (90 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni). Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi ≤1000 komórek/µl w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję produktu Kymriah. *Premedykacja:* Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzje zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia. Ocena kliniczna przed infuzją: Leczenie produktem Kymriah należy opóźnić w niektórych grupach pacjentów podlegających ryzyku. *Monitorowanie pacjenta po infuzji:* • Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych. • Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza. • Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości (do 2 godzin podróży) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji. Szczególne populacje pacjentów: *Dzieci i młodzież: ALL z komórek B:* Nie przeprowadzono formalnych badań u dzieci w wieku poniżej 3 lat. *DLBCL:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. *Pacjenci w podeszłym wieku: ALL z komórek B:* Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah w tej populacji pacjentów nie zostały ustalone. *DLBCL:* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. *Pacjenci seropozytywni z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV):* Brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu leczniczego Kymriah dla pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV lub czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany podczas leukaferezy pochodzący od tych pacjentów nie będzie przyjmowany do wytworzenia produktu Kymriah. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu musi być wykonane badanie przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Sposób podawania: Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:* Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Osoby z fachowego personelu medycznego postępujące z produktem Kymriah powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawiczki i okulary ochronne), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych tak, jak w przypadku każdego materiału pochodzenia ludzkiego. *Przygotowanie do infuzji:* Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku (workach) infuzyjnym. Czas rozmrażania produktu Kymriah i podania infuzji powinien być skoordynowany. Szczegółowe informacje o oględzinach i rozmrażaniu zawartości worka do infuzji. Należy wcześniej potwierdzić godzinę rozpoczęcia infuzji uwzględniając rozmrażanie produktu Kymriah tak, aby lek był już dostępny, gdy pacjent będzie gotowy do otrzymania infuzji. Po rozmrożeniu produktu leczniczego Kymriah i osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej (20ºC–25ºC) należy podać go w infuzji w ciągu 30 minut, aby zachować maksymalną żywotność produktu. W czas ten wliczają się również wszelkie przerwy w infuzji. *Podawanie:* Produkt leczniczy Kymriah należy podawać w infuzji dożylnej przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę, przepływem grawitacyjnym. Należy podać w infuzji całą zawartość worka (worków). Do przepłukania cewnika przed infuzją i po infuzji należy używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu pełnej objętości produktu leczniczego Kymriah worek infuzyjny należy przepłukać 10-30 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie pierwszego zestawu z całej zawartości), aby upewnić się, że jak największa liczba komórek została podana w infuzji pacjentowi. Jeśli objętość produktu leczniczego Kymriah do podania wynosi ≤20 ml, można zastosować wstrzyknięcie dożylne jako alternatywną metodę podania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz ChPL). Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej. **Środki ostrożności/Ostrzeżenia:** Identyfikowalność: Aby zapewnić identyfikowalność produktu, należy zachować informację o nazwie produktu, numerze serii oraz imieniu i nazwisku leczonego pacjenta przez okres 30 lat. Powody opóźnienia leczenia: Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Kymriah, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów: • Nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie. • Czynne, nieopanowane zakażenie. • Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD). • Istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub szybka progresja chłoniaka po chemioterapii limfodeplecyjnej. Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek: Pacjenci leczeni produktem Kymriah nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek. Czynna białaczka lub chłoniak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN): Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów z czynną białaczką w OUN i czynnym chłoniakiem w OUN. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie został ustalony w tych populacjach. Zespół uwalniania cytokin: Po infuzji produktu Kymriah często obserwowano zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu. W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 8 dni. Objawami zespołu uwalniania cytokin mogą być: wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech oraz niedotlenienie narządów i tkanek. Mogą również wystąpić zaburzenia czynności narządów, w tym niewydolność serca i arytmia, niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby z towarzyszącą mu zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej. W niektórych przypadkach w kontekście zespołu uwalniania cytokin może wystąpić zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) z niskim stężeniem fibrynogenu, zespół przesiąkania włośniczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) zespół aktywacji makrofaga (ang. macrophage activation syndrome, MAS) i zespół hemofagocytarny (ang. haemophagocytic lymphohistiocystosis, HLH). Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zdarzeń, z uwzględnieniem gorączki. Czynniki ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B to: duża liczba komórek nowotworowych (tumor burden) przed podaniem leku, niekontrolowana lub wzrastająca liczba komórek nowotworowych (tumor burden) po chemioterapii limfodeplecyjnej, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub zespół uwalniania cytokin po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dorosłych pacjentów z DLBCL jest duże obciążenie nowotworem (tumour burden) przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. We wszystkich wskazaniach należy zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do pełnego ustąpienia istniejących zakażeń. Zakażenia mogą również wystąpić podczas zespołu uwalniania cytokin i mogą one zwiększać ryzyko zgonu. *Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah:* Postępowanie z zespołem uwalniania cytokin powinno zależeć wyłącznie od objawów klinicznych występujących u pacjenta i opierać się na algorytmie postępowania w zespole uwalniania cytokin przedstawionym w Tabeli 1. Terapię opartą na lekach anty-IL-6, takich jak tocilizumab podaje się w zespole uwalniania cytokin o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występującym w związku z produktem leczniczym Kymriah. Jedna dawka tocilizumabu na pacjenta musi znajdować się w ośrodku oraz być dostępna do podania przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Ośrodek prowadzący leczenie powinien posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. Kortykosteroidy mogą być podawane w nagłych, zagrażających życiu przypadkach. Tisagenlecleucel nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów. Postępowanie z pacjentami, u których występują medycznie istotne zaburzenia czynności serca powinno opierać się na standardach leczenia w intensywnej opiece medycznej i należy rozważyć wykonanie takich badań, jak echokardiografia. W leczeniu zespołu uwalniania cytokin związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie zaleca się podawania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor, TNF).

Tabela 1. Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin

Nasilenie zespołu uwalniania cytokin	Postępowanie
Zespół objawów prodromalnych: – Niewielka gorączka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt	Osobista obserwacja; wykluczenie zakażenia; podanie antybiotyków zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, jeśli wystąpi neutropenia; stosowanie leczenia objawowego.
Zespół uwalniania cytokin wymagający łagodnej interwencji – jeden lub więcej z następujących objawów: – Wysoka gorączka – Niedotlenienie narządów i tkanek – Łagodna hipotensja	Podanie leków przeciwgorączkowych, tlenu, płynów dożylnych i (lub) leków wazopresyjnych w małych dawkach, w razie konieczności.
Zespół uwalniania cytokin wymagający umiarkowanej lub agresywnej interwencji – jeden lub więcej z następujących objawów: – Niestabilność hemodynamiczna pomimo dożylnego podania płynów i podtrzymującego leczenia wazopresyjnego – Nasilenie niewydolności oddechowej, w tym nacieki płucne, zwiększenie zapotrzebowania na tlen, w tym wysokoprzepływową tlenoterapię i (lub) konieczność sztucznej wentylacji – Szybkie pogarszanie się stanu klinicznego	• Podać leki wazopresyjne w dużej dawce lub dawkach powtarzanych, tlenoterapia, sztuczna wentylacja i (lub) inne środki podtrzymujące w razie konieczności. • Podać tocilizumab. – Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg: 12 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny – Pacjenci o masie ciała ≥30 kg: 8 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny (maksymalna dawka 800 mg) W razie konieczności ponownie podać tocilizumab zachowując minimalny odstęp 8 godzin w przypadku braku poprawy klinicznej. W przypadku braku odpowiedzi na drugą dawkę tocilizumabu należy rozważyć podanie trzeciej dawki tocilizumabu lub zastosować alternatywne środki postępowania w zespole uwalniania cytokin. Należy ograniczyć się do maksymalnie 4 dawek tocilizumabu łącznie. • W przypadku braku poprawy klinicznej w ciągu 12 do 18 godzin od pierwszej dawki tocilizumabu lub w przypadku pogorszenia w dowolnym momencie należy podawać metyloprednizolon w początkowej dawce 2 mg/kg mc., a następnie w dawce 2 mg/kg mc. na dobę do czasu, gdy leki wazopresyjne i wysokoprzepływowa tlenoterapia nie będą już potrzebne. Następnie dawkę metyloprednizolonu należy stopniowo zmniejszać.

Neurologiczne działania niepożądane: Podczas stosowania produktu leczniczego Kymriah często występują zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatia, stany splątania lub stan majaczeniowy i mogą one być ciężkie lub zagrażać życiu (patrz ChPL). Inne objawy to: obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe, afazja i zaburzenia mowy. Większość zdarzeń neurologicznych występowała w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah i były one przemijające. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń neurologicznych wyniosła 8 dni w ALL z komórek B i 6 dni w DLBCL. Mediana czasu do ustąpienia zdarzeń wyniosła 7 dni w ALL z komórek B i 13 dni w DLBCL. Zdarzenia neurologiczne mogą wystąpić jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, po ustąpieniu zespołu uwalniania cytokin lub przy braku zespołu uwalniania cytokin. Należy monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy wykonać badania diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od stwierdzonej patofizjologii oraz zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami leczenia. Zakażenia i gorączka neutropeniczna: Pacjenci z czynnym, nieopanowanym zakażeniem nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Kymriah do czasu ustąpienia zakażenia. Przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego Kymriah profilaktyka infekcji powinna być zgodna ze standardowymi wytycznymi, w zależności od stopnia uprzedniej immunosupresji. Po infuzji produktu Kymriah u pacjentów często występowały poważne zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu i zakażenia prowadzące do zgonu (patrz ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosownie do sytuacji należy profilaktycznie podać antybiotyki i wykonać badania przed leczeniem i podczas leczenia produktem Kymriah. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i leczenie współistniejącego zespołu uwalniania cytokin. Po infuzji produktu leczniczego Kymriah często obserwowano także gorączkę neutropeniczną (patrz ChPL), która może współwystępować z zespołem uwalniania cytokin. W przypadku gorączki neutropenicznej należy dokonać oceny zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie przez podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów i innego leczenia podtrzymującego, w zależności od wskazań medycznych. U pacjentów, którzy po leczeniu produktem Kymriah uzyskają całkowitą remisję, małe stężenie immunoglobulin będące wynikiem leczenia może zwiększyć ryzyko zakażeń. Należy reagować na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych dotyczących danego postępowania. Długotrwałe cytopenie: U pacjentów przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu leczniczego Kymriah mogą utrzymywać się cytopenie, które należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi. U większości pacjentów, u których cytopenie występowały w 28. dniu po leczeniu produktem Kymriah, ich nasilenie zmniejszyło się do stopnia 2. lub mniejszego w ciągu trzech miesięcy po leczeniu. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia. Czynniki wzrostu szpiku, szczególnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) mają potencjał do nasilania objawów zespołu uwalniania cytokin i ich stosowanie nie jest zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji produktu Kymriah lub do czasu ustąpienia zespołu uwalniania cytokin. Wtórne nowotwory złośliwe: U pacjentów leczonych produktem Kymriah mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe lub może wystąpić nawrót choroby nowotworowej. Pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z wytwórcą leku, aby uzyskać instrukcje dotyczące pobrania od pacjenta próbek do badań. Hipogammaglobulinemia: U pacjentów po infuzji produktu Kymriah może wystąpić hipogammaglobulinemia i agammaglobulinemia. Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Kymriah. U pacjentów z małym stężeniem immunoglobulin, należy zastosować środki wyprzedzające, takie jak środki ostrożności dotyczące zakażeń, profilaktyka antybiotykowa i leczenie substytucyjne immunoglobulinami, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych postępowania. Zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS): Sporadycznie obserwowano TLS, którego nasilenie może być ciężkie. Aby zminimalizować ryzyko TLS pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą liczbą komórek nowotworowych powinni otrzymać allopurynol lub alternatywną profilaktykę przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Jednocześnie występująca choroba: Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN w wywiadzie lub nieodpowiednią czynnością nerek, wątroby lub serca w wywiadzie byli wykluczeni z badań klinicznych. Ci pacjenci są prawdopodobnie bardziej podatni na następstwa opisanych niżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi. Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych: Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Kymriah w ciągu 4 miesięcy od przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) z uwagi na potencjalne ryzyko nasilenia GVHD przez produkt leczniczy Kymriah. Leukaferezę w celu wytworzenia produktu leczniczego Kymriah należy wykonać co najmniej 12 tygodni po allogenicznym SCT. Badania serologiczne: Obecnie brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu Kymriah z materiału pobranego od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność HBV, HCV i HIV. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i może ona spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon. Wcześniejsze leczenie lekami anty-CD19: Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów wcześniej narażonych na terapię skierowaną przeciwko CD19 jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kymriah, jeśli u pacjenta doszło do nawrotu białaczki CD19-ujemnej po wcześniejszej terapii anty-CD19. Wpływ na wyniki badań serologicznych: Ze względu na ograniczony i krótki czas trwania identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym użytym do wytworzenia produktu leczniczego Kymriah a HIV, niektóre testy oparte na wykrywaniu kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid tests, NAT) HIV dostępne w obrocie mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki. Zawartość sodu i potasu: Ten produkt leczniczy zawiera od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę, co odpowiada od 1 do 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu". Zawartość dekstranu 40 i dimetylosulfotlenku (DMSO): Ten produkt leczniczy zawiera 11 mg dekstranu 40 i 82,5 mg dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml. Wiadomo, że każda z tych substancji pomocniczych może spowodować reakcję anafilaktyczną po podaniu pozajelitowym. Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na dekstran i DMSO powinni być bardzo dokładnie obserwowani w pierwszych minutach infuzji. Żywe szczepionki: Bezpieczeństwo immunizacji żywymi szczepionkami podczas lub po leczeniu produktem Kymriah nie było badane. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających początek chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem Kymriah i do czasu regeneracji układu immunologicznego po leczeniu produktem Kymriah. Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn: Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kymriah należy sprawdzić, czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Należy zapoznać się z informacją o produktach stosowanych podczas chemioterapii limfodeplecyjnej w celu uzyskania informacji o potrzebie stosowania skutecznej antykoncepcji przez pacjentów otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną. Brak jest wystarczających danych o ekspozycji, aby sformułować zalecenie dotyczące czasu trwania antykoncepcji po leczeniu produktem Kymriah. Ciąża: Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kymriah u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z produktem Kymriah pozwalających ocenić, czy może on spowodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży. Nie wiadomo, czy produkt Kymriah może być przeniesiony do organizmu płodu przez łożysko i czy może mieć toksyczne działanie na płód, w tym powodować limfocytopenię komórek B. Nie zaleca się stosowania produktu Kymriah w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Przed zajściem w ciążę po terapii produktem leczniczym Kymriah należy omówić te kwestie z lekarzem prowadzącym. U kobiet w ciąży, które otrzymały produkt leczniczy Kymriah może wystąpić hipogammaglobulinemia. Wskazana jest ocena stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem Kymriah. Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy komórki produktu Kymriah przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy poinformować kobiety karmiące piersią o potencjalnym ryzyku dla dziecka karmionego piersią. Po podaniu produktu leczniczego Kymriah karmienie piersią należy omówić z lekarzem prowadzącym. Płodność: Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Kymriah na płodność. Wpływ produktu leczniczego Kymriah na płodność kobiet i mężczyzn nie był oceniany w badaniach na zwierzętach. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Ocena bezpieczeństwa opiera się na łącznie 194 pacjentach (w tym dzieciach, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B i DLBCL), którzy otrzymali produkt leczniczy Kymriah w dwóch wieloośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych. *ALL z komórek B:* Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały opisane u 79 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Kymriah w infuzji w ramach wieloośrodkowego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019B2202. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (77%), zakażenia (73%), hipogammaglobulinemia (53%), gorączka (42%) i zmniejszone łaknienie (38%). Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby białych krwinek (100%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (100%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (100%), zmniejszenie liczby limfocytów (100%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (97%). Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 89% pacjentów. Najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym stopnia 3. i 4. był zespół uwalniania cytokin (48%). Najczęstszymi zaburzeniami wyników hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. było zmniejszenie liczby krwinek białych (97%), zmniejszenie liczby limfocytów (96%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (95%), zmniejszenie liczby płytek krwi (77%) i zmniejszenie stężenia hemoglobiny (48%). Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (82% pacjentów) w porównaniu z okresem po upływie 8 tygodni of infuzji (51% pacjentów). *DLBCL:* Działania niepożądane opisane w tym punkcie były obserwowane u 115 pacjentów, którym produkt Kymriah podano w infuzji podczas jednego, wieloośrodkowego, międzynarodowego badania o zasięgu globalnym, tj. trwającego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019C2201. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%). Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%). Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 88% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były: zakażenia (34%) i zespół uwalniania cytokin (23%). Najczęstszymi (>25%) odchyleniami w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. była zmniejszona liczba limfocytów (95%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (82%), zmniejszona liczba białych krwinek (78%), zmniejszone stężenie hemoglobiny (59%) i zmniejszona liczba płytek krwi (56%). Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (82%) w porównaniu z czasem po upływie 8 tygodni od infuzji (48%). *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych leku:* Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały stwierdzone u 79 i 115 pacjentów w trwających wieloośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych (CCTL019B2202 i CCTL019C2201). Działania niepożądane występujące w tych badaniach klinicznych zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu narządów wewnętrznych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych, przy użyciu następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się stopnia ciężkości. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych: ***Bardzo często:*** zakażenia – patogen nieokreślony, zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, niedokrwistość, krwotok[2], gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia[3], zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, lęk, stan majaczeniowy[4], zaburzenia snu[5], ból głowy[6], encefalopatia[7], arytmia[17], hipotensja[19], nadciśnienie, kaszel[21], duszność[22], niedotlenienie narządów i tkanek, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha[25], wysypka[26], ból stawów, ostre uszkodzenie nerek[27], gorączka, uczucie zmęczenia[28], obrzęk[29], ból[30], dreszcze, zmniejszenie liczby limfocytów*, zmniejszenie liczby białych krwinek*, zmniejszenie stężenia hemoglobiny*, zmniejszenie liczby neutrofilów*, zmniejszenie liczby płytek krwi*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. ***Często:*** limfohistiocytoza hemofagocytarna, leukopenia, pancytopenia, koagulopatia, limfopenia, reakcja związana z infuzją, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, hipoalbuminemia, hiperglikemia, hiponatremia, hiperurykemia, hiperwolemia, hiperkalcemia, zespół rozpadu guza, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipernatremia, hipermagnezemia, zawroty głowy[8], neuropatia obwodowa[9], drżenie[10], zaburzenia funkcji ruchowych[11], napady drgawkowe[12], zaburzenia mowy[13], nerwoból[14], ataksja[15], zaburzenia widzenia[16], niewydolność serca[18], zatrzymanie serca, zakrzepica[20], zespół przesiąkania włośniczek, ból jamy ustnej i gardła[23], obrzęk płuc[24], upośledzenie drożności nosa, wysięk opłucnowy, przyspieszony oddech, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej, wodobrzusze, hiperbilirubinemia, świąd, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, ból pleców, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, choroba grypopodobna, astenia, zespół niewydolności wielonarządowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy, zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, podwyższone miano D-dimerów fibryny, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego. ***Niezbyt często:*** aplazja komórek B, niedokrwienny zawał mózgu, nagłe zaczerwienienie skóry, naciek w płucach. Opis wybranych działań niepożądanych: *Zespół uwalniania cytokin:* W trwającym badaniu klinicznym z udziałem dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B (N=79) zespół uwalniania cytokin był zgłaszany u 77% pacjentów (u 48% w stopniu nasilenia 3. lub 4.). W ciągu 30 dni od infuzji tisagenlecleucelu miały miejsce dwa zgony, w tym jednego pacjenta, który zmarł z powodu postępującej białaczki w warunkach możliwego zespołu uwalniania cytokin oraz jednego pacjenta, u którego wystąpił śmiertelny krwotok śródczaszkowy w przebiegu zespołu uwalniania cytokin który ustąpił, brzusznego zespołu kompartmentowego, koagulopatii i niewydolności nerek. W trwającym badaniu klinicznym z DLBCL (N=115), zespół uwalniania cytokin był zgłaszany u 57% pacjentów (u 23% w stopniu nasilenia 3. lub 4.). Nasilenie zespołu uwalniania cytokin było oceniane w skali Penn w następujący sposób: stopień 1: reakcje łagodne, reakcje wymagające leczenia podtrzymującego; stopień 2: reakcje umiarkowane, reakcje wymagające terapii podawanych dożylnie; stopień 3: reakcje ciężkie, reakcje wymagające leków wazopresyjnych w małych dawkach lub suplementacji tlenem; stopień 4: reakcje zagrażające życiu, reakcje wymagające dużych dawek leków wazopresyjnych lub intubacji; stopień 5: zgon. Postępowanie kliniczne w zespole uwalniania cytokin, patrz Tabela 1. *Zakażenia i gorączka neutropeniczna:* U pacjentów z ALL z komórek B ciężkie zakażenia (stopnia 3. i wyższego), które mogą zagrażać życiu pacjenta lub powodować zgon wystąpiły u 48% pacjentów po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia) wyniosła 73% (zakażenia nieokreślone 57%, wirusowe 38%, bakteryjne 27% i grzybicze 15%). U 43% pacjentów wystąpiły zakażenia dowolnego rodzaju w ciągu 8 tygodni od infuzji produktu leczniczego Kymriah. U pacjentów z DLBCL ciężkie zakażenia (stopnia 3. i wyższego), które mogą zagrażać życiu pacjenta lub powodować zgon wystąpiły u 34% pacjentów. Całkowita częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia) wyniosła 58% (zakażenia nieokreślone 48%, bakteryjne 15%, grzybicze 11% i wirusowe 11%). U 37% pacjentów wystąpiły zakażenia dowolnego rodzaju w ciągu 8 tygodni. Ciężką gorączkę neutropeniczną (stopnia 3. lub 4.) obserwowano u 34% dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B oraz u 17% pacjentów z DLBCL. Postępowanie z gorączką neutropeniczną przed infuzją i po infuzji produktu leczniczego Kymriah. *Długotrwałe cytopenie:* Cytopenie są bardzo częste na podłożu wcześniej stosowanych chemioterapii i leczenia produktem Kymriah. U wszystkich dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B występowały cytopenie o 3. lub 4. stopniu nasilenia na pewnym etapie po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Do objawów cytopenii o o 3. i 4. stopniu nasilenia nieustępujących do dnia 28. po infuzji produktu leczniczego Kymriah na podstawie wyników badań laboratoryjnych należały zmniejszona

liczba krwinek białych (57%), granulocytów obojętnochłonnych (54%), limfocytów (44%) i trombocytów (42%) oraz zmniejszone stężenie hemoglobiny (13%). U wszystkich dorosłych pacjentów z DLBCL występowały cytopenie stopnia 3. i 4. na pewnym etapie po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Do objawów cytopenii stopnia 3. i 4. nieustępujących do dnia 28. na podstawie wyników badań laboratoryjnych należały zmniejszona liczba trombocytów (39%), limfocytów (29%), granulocytów obojętnochłonnych (25%) i krwinek białych (21%) oraz zmniejszone stężenie hemoglobiny (14%). *Neurologiczne działania niepożądane:* Większość toksycznych zdarzeń neurologicznych wystąpiła w ciągu 8 tygodni po infuzji i były one przemijające. U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wystąpiły u 39% pacjentów (u 10% pacjentów miały 3 lub 4. stopień nasilenia) w ciągu 8 tygodni od infuzji produktu leczniczego Kymriah. U pacjentów z DLBCL objawy encefalopatii i (lub) stanu majaczeniowego wystąpiły u 20% pacjentów (u 11% pacjentów miały 3. lub 4. stopień nasilenia) w ciągu 8 tygodni od infuzji produktu leczniczego Kymriah. *Hipogammaglobulinemia:* Hipogammaglobulinemię zgłaszano u 53% pacjentów leczonych produktem Kymriah z powodu r/r ALL oraz u 17% pacjentów z r/r DLBCL. Hipogammaglobulinemia może wystąpić u kobiet w ciąży, które otrzymywały produkt leczniczy Kymriah. U noworodków matek leczonych produktem Kymriah należy oznaczyć stężenie immunoglobulin. *Immunogenność:* W badaniach klinicznych humoralną immunogenność tisagenlecleucelu mierzono oznaczając przeciwciała przeciwko mysim receptorom CAR19 (anty-mCAR19) w surowicy przed podaniem i po podaniu. Większość pacjentów uzyskała pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał anty-mCAR19 przed podaniem dawki leku u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL (B2202 91,1%) oraz u dorosłych pacjentów z DLBCL (C2201, 93,9%). Przeciwciała anty-mCAR19 wywołane leczeniem wykryto u 40,5% dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL oraz u 8,7% dorosłych pacjentów z DLBCL. Wcześniejsze występowanie przeciwciał i występowanie przeciwciał wywołanych leczeniem nie było związane z wpływem na odpowiedź kliniczną ani nie miało wpływu na rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Nie ma dowodów na to, że wcześniejsza obecność przeciwciał anty-mCAR19 lub występowanie przeciwciał anty-mCAR19 wywołanych leczeniem wpływa na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność produktu Kymriah. Odpowiedzi świadczące o występowaniu immunogenności związanej z limfocytami T nie były obserwowane u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B oraz u dorosłych pacjentów z r/r DLBCL. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **Pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:** EU/1/18/1297/001. **Kategoria dostępności:** Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia. **Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Pełna informacja o leku jest dostępna w:** Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. +48 22 375 4 888. **Opracowano:** 04/2020.

---

[1] Przedstawione zakażenia i zarażenia pasożytnicze odpowiadają kategorii tzw. high-level group terms. [2] Krwotok w tym krwotok z odbytu, obecność krwi w moczu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, stłuczenie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, krwotok z wrzodu dwunastnicy, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwawienie z nosa, uraz oka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, obecność świeżej krwi w kale, krwawienie śródstawowe, krwawe wymioty, krwiomocz, krwioplucie, krwotok z jelita grubego, smoliste stolce, krwotok miesiączkowy, krwotok z jamy ustnej, krwiak otrzewnowy, wybroczyny, krwotok z gardła, krwotok po zabiegu, krwotok płucny, plamica, krwotok siatkówkowy, krwotok pourazowy, krwotok z guza, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z dróg rodnych. [3] Hipogammaglobulinemia w tym zmniejszone stężenie immunoglobulin, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny A we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi, niedobór odporności, pospolity zmienny niedobór odporności oraz hipogammaglobulinemia. [4] Stan majaczeniowy w tym pobudzenie, majaczenie, omamy, omamy wzrokowe, drażliwość i niepokój ruchowy. [5] Zaburzenia snu w tym zaburzenia snu, bezsenność i koszmary nocne. [6] Ból głowy w tym ból głowy i migrena [7] Encefalopatia w tym obniżony poziom świadomości, zmiany stanu psychicznego, automatyzm, zaburzenia poznawcze, stany splątania, zaburzenia uwagi, encefalopatia, senność, letarg, zaburzenia pamięci, encefalopatia metaboliczna i zaburzenia myślenia. [8] Zawroty głowy w tym zawroty głowy, stan przedomdleniowy i omdlenie. [9] Neuropatia obwodowa w tym parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, przeczulica i niedoczulica. [10] Drżenie w tym dyskineza i drżenie. [11] Zaburzenia funkcji ruchowych w tym skurcze mięśni, drganie mięśni, mioklonie i miopatia. [12] Napady drgawkowe w tym napady drgawkowe, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne i stan padaczkowy. [13] Zaburzenia mowy w tym zaburzenia mowy, dyzartria i afazja. [14] Nerwoból w tym nerwoból i rwa kulszowa. [15] Ataksja w tym ataksja i dysmetria. [16] Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie i zaburzenia widzenia. [17] Arytmia w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia i dodatkowe skurcze komorowe. [18] Niewydolność serca w tym niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, zastoinowa niewydolność serca i zaburzenia czynności prawej komory. [19] Hipotensja w tym hipotensja i hipotensja ortostatyczna. [20] Zakrzepica w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość, zatorowość płucna, zakrzepica, zakrzepica żyły głównej i zakrzepica żylna. [21] Kaszel w tym kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych. [22] Duszność w tym duszność, duszność wysiłkowa, zaburzenia oddechowe i niewydolność oddechowa. [23] Ból jamy ustnej i gardła w tym ból jamy ustnej oraz ból jamy ustnej i gardła. [24] Obrzęk płuc w tym ostry obrzęk płuc i obrzęk płuc. [25] Ból brzucha w tym ból brzucha, ból w górnej części brzucha i dyskomfort w jamie brzusznej. [26] Wysypka w tym zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa i wysypka ze świądem. [27] Ostre uszkodzenie nerek w tym ostre uszkodzenie nerek, bezmocz, azotemia, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych i martwica kanalików nerkowych. [28] Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i złe samopoczucie. [29] Obrzęk w tym obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk twarzy i opuchlizna obwodowa [30] Ból w tym ból i ból kończyny.

* Częstość w oparciu o wartości laboratoryjne. Pacjentów uwzględniono tylko w najwyższym stopniu nasilenia po pomiarze wyjściowym.

Produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel) posiada następujące warunki refundacji, które określone zostały w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: • kategoria dostępności: lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną" (załącznik B.65 do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia) • urzędowa cena zbytu: 1373 760 zł • poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

NOVARTIS

Novartis Poland Sp. z o.o.
02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15
tel. 22 375 4 888, fax 22 375 4 700

KYMRIAH® (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji

PL2110203106 10/2021

BLINCYTO®▼ (blinatumomab)

CAŁKOWITA REMISJA w zasięgu ręki

u dzieci od pierwszego roku życia z Ph- CD19+ R/R B-ALL[1]

REFUNDACJA[2]

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8 ChPL.

B-ALL (ang. *B-precursor acute lymphoblastic leukaemia*) – ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B; **CD19+** (ang. *CD19-positive*) – ekspresja antygenu CD 19; **Ph-** (ang. *Philadelphia chromosome-negative*) – bez obecności chromosomu Philadelphia; **R/R** (ang. *relapsed or refractory*) – nawrotowa lub oporna.

Referencje: 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto®. **2.** Program lekowy B.65; Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.; https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnegoprzeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r.

AMGEN

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa, tel. (22) 581 30 00, fax (22) 581 30 01, www.amgen.pl
PL-BLIN-1121-00002; 9.11.2021

BLINCYTO® (blinatumomab)

Skrócona informacja o leku (na podstawie ChPL z czerwca 2021).

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

BLINCYTO® 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy:** Jedna fiolka proszku zawiera 38,5 mikrograma blinatumomabu. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań końcowe stężenie blinatumomabu wynosi 12,5 mikrograma/ml. Blinatumomab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. **Postać farmaceutyczna:** Proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji. BLINCYTO® (proszek do sporządzania koncentratu): proszek barwy białej lub białawej. Roztwór stabilizujący: bezbarwny lub jasnożółty, przezroczysty roztwór o wartości pH 7,0. **Wskazania:** Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. Acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B i z ekspresją antygenu CD19. U pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKIs) i nie ma alternatywnych metod leczenia. Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%. Produkt leczniczy BLINCYTO® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane. Pacjentom przyjmującym produkt BLINCYTO® należy przekazać Broszurę edukacyjną dla pacjentów i opiekunów oraz Kartę dla pacjenta. Na początku leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w drugim cyklu. Podczas leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zaleca się hospitalizację w czasie co najmniej 3 pierwszych dni w pierwszym cyklu i 2 pierwszych dni w kolejnych cyklach. W przypadku dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B zaleca się hospitalizację w czasie co najmniej 3 pierwszych dni cyklu. Zaleca się, aby pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości lub występują obecnie klinicznie istotne zmiany patologiczne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) hospitalizować przez co najmniej 14 dni pierwszego cyklu leczenia. Zaleca się hospitalizację trwającą co najmniej 2 dni podczas drugiego cyklu leczenia. Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia produktem BLINCYTO® podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych pacjentów stwierdzono późne występowanie pierwszych zaburzeń neurologicznych. Zaleca się, aby wszystkie kolejne cykle leczenia były rozpoczynane lub wznawiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu. Worki infuzyjne z produktem BLINCYTO® należy przygotowywać tak, by podanie trwało 24 godziny, 48 godzin, 72 godziny lub 96 godzin. Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B. Dawkowanie *Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B*: Pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14 dniowym (2-tygodniowym) okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. Complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR/CRh*), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO® w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Zalecana dobowa dawka jest ustalana według masy ciała pacjenta. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.). Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B: Masa ciała pacjenta większa lub równa 45 kg. Cykl 1: 9 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji w dniach 1-7, 28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji w dniach 8-28, 14 dni przerwy w leczeniu w dniach 29-42. Kolejne cykle: 28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji w dniach 1-28, 14 dni przerwy w leczeniu w dniach 29-42. Masa ciała pacjenta poniżej 45 kg. Cykl 1: 5 mikrogramów/m^2 pc./dobę w ciągłej infuzji w dniach 1-7 (nie przekraczać 9 mikrogramów/dobę), 15 mikrogramów/m^2 pc./dobę w ciągłej infuzji w dniach 8-28 (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę), 14 dni przerwy w leczeniu w dniach 29-42. Kolejne cykle: 15 mikrogramów/m^2 pc./dobę w ciągłej infuzji w dniach 1-28 (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę), 14 dni przerwy w leczeniu w dniach 29-42. *Pierwszy nawrót wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B:* Dzieci i młodzież w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymać 1 cykl leczenia produktem BLINCYTO po indukcji i 2 schematy chemioterapii konsolidującej. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Zalecane dawkowanie produktu BLINCYTO u dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B: jeden cykl terapii konsolidującej – dni 1-28; masa ciała pacjenta większa lub równa 45 kg *(stała dawka)* – 28 mikrogramów/dobę; masa ciała pacjenta poniżej 45 kg (*dawka oparta na pc.*) – 15 mikrogramów/m^2 pc./dobę *(nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę). Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków:* Dorosłym pacjentom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO®. Dzieciom i młodzieży deksametazon w dawce wynoszącej 10 mg/m^2 pc. (nie więcej niż 20 mg) należy podać doustnie lub dożylnie od 6 do 12 godzin przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem BLINCYTO® (cykl 1., dzień 1.). Następnie należy podać deksametazon w dawce 5 mg/m^2 pc. doustnie lub dożylnie w ciągu 30 minut przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem BLINCYTO® (cykl 1., dzień 1.). Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO® zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Faza wstępna leczenia u pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi: U pacjentów, u których odsetek białaczkowych komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosi ≥ 50% lub liczba białaczkowych komórek blastycznych we krwi obwodowej jest > 15 000/mikrolitr, należy zastosować deksametazon (w dawce nie większej niż 24 mg/dobę). Minimalna choroba resztkowa w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B: W razie rozważania zastosowania produktu BLINCYTO® w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową należy potwierdzić jej obecność za pomocą zwalidowanego oznaczenia ilościowego o czułości co najmniej 10^{-4}.Niezależnie od wyboru techniki wykonywania oznaczeń MRD muszą być one wykonywane przez wykwalifikowany personel laboratorium zaznajomiony z daną techniką i postępujący zgodnie z zaleceniami technicznymi. Pacjenci mogą otrzymać 1 cykl leczenia indukcyjnego, a następnie maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem BLINCYTO®. Jeden cykl indukcji lub konsolidacji z zastosowaniem produktu BLINCYTO® składa się z 28 dni (4 tygodni) dożylnego podawania leku w ciągłej infuzji, po których występuje 14 dniowy (2 tygodniowy) okres bez leczenia (łącznie 42 dni). U większości pacjentów odpowiadających na leczenie blinatumomabem odpowiedź występuje po 1. cyklu. W związku z tym u pacjentów, u których po 1. cyklu leczenia nie wystąpi poprawa parametrów hematologicznych i (lub) poprawa stanu klinicznego, lekarz prowadzący musi dokonać oceny stosunku możliwych korzyści do ryzyka, wynikającego z kontynuacji leczenia. Zalecana dawka (dla pacjentów ważących co najmniej 45 kg): Indukcja cykl 1: 28 mikrogramów/dobę w dniach 1-28, 14dniowa przerwa w leczeniu w dniach 29-42; Konsolidacja cykle 2-4: 28 mikrogramów/dobę w dniach 1-28, 14dniowa przerwa w leczeniu w dniach 29-42. Prednizon w dawce 100 mg podawanej dożylnie lub jego odpowiednik (np. deksametazon w dawce 16 mg) należy podać 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO®. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO® zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Dostosowanie dawki: U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B i pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, otrzymujących produkt BLINCYTO®, należy rozważyć czasowe lub definitywne przerwanie podawania produktu BLINCYTO®, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności: zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności. Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu BLINCYTO®. Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO® u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki leku. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej przewiduje się brak wpływu początkowego stanu czynności wątroby na poziom ekspozycji na blinatumomab i nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu BLINCYTO® u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia. Produkt BLINCYTO® należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu w okresie do 96 godzin. Pompa powinna być programowalna, zamykana, nieelastomerowa i posiadać alarm. Początkowa objętość roztworu (270 ml) jest większa od objętości do podania pacjentowi (240 ml) ze względu na przewidywany ubytek roztworu wynikający z przygotowania zestawu do infuzji oraz aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę produktu BLINCYTO®. Gotowy do podania roztwór do infuzji BLINCYTO® należy podawać w infuzji zgodnie z zaleceniami wskazanymi na etykiecie na przygotowanym worku infuzyjnym z jedną ze wskazanych poniżej stałych szybkości wykonywania ciągłej infuzji: 10 ml/godz. w ciągu 24 godzin, 5 ml/godz. w ciągu 48 godzin, 3,3 ml/godz. w ciągu 72 godzin, 2,5 ml/godz. w ciągu 96 godzin. Gotowy do podania roztwór do infuzji BLINCYTO należy podawać przez cewnik do infuzji dożylnych z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskiej zdolności wiązania białek o średnicy porów 0,2 mikrometra. Ważne informacje: Nie wolno przepłukiwać zestawu do przetoczeń ani cewnika dożylnego używanych do podawania produktu BLINCYTO, zwłaszcza przy zmianie worków infuzyjnych. Przepłukiwanie przy zmianie worków lub po zakończeniu infuzji może spowodować podanie zbyt dużej dawki i powikłania z tego wynikające. Podczasrzy podawaniau produktu BLINCYTO przez wielokanałowy cewnik dożylny infuzję leku należy wykonywać przez wybrany, oddzielny kanał. Czas trwania infuzji powinien określić lekarz prowadzący, uwzględniając częstość wymiany worków infuzyjnych i masę ciała pacjenta. Podana docelowa dawka terapeutyczna produktu BLINCYTO® nie zmienia się. Ze względu na konieczność zachowania jałowości, worek do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Zaburzenia neurologiczne: Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem BLINCYTO®. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie. U pacjentów z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje i pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia. Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w OUN (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby móżdżku, organiczny zespół mózgowy i psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania BLINCYTO® u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych. Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem BLINCYTO® po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem BLINCYTO® wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO®. W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej. Zakażenia: U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U dorosłych pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu BLINCYTO® u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone. Pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO® należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO®. Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję: Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień ≥ 4.) u pacjentów otrzymujących BLINCYTO®. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu BLINCYTO®. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń. Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) i zespół przesiąkania włośniczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) (np. niedociśnienie, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi). U pacjentów z zespołem przesiąkania włośniczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano histiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS). Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem BLINCYTO® (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO®. Zespół rozpadu guza: Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień ≥ 4.) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących BLINCYTO®. Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem BLINCYTO®, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopurynol lub rasburykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO®. Neutropenia i gorączka neutropeniczna: U pacjentów otrzymujących BLINCYTO® obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania produktu BLINCYTO® w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: Leczenie produktem BLINCYTO® wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności przerwania ani zaprzestania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu BLINCYTO® należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO®. Zapalenie trzustki: Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO® w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem BLINCYTO®. Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia: U pacjentów otrzymujących produkt BLINCYTO®, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane. Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Nawrót bez ekspresji antygenu CD19: U pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO® zgłaszano ALL z komórek prekursorowych linii B bez ekspresji antygenu CD19. Podczas badania szpiku kostnego należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę ekspresji antygenu CD19. Konwersja ALL w ostrą białaczkę szpikową (AML): Rzadko zgłaszano konwersję ALL w AML w przypadku pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt BLINCYTO®, włączając tych bez nieprawidłowości immunofenotypowych i (lub) cytogenetycznych stwierdzonych po wstępnej diagnozie. Wszystkich pacjentów z nawrotem należy monitorować w celu wykrycia AML. Szczepienia ochronne: Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem BLINCYTO®. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem BLINCYTO®, w czasie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem BLINCYTO®. Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego. Zapobieganie ciąży: Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem BLINCYTO® i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu. Błędne podanie leku: Podczas leczenia produktem BLINCYTO® zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstytucji i rozcieńczania) oraz podawania leku. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w czasie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1045). Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (22,6%), zaburzenia neurologiczne (12,2%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (9,1%), zespół uwalniania cytokin (2,7%) i zespół rozpadu guza (0,8%). Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (70,8%), zakażenia – drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (41,4%), reakcje związane z infuzją (33,4), ból głowy (32,7%), nudności (23,9), niedokrwistość (23,3%), małopłytkowość (21,6%), obrzęk (21,4%), neutropenia (20,8%), gorączka neutropeniczna (20,4%), biegunka (19,7%), wymioty (19,0), wysypka (18,0%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (17,2%), kaszel (15,0%), zakażenia bakteryjne (14,1%), drżenie (14,1%), zespół uwalniania cytokin (13,8%), leukopenia (13,8%), zaparcia (13,5%), obniżenie poziomu immunoglobulin (13,4%), zakażenia wirusowe (13,3%), niedociśnienie (13,0%), ból pleców (12,5%), dreszcze (11,7%), ból brzucha (10,6%), tachykardia (10,6%), bezsenność (10,4%), bóle kończyn (10,1%) i zakażenia grzybicze (9,6%). Zestawienie działań niepożądanych. **Bardzo często**: zakażenia bakteryjne[a,b], zakażenia wirusowe[a,b], zakażenia[b] – drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone[a,b], gorączka neutropeniczna, niedokrwistość[1], neutropenia[2], małopłytkowość[3], leukopenia[4], zespół uwalniania cytokin[a], bezsenność, ból głowy, drżenie, tachykardia[7], niedociśnienie[8], nadciśnienie[9], kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha, wysypka[11], ból pleców, ból kończyny, gorączka[12], dreszcze, obrzęk[13], zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[a,15], obniżenie poziomu immunoglobulin[16], reakcje związane z infuzją[17]; **często:** posocznica, zapalenie płuc, zakażenia grzybicze[a, b], leukocytoza[5], limfopenia[6], nadwrażliwość, zespół rozpadu guza, stan splątania, dezorientacja, encefalopatia, afazja, parestezje, drgawki, zaburzenia poznawcze, osłabienie pamięci, zawroty głowy, senność, niedoczulica, uszkodzenie nerwu czaszkowego[b], ataksja, zaczerwienienie twarzy, duszność, kaszel produktywny, niewydolność oddechowa, świszczący oddech, hiperbilirubinemia[a,10], ból kości, ból w klatce piersiowej[14], ból, zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; **niezbyt często:** limfadenopatia, histiocytoza hemofagocytarna, kaskada cytokinowa, zaburzenia mowy, zespół przesiąkania włośniczek, duszność wysiłkowa, ostra niewydolność oddechowa, zapalenie trzustki[a]. [a] Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych” [b] Określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 23.0). Terminy odnoszące się do tego samego pojęcia medycznego lub stanu chorobowego zgrupowano razem i odnotowano w powyższej tabeli jako jedną reakcję niepożądaną. Terminy odpowiadające danej reakcji niepożądanej podano poniżej: [1] Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi. [2] Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofili. [3] Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii. [4] Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek. [5] Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek. [6] Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii. [7] Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej, tachykardii, tachykardii przedsionkowej i tachykardii komorowej. [8] Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia. [9] Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia. [10] Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii. [11] Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki świądowej, wysypki w miejscu założenia cewnika, wysypki krostkowej, wysypki narządów płciowych, wysypki grudkowej i wysypki pęcherzykowej. [12] Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki. [13] Obrzęk odnosi się do obrzęku szpiku kostnego, obrzęku okołooczodołowego, obrzęku powiek, obrzęku oczu, obrzęku ust, obrzęku twarzy, obrzęku miejscowego, obrzęku uogólnionego, obrzęku, obrzęku obwodowego, obrzęku w miejscu infuzji, obrzęku nerek, obrzęku moszny, obrzęku narządów płciowych, obrzęku płuc, obrzęku krtani, obrzęku naczynioruchowego, obrzęku wokół ust i obrzęku limfatycznego. [14] Ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowoszkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej. [15] Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego, poprawa wyników testów czynnościowych wątroby oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz. [16] Obniżenie poziomu immunoglobulin odnosi się do obniżenia poziomu immunoglobulin G we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin A we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin M we krwi, obiżenia poziomu globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz obniżonego poziomu immunoglobulin. [17] Reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤ 2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie, wysypka, przyspieszony oddech, opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy i wysypka rumieniowa. **Podmiot odpowiedzialny:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL 4817 ZK Breda, Holandia. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1047/001 wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego**. Blincyto® — kategoria dostępności Rpz (Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

w leczeniu dorosłych
REFUNDACJA[6]
w leczeniu dzieci

Nplate® romiplostym iniekcja

Udowodniona SKUTECZNOŚĆ

SZYBKA i DŁUGOTRWAŁA odpowiedź na leczenie[1-5]

Jedyny TPO-RA podawany raz na tydzień u pacjentów z ITP[1]

WSKAZANIE DO STOSOWANIA. Dorośli: Nplate® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).
Dzieci i młodzież: Nplate® jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami).
ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna; TPO-RA – agonista receptora trombopoetyny.

Referencje: 1. ChPL Nplate®. 2. Kuter D.J. i wsp. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403. 3. Kuter D.J. i wsp. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *British Journal of Hematology* 2013; 161: 411-23. 4. Kardas P. i wsp. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013; 4: 91. 5. Chouhan J.D., Herrington J.D. Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: focus on romiplostim and eltrombopag. *Pharmacotherapy* 2010; 30 (7): 666-83. 6.Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.; https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnegoprzeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r.

AMGEN®

PL-NPL-1121-00005; 9.11.2021

▼**Skrócona informacja o leku (na podstawie ChPL ze stycznia 2021)**

Nplate® 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. **Skład jakościowy i ilościowy:** Nplate® 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Każda fiolka zawiera 125 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,25 ml roztworu zawiera 125 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 125 mcg romiplostymu. Nplate® 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu. Nplate® 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Każda fiolka zawiera 500 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 500 mcg romiplostymu. Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*). **Postać farmaceutyczna:** Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego. **Wskazania:** Dorośli: Nplate® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). Dzieci i młodzież: Nplate® jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Dawkowanie Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. *Dawka początkowa* Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem aktualnej masy ciała pacjenta na początku leczenia. *Obliczenie dawki* Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu. Zasady obliczenia indywidualnej dawki i objętości romiplostymu, którą należy podać pacjentowi *Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg)* Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = masa ciała (kg) x dawka w mcg/kg mc. Przy obliczaniu dawki początkowej należy zawsze uwzględnić aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. U osób dorosłych dalsze dostosowanie dawki ustala się wyłącznie na podstawie zmiany liczby płytek krwi. U dzieci i młodzieży dalsze dostosowanie dawki ustala się na podstawie zmiany liczby płytek krwi oraz zmiany masy ciała. Zaleca się systematyczne pomiary masy ciała co 12 tygodni. *Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca ≥ 23 mcg* Rozpuścić liofilizowany produkt w sposób tak aby stężenie otrzymanego roztworu wyniosło 500 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/500 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra). *Dawka indywidualna dla pacjenta wynosząca < 23 mcg* Aby zapewnić podanie dokładnej dawki, konieczne jest rozcieńczenie produktu. Rozpuścić liofilizowany produkt tak aby stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = dawka indywidualna (mcg)/125 mcg/ml (zaokrąglić wartość do najbliższej jednej setnej mililitra). *Przykład* Dawka początkowa dla pacjenta o masie ciała 10 kg wynosi 1 mcg/kg mc. romiplostymu. Dawka indywidualna dla pacjenta (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg mc. = 10 mcg. Ponieważ dawka wynosi < 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Rozpuścić liofilizowany produkt, a następnie rozcieńczyć roztwór w sposób opisany w poniżej. Stężenie otrzymanego roztworu wynosi 125 mcg/ml. Objętość do podania (ml) = 10 mcg/125 mcg/ml = 0,08 ml. *Przygotowania produktu leczniczego do stosowania* Nplate® jest jałowym, ale niezawierającym konserwantów produktem leczniczym i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate® powinien być rozpuszczony zgodnie z zasadami jałowości. *Nplate® 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań* Nplate® 125 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,44 ml jałowej wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,25 ml roztworu do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby podać 125 mcg romiplostymu. *Nplate® 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań* Nplate® 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml roztworu do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 mcg romiplostymu. *Nplate® 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań* Nplate® 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml roztworu do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 mcg romiplostymu. *Dostosowanie dawki* Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę aktualną masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, gdy u pacjenta osiągnie się liczbę płytek krwi wynoszącą ≥ 50 x 10^9/l. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek ≥ 50 x 10^9/l utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu i odpowiednio dostosowywać dawkę na podstawie tabeli dostosowania dawki w celu utrzymania liczby płytek krwi w zalecanym zakresie. Zasady dostosowania i kontrolowania dawki zamieszczono poniżej. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna być większa niż 10 mcg/kg mc. Zasady dostosowania dawki na podstawie liczby płytek krwi *Liczba płytek krwi (x 10^9/l)* < 50 *Działanie* Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. *Liczba płytek krwi (x 10^9/l)* > 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni *Działanie* Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. *Liczba płytek krwi (x 10^9/l)* > 250 *Działanie* Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10^9/l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc. Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 x 10^9/l. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi, przy których zmniejsza się dawkę (200 x 10^9/l) lub przerywa leczenie (400 x 10^9/l) według oceny lekarza. Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn. *Przerwanie stosowania produktu leczniczego* Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości. *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)* Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku < 65 oraz ≥ 65 lat. Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romiplostymu u dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny (TPO). Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate® u tych pacjentów.

Sposób podawania Do podania podskórnego. Po rozpuszczeniu proszku Nplate® w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate® należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji produktu w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Jeśli obliczona indywidualna dawka jest mniejsza niż 23 mcg, konieczne jest rozcieńczenie produktu z użyciem niezawierającego środków konserwujących, jałowego roztworu chlorku sodu (9 mg/ml; 0,9%) do wstrzykiwań, tak aby zapewnić podanie dokładnej dawki. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate® do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml. Niedozwolone jest samodzielne stosowanie produktu Nplate® przez dzieci i młodzież. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka pochodzące z *E. coli*. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwpłytkowych. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwpłytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki. Błędy medyczne U pacjentów otrzymujących Nplate® zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. U dzieci i młodzieży w niektórych przypadkach dokładne dawkowanie produktu jest uzależnione od dodatkowego etapu w procedurze rozcieńczenia roztworu po rozpuszczeniu, co może zwiększać ryzyko błędów medycznych. Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate® i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate® należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate® należy kontrolować liczbę płytek krwi. Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia. W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku. Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych. Utrata odpowiedzi na romiplostym Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym. Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w nieklinicznych badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od statusu wykonania splenektomii, jednakże nieprawidłowości te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate® są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy. Zestawienie działań niepożądanych **Bardzo często:** zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa***, nadwrażliwość**, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła***, ból w nadbrzuszu***. **Często:** Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła***, zapalenie spojówek***, infekcje uszu***, zapalenie zatok***/****, zapalenie oskrzeli**** zaburzenia dotyczące szpiku kostnego*, małopłytkowość*, niedokrwistość, obrzęk naczynioruchowy, bezsenność, zawroty głowy, migrena, parestezje, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca), zatorowość płucna*, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, świąd, wybroczyny, wysypka, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców, bóle kości, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, obrzęki obwodowe***, stłuczenie. **Niezbyt często:** grypa, zakażenie umiejscowione, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, szpiczak mnogi, zwłóknienie szpiku, niedokrwistość aplastyczna, niewydolność szpiku kostnego, leukocytoza, splenomegalia, nadpłytkowość, zwiększenie liczby płytek krwi, nieprawidłowa liczba płytek krwi, nietolerancja alkoholu, brak łaknienia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, depresja, nieprawidłowe marzenia senne, klonus, zaburzenia smaku, niedoczulica zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych, neuropatia obwodowa, zakrzepica zatoki poprzecznej, krwotok spojówkowy, zaburzenia akomodacji, ślepota, zaburzenia dotyczące oka, świąd oka, nasilenie łzawienia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zawał mięśnia sercowego, zwiększona częstość akcji serca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, zatorowość naczyń obwodowych, niedokrwienie naczyń obwodowych, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica, erytromelalgia, kaszel, wyciek wodnisty z nosa, suchość błony śluzowej gardła, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból podczas oddychania, wymioty, krwotok z odbytnicy, przykry zapach z ust, dysfagia, refluks żołądkowo-przełykowy, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia zębów, zakrzepica żyły wrotnej, zwiększenie aktywności aminotransferaz, łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło, trądzik, kontaktowe zapalenie skóry, sucha skóra, egzema, rumień, wysypka złuszczająca, nieprawidłowy porost włosów, świerzbiączka, plamica, wysypka grudkowata, wysypka swędząca, guzki skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, sztywność mięśni, osłabienie mięśni, ból barku, drżenie mięśni, obecność białka w moczu, krwawienie z pochwy, krwotok w miejscu podania, ból w klatce piersiowej, drażliwość, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, uczucie gorąca, uczucie podenerwowania, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie temperatury ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała. * Patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania" ** Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. *** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży. **** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy. Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy. Profil bezpieczeństwa romiplostymu był podobny u dorosłych pacjentów, niezależnie od czasu utrzymywania się pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W szczególności w zintegrowanej analizie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej utrzymującej się ≤ 12 miesięcy (n = 311) uwzględniono biorących udział w 9 badaniach klinicznych 277 dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się ≤ 12 miesięcy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę romiplostymu. Zintegrowana analiza wykazała występowanie następujących działań niepożądanych (częstość występowania co najmniej 5% i o co najmniej 5% większa w przypadku Nplate® w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym) u przyjmujących romiplostym pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy, ale które nie były obserwowane u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy: zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok [zgłaszane często (≥ 1/100 do < 1/10)]. Dzieci i młodzież W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, 282 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczono romiplostymem, w ramach 2 badań kontrolowanych oraz 3 badań bez grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 65,4 tygodnia. Ogólny profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu obserwowanego u osób dorosłych. Informacje na temat działań niepożądanych u dzieci i młodzieży pochodzą z każdego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z uwzględnieniem randomizacji (2 kontrolowane badania kliniczne) oraz z całościowego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa (2 kontrolowane badania kliniczne i 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej) w przypadku dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Częstość występowania była o co najmniej 5% większa w grupie leczonej romiplostymem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a wśród pacjentów leczonych romiplostymem wynosiła co najmniej 5%. Do najczęściej występujących działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia, chorujących na pierwotną małopłytkowość immunologiczną należały: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, biegunka, wysypka, gorączka, wylew podskórny (zgłaszane bardzo często, u ≥ 1/10 pacjentów), a także zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, plamica oraz obrzęk związany z pokrzywką i obrzęk obwodowy (zgłaszane często, u ≥ 1/100 do < 1/10 pacjentów). W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie zatok oraz obrzęk obwodowy stanowiły dodatkowe działania niepożądane w porównaniu z działaniami niepożądanymi odnotowanymi u osób dorosłych. Niektóre z działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych występowały częściej u dzieci i młodzieży, np. kaszel, biegunka, wysypka, gorączka i wylew podskórny (zgłaszane bardzo często, u ≥ 1/10 pacjentów) oraz plamica i pokrzywka (zgłaszane często, u ≥ 1/100 do < 1/10 pacjentów). Omówienie wybranych działań niepożądanych Ponadto działania przedstawione poniżej zostały uznane za związane z leczeniem romiplostymem. *Epizody krwawienia* W całym programie badań klinicznych związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną u osób dorosłych obserwowano odwrotną zależność pomiędzy epizodami krwawienia i liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3. stopnia) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej < 30 x 10^9/l. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2. stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej < 50 x 10^9/l. Nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej częstości występowania krwawień między pacjentami leczonymi produktem Nplate® a przyjmującymi placebo. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych u 9 pacjentów zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki (5 pacjentów [6,0%] przyjmujących romiplostym, 4 pacjentów [9,8%] otrzymujących placebo; iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,59; 95% CI = 0,15; 2,31). Zdarzenia w postaci krwawień o stopniu nasilenia 2. lub więcej zgłosiło 15% pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 34% pacjentów otrzymujących placebo (iloraz szans [romiplostym/placebo] = 0,35; 95% CI = 0,14; 0,85). W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia wyniosła 1,9 (4,2) w grupie przyjmującej romiplostym i 4,0 (6,9) w grupie otrzymującej placebo. *Trombocytoza* Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 3 przypadki trombocytozy, n = 271. U żadnego z 3 pacjentów nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi. U dzieci i młodzieży trombocytoza występowała niezbyt często (u ≥ 1/1000 do < 1/100 pacjentów), a liczba przypadków wyniosła 1 (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,4% (1) dla trombocytozy stopnia ≥ 3. lub ciężkiej trombocytozy. *Małopłytkowość po przerwaniu stosowania produktu leczniczego* Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych zaraportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, n = 271. *Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS)* W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie romiplostymem, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (AML) i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku. Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo. *Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym* W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych u 4 spośród 271 pacjentów przerwano podawanie romiplostymu z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych pacjentów wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego. W obecnie trwającym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży wśród pacjentów, u których w czasie trwania badania pobrano drogą biopsji szpik kostny możliwy do oceny, zwiększenie ilości włókien retykulinowych stwierdzono u 5 spośród 27 pacjentów (18,5%) w kohorcie 1 oraz u 2 spośród 4 pacjentów (50,0%) w kohorcie 2. Jednak u żadnego z pacjentów nie wykazano zaburzeń szpiku kostnego niezgodnych z podstawowym rozpoznaniem pierwotnej małopłytkowości immunologicznej na początku lub w trakcie leczenia. *Immunogenność* W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną badano przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi i TPO. U 5,7% (60/1046) oraz 3,2% (33/1046) pacjentów stwierdzono powstawanie przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie, natomiast jedynie u 4 pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną (TPO). Spośród 4 pacjentów u 2 pacjentów uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko romiplostymowi w ostatnim punkcie czasowym pacjenta (wynik przemijający dodatni), a u 2 pacjentów wynik wciąż dodatni w ostatnim punkcie czasowym (trwałe przeciwciała). Częstość występowania wcześniej istniejących przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie wynosiła odpowiednio 3,3% (35/1046) i 3,0% (31/1046). W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 9,6% (27/282). Na początku badania u 2 spośród 27 pacjentów odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego romiplostym. Ponadto u 2,8% (8/282) pacjentów stwierdzono rozwój przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi o działaniu neutralizującym. Łącznie u 3,9% (11/282) pacjentów zaobserwowano obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO w jakimkolwiek czasie trwania terapii romiplostymem. U 2 na 11 pacjentów odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego TPO. U jednego pacjenta (0,35%), który w momencie rozpoczęcia leczenia miał wynik ujemny, w czasie trwania badania uzyskano słaby wynik dodatni na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko TPO (stale ujemny na obecność przeciwciał przeciwko romiplostymowi). Pacjent wykazywał przemijającą odpowiedź na przeciwciała skierowane przeciwko TPO o działaniu neutralizującym, z wynikiem ujemnym w ostatnim punkcie czasowym pacjenta badanym w czasie trwania badania. W badaniu postmarketingowym (zastosowano rejestr pacjentów) wzięło udział 19 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Po leczeniu częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 16% (3/19). Wśród tych pacjentów u 5,3% (1/19) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko TPO. Do badania włączono łącznie 184 pacjentów dorosłych. Wśród tych osób, po leczeniu częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 3,8% (7/184). U 0,5% (1/184) z nich stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Łącznie u 2,2% (4/184) pacjentów dorosłych odnotowano rozwój przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO bez działania neutralizującego. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał neutralizujących należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania informacji dotyczących testów do oznaczania przeciwciał. **Podmiot odpowiedzialny:** Amgen Europe B.V. Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/08/497/009, EU/1/08/497/010, EU/1/08/497/001, EU/1/08/497/003, EU/1/08/497/002, EU/1/08/497/004 **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Nplate®** – kategoria dostępności Rp (produkt leczniczy wydawany na receptę) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczpospolitej.

▼ **Skrócona informacja o leku (na podstawie ChPL ze stycznia 2021)**

Nplate® 250 mcg, 500 mcg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Skład jakościowy i ilościowy: Nplate® 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Każda fiolka zawiera 250 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 0,5 ml roztworu zawiera 250 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 250 mcg romiplostymu. Nplate® 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Każda fiolka zawiera 500 mcg romiplostymu. Po rozpuszczeniu otrzymana objętość 1 ml roztworu zawiera 500 mcg romiplostymu (500 mcg/ml). Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu, tak aby zapewnić podanie 500 mcg romiplostymu. Romiplostym jest produkowany za pomocą technologii rekombinowanego DNA z komórek *Escherichia coli* (*E. coli*). **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Proszek jest koloru białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystą, bezbarwną cieczą. **Wskazania do stosowania:** Nplate® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapię kortykosteroidami, immunoglobulinami). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Dawkowanie Nplate® powinien być podawany raz w tygodniu jako wstrzyknięcie podskórne. *Dawka początkowa* Początkowa dawka romiplostymu wynosi 1 mcg/kg mc., z uwzględnieniem dokładnej masy ciała pacjenta na początku leczenia. *Obliczenie dawki* Początkowa lub kolejna dawka raz w tygodniu: Masa ciała* w kg x dawka w mcg/kg mc. = indywidualna dawka dla pacjenta w mcg Otrzymana objętość: Dawka w mcg x 1 ml/500 mcg = objętość do wstrzyknięcia ml Przykład: Początkowa dawka romiplostymu dla pacjenta o masie ciała 75 kg wynosi 1 mcg/kg mc. Indywidualna dawka dla pacjenta = 75 kg x 1 mcg/kg mc. = 75 mcg. Odpowiednia objętość roztworu Nplate®, którą należy wstrzyknąć = 75 mcg x 1 ml/500 mcg = 0,15 ml. * Przy obliczaniu dawki romiplostymu należy wziąć pod uwagę zawsze masę ciała pacjenta na początku leczenia. Późniejsze dostosowania dawki są dokonywane tylko na podstawie zmian w liczbie płytek krwi i polegają na zwiększeniu o 1 mcg/kg mc. *Dostosowanie dawki* Do obliczenia dawki należy wziąć pod uwagę masę ciała pacjenta na początku leczenia. Cotygodniową dawkę romiplostymu należy następnie dostosowywać przez zwiększanie jej o 1 mcg/kg mc. do czasu, kiedy pacjent osiągnie liczbę płytek krwi ≥ 50 x 10^9/l. Liczba płytek krwi powinna być oznaczana co tydzień, do czasu uzyskania stałej liczby płytek krwi (liczba płytek ≥ 50 x 10^9/l utrzymująca się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki). Następnie oznaczenie liczby płytek krwi należy przeprowadzać raz w miesiącu. Maksymalna dawka podawana raz w tygodniu nie powinna przekraczać 10 mcg/kg mc. *Przygotowania produktu leczniczego do stosowania* Nplate® jest jałowym, ale niezawierającym konserwantów produktem leczniczym i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Nplate® powinien być rekonstytuowany zgodnie z zasadami jałowości. *Nplate® 250 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań* Nplate® 250 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 0,72 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 0,5 ml roztworu do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 250 mcg romiplostymu. *Nplate® 500 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań* Nplate® 500 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić w 1,2 ml wody do wstrzykiwań w celu otrzymania 1 ml roztworu do podania. Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu tak, aby podać 500 mcg romiplostymu. Dostosowanie dawki powinno odbywać się wg następujących zasad: *Liczba płytek krwi (x 10^9/l)* < 50 *Działanie* Zwiększyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. *Liczba płytek krwi (x 10^9/l)* > 150 w ciągu dwóch kolejnych tygodni *Działanie* Zmniejszyć cotygodniową dawkę o 1 mcg/kg mc. *Liczba płytek krwi (x 10^9/l)* > 250 *Działanie* Nie podawać produktu, kontynuować oznaczanie liczby płytek krwi raz w tygodniu. Po zmniejszeniu liczby płytek krwi do wartości < 150 x 10^9/l, wznowić podawanie raz w tygodniu w dawce zmniejszonej o 1 mcg/kg mc. Z uwagi na zmienność osobniczą w reakcji płytek krwi na leczenie, u niektórych pacjentów po zmniejszeniu dawki produktu lub przerwaniu leczenia może dojść do nagłego spadku liczby płytek krwi poniżej wartości 50 x 10^9/l. W takich przypadkach, o ile jest to uzasadnione klinicznie, należy rozważyć przyjęcie większych wartości granicznych dla liczby płytek krwi przy których zmniejsza się dawkę (200 x 10^9/l) lub przerywa leczenie (400 x 10^9/l) według oceny lekarza. Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą zalecanych dawek romiplostymu powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn. *Przerwanie stosowania produktu leczniczego* Leczenie romiplostymem należy przerwać, jeśli po czterech tygodniach jego podawania w największej tygodniowej dawce 10 mcg/kg mc. liczba płytek krwi nie zwiększy się do dostatecznie wysokiego poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, powinno to obejmować ocenę w kontekście splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości. *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)* Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie czy też skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku < 65 oraz ≥ 65 lat. Chociaż w oparciu o dostępne dane nie ma konieczności dostosowywania sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zachowanie ostrożności z tego powodu, że do badań klinicznych włączono dotychczas niewielu pacjentów z tej grupy wiekowej. *Dzieci i młodzież* Bezpieczeństwo i skuteczność romiplostymu 250 mcg lub 500 mcg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, stosowanego również do samodzielnego podawania u spełniających odpowiednie kryteria dorosłych pacjentów, nie zostały określone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Samodzielne podawanie romiplostymu w grupie dzieci i młodzieży jest niedozwolone. Dane na ten temat nie są dostępne. Dla dzieci i młodzieży bardziej odpowiednie do podania mogą być inne postaci farmaceutyczne i moce. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* Romiplostymu nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh), chyba, że przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z trombocytopenią w przebiegu niewydolności wątroby leczonych agonistami trombopoetyny (TPO). Jeśli zastosowanie romiplostymu jest konieczne, należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* W tych populacjach pacjentów nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań klinicznych. Należy zachować ostrożność stosując Nplate® u tych pacjentów. Sposób podawania Do podania podskórnego. Po rekonstytucji proszku, Nplate® w postaci roztworu do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Wstrzykiwana objętość może być bardzo mała. W trakcie przygotowania produktu Nplate® należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki i rekonstytucji jej w odpowiedniej ilości jałowej wody do wstrzykiwań. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby z fiolki pobrać właściwą objętość roztworu produktu Nplate® do podania podskórnego – należy używać strzykawki z podziałką 0,01 ml. Pacjenci, u których stała liczba płytek krwi ≥ 50 x 10^9/l utrzymuje się przez okres co najmniej 4 tygodni bez dostosowywania dawki, mogą, pod kontrolą lekarza prowadzącego, samodzielnie podawać sobie roztwór do wstrzykiwań Nplate®. Pacjenci zakwalifikowani do samodzielnego podawania produktu Nplate®, powinni zostać przeszkoleni w zakresie tej techniki. Po pierwszych 4 tygodniach samodzielnego wstrzykiwania leku, sposób rekonstytucji i podawania produktu Nplate® przez pacjenta powinien zostać jeszcze raz skontrolowany. Tylko pacjenci, którzy umieją właściwie rozpuszczać i wstrzykiwać samodzielnie Nplate® będą mogli kontynuować ten sposób podawania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub na białka pochodzące z *E. coli*. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nawrót małopłytkowości i krwawienie po odstawieniu produktu leczniczego Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia romiplostymem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia w razie przerwania stosowania romiplostymu w trakcie przyjmowania środków przeciwkrzepliwych lub przeciwpłytkowych. Pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występuje u nich zmniejszenie liczby płytek krwi, a także powinni oni być leczeni zachowawczo, aby zapobiec wystąpieniu krwawienia po zakończeniu leczenia romiplostymem. Zaleca się, aby w razie przerwania stosowania romiplostymu, rozpocząć leczenie w kierunku pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. Dodatkowe leczenie zachowawcze może obejmować odstawienie leków przeciwkrzepliwych i (lub) przeciwpłytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym Uważa się, że zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym jest wynikiem stymulowania receptora trombopoetyny, prowadzącego do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które następnie mogą wydzielać cytokiny. O zwiększeniu ilości włókien retykulinowych mogą świadczyć zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej. Zwiększenie ilości włókien retykulinowych można stwierdzić za pomocą trepanobiopsji szpiku kostnego. W związku z powyższym zaleca się, aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia romiplostymem wykonywać badania obejmujące rozmaz i pełną morfologię krwi w celu wykrycia nieprawidłowości morfologicznych dotyczących komórek. W razie zauważenia u pacjentów utraty skuteczności leczenia oraz stwierdzenia nieprawidłowych wyników rozmazu krwi obwodowej należy przerwać leczenie romiplostymem i wykonać badanie fizykalne, a także rozważyć przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego z zastosowaniem odpowiedniego barwienia do oznaczenia retykuliny. Jeśli dostępne są wyniki poprzedniej trepanobiopsji szpiku kostnego, należy dokonać porównania wyników obu biopsji. Jeśli u pacjenta utrzymuje się skuteczność leczenia, ale wyniki rozmazu krwi obwodowej wykazują nieprawidłowości, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednim osądem klinicznym, w tym rozważyć wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego. Ponadto należy ponownie ocenić stosunek ryzyko-korzyść związany ze stosowaniem romiplostymu oraz inne możliwości leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe Jeśli liczba płytek krwi przekracza normę, istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Obserwowana w badaniach klinicznych częstość występowania zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wyniosła 6,0% w przypadku romiplostymu i 3,6% w przypadku placebo. Należy zachować ostrożność podając romiplostym pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym m.in. z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy), pacjentom w zaawansowanym wieku, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z nowotworami złośliwymi, osobom stosującym środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, pacjentom po operacji chirurgicznej i (lub) urazie, pacjentom otyłym i palącym. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby otrzymujących romiplostym zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żyły wrotnej. W tych populacjach pacjentów romiplostym należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi dostosowywania dawki. Błędy medyczne U pacjentów otrzymujących Nplate® zgłaszano błędy medyczne, w tym przedawkowanie i zastosowanie niewystarczającej dawki leku. Należy postępować zgodnie z zasadami dotyczącymi obliczania i dostosowania dawki. Przedawkowanie może powodować nadmierne zwiększenie liczby płytek krwi, które wiąże się z powikłaniami zakrzepowymi i zakrzepowo-zatorowymi. Jeżeli liczba płytek krwi zwiększy się znacząco, należy przerwać stosowanie produktu Nplate® i kontrolować liczbę płytek. Ponowne leczenie produktem Nplate® należy wprowadzić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i podawania. Zastosowanie niewystarczającej dawki leku może powodować mniejszą niż przewidywana liczbę płytek krwi i możliwość wystąpienia krwawienia. U pacjentów otrzymujących Nplate® należy kontrolować liczbę płytek krwi. Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla romiplostymu wykazano wyłącznie w leczeniu małopłytkowości związanej z pierwotną małopłytkowością immunologiczną; nie wolno go stosować w innych przypadkach klinicznych związanych z małopłytkowością. Rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych jednostek chorobowych objawiających się małopłytkowością, w szczególności należy wykluczyć obecność zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS). Zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u których obserwuje się objawy ogólnoustrojowe lub nieprawidłowe objawy przedmiotowe, takie jak zwiększona liczba obwodowych komórek blastycznych, należy wykonać biopsję i pobrać szpik przed rozpoczęciem leczenia romiplostymem oraz w czasie trwania choroby i leczenia. W badaniach klinicznych obejmujących leczenie romiplostymem u pacjentów z MDS obserwowano przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych oraz zgłaszano przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z MDS leczenie romiplostymem zakończono przedwcześnie ze względu na zbyt dużą liczbę przypadków progresji MDS do AML i zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych o więcej niż 10% u pacjentów otrzymujących romiplostym. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku. Nie wolno stosować romiplostymu w leczeniu małopłytkowości spowodowanej MDS ani żadną przyczyną inną niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna, z wyjątkiem badań klinicznych. Utrata odpowiedzi na romiplostym Utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej za pomocą romiplostymu w dawce mieszczącej się w zalecanym zakresie powinno skłaniać do poszukiwania przyczyn, w tym immunogenności oraz zwiększonej ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym. Wpływ romiplostymu na czerwone i białe krwinki Zmiany w liczbie czerwonych (zmniejszenie) i białych (zwiększenie) krwinek zaobserwowano w nieklinicznych badaniach toksykologicznych wykonanych na szczurach i małpach, a także u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Jednocześnie u pacjentów może wystąpić niedokrwistość i leukocytoza (w ciągu 4 tygodni), niezależnie od statusu wykonania splenektomii, jednakże stany te obserwowano częściej u pacjentów po przebytej splenektomii. Należy rozważyć kontrolowanie tych parametrów u pacjentów leczonych romiplostymem. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że całkowity odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi leczonych romiplostymem wyniósł 91,5% (248/271). Średni czas ekspozycji na romiplostym w populacji objętej badaniami wyniósł 50 tygodni. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w trakcie leczenia produktem Nplate® są: nawrót małopłytkowości i krwawienia po przerwaniu leczenia, zwiększenie liczby włókien retykulinowych, powikłania zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe, błędy medyczne i progresja istniejących MDS do AML. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy) i ból głowy. Zestawienie działań niepożądanych **Bardzo często:** zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błon śluzowych nosa***, nadwrażliwość**, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła***, ból w nadbrzuszu***. **Często:** zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła***, zapalenie spojówek***, infekcje uszu***, zapalenie zatok***/****, zapalenie oskrzeli****, zaburzenia dotyczące szpiku kostnego*, małopłytkowość*, niedokrwistość, obrzęk naczynioruchowy, bezsenność, zawroty głowy, migrena, parestezje, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (uderzenia gorąca), zatorowość płucna*, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, niestrawność, świąd, wybroczyny, wysypka, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców, bóle kości, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne, ból, osłabienie, gorączka, dreszcze, reakcja w miejscu podania, obrzęki obwodowe***, stłuczenie. **Niezbyt często:** grypa, zakażenie umiejscowione, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, szpiczak mnogi, zwłóknienie szpiku, niedokrwistość aplastyczna, niewydolność szpiku kostnego, leukocytoza, splenomegalia, nadpłytkowość, zwiększenie liczby płytek krwi, nieprawidłowa liczba płytek krwi, nietolerancja alkoholu, brak łaknienia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, depresja, nieprawidłowe marzenia senne, klonus, zaburzenia smaku, niedoczulica, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych, neuropatia obwodowa, zakrzepica zatoki poprzecznej, krwotok spojówkowy, zaburzenia akomodacji, ślepota, zaburzenia dotyczące oka, świąd oka, nasilenie łzawienia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zawał mięśnia sercowego, zwiększona częstość akcji serca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, zatorowość naczyń obwodowych, niedokrwienie naczyń obwodowych, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica, erytromelalgia, kaszel, wyciek wodnisty z nosa, suchość błony śluzowej gardła, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból podczas oddychania, wymioty, krwotok z odbytnicy, przykry zapach z ust, dysfagia, refluks żołądkowo-przełykowy, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przebarwienia zębów, zakrzepica żyły wrotnej, zwiększenie aktywności aminotransferaz, łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło, trądzik, kontaktowe zapalenie skóry, sucha skóra, egzema, rumień, wysypka złuszczająca, nieprawidłowy porost włosów, świerzbiączka, plamica, wysypka grudkowata, wysypka swędząca, guzki skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, sztywność mięśni, osłabienie mięśni, ból barku, drżenie mięśni, obecność białka w moczu, krwawienie z pochwy, krwotok w miejscu podania, ból w klatce piersiowej, drażliwość, złe samopoczucie, obrzęk twarzy, uczucie gorąca, uczucie podenerwowania, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie temperatury ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała. * Patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania". ** Reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. *** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży. **** Dodatkowe działania niepożądane odnotowane u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy. Dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy Profil bezpieczeństwa romiplostymu był podobny u dorosłych pacjentów, niezależnie od czasu utrzymywania się pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. W szczególności w zintegrowanej analizie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej utrzymującej się ≤ 12 miesięcy (n = 311) uwzględniono biorących udział w 9 badaniach klinicznych 277 dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się ≤ 12 miesięcy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę romiplostymu. Zintegrowana analiza wykazała występowanie następujących działań niepożądanych (częstość występowania co najmniej 5% i o co najmniej 5% większa w przypadku Nplate® w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym) u przyjmujących romiplostym pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się do 12 miesięcy, ale które nie były obserwowane u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną utrzymującą się > 12 miesięcy: zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok [zgłaszane często (≥ 1/100 do < 1/10)]. Dzieci i młodzież W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży 282 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczono romiplostymem w ramach 2 badań kontrolowanych oraz 3 badań bez grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 65,4 tygodnia. Ogólny profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu obserwowanego u osób dorosłych. Informacje na temat działań niepożądanych u dzieci i młodzieży pochodzą z każdego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z projektów prowadzonych z randomizacją (2 kontrolowane badania kliniczne) oraz z całościowego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa (2 kontrolowane badania kliniczne i 3 badania kliniczne bez grupy kontrolnej) w przypadku dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, a ich częstość występowania była o co najmniej 5% większa w grupie leczonej romiplostymem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a wśród pacjentów leczonych romiplostymem wynosiła co najmniej 5%. Do najczęściej występujących działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego roku życia, chorujących na pierwotną małopłytkowość immunologiczną należały zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, biegunka, wysypka, gorączka, stłuczenie (zgłaszane bardzo często, u ≥ 1/10 pacjentów), a także zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, plamica, pokrzywka i obrzęk obwodowy [zgłaszane często (≥ 1/100 do < 1/10)]. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży ból jamy ustnej i gardła, ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, zapalenie spojówek, infekcje uszu, zapalenie zatok oraz obrzęk obwodowy stanowiły dodatkowe działania niepożądane w porównaniu z działaniami niepożądanymi odnotowanymi u osób dorosłych. Niektóre z działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych występowały częściej u dzieci i młodzieży, np. kaszel, biegunka, wysypka, gorączka i stłuczenie zgłaszane bardzo często (u ≥ 1/10 pacjentów) oraz plamica i pokrzywka zgłaszane często u dzieci i młodzieży (u ≥ 1/100 do < 1/10 pacjentów). Omówienie wybranych działań niepożądanych Ponadto działania przedstawione poniżej zostały uznane za związane z leczeniem romiplostymem. Epizody krwawienia W całym programie badań klinicznych z udziałem osób dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy epizodami krwawienia oraz liczbą płytek krwi. Wszystkie klinicznie istotne (≥ 3. stopień) epizody krwawienia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej < 30 x 10^9/l. Wszystkie epizody krwawienia ≥ 2. stopnia wystąpiły przy liczbie płytek krwi wynoszącej < 50 x 10^9/l. Nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w całkowitej częstości występowania krwawień między pacjentami leczonymi produktem Nplate® a przyjmującymi placebo. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych u 9 pacjentów zgłoszono epizod krwawienia uznany za ciężki [5 pacjentów (6,0%) przyjmujących romiplostym, 4 (9,8%) – placebo; iloraz szans (romiplostym/placebo) = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)]. Epizody krwawienia o stopniu nasilenia 2 lub więcej zgłosiło 15% pacjentów otrzymujących romiplostym oraz 34% pacjentów otrzymujących placebo [iloraz szans (romiplostym/placebo) = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)]. W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży średnia (SD) liczba złożonych epizodów krwawienia (patrz punkt 5.1) wyniosła 1,9 (4,2) w grupie przyjmującej romiplostym i 4,0 (6,9) w grupie otrzymującej placebo. *Trombocytoza* Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych, zaraportowano 3 przypadki trombocytozy, n = 271. U żadnego z 3 pacjentów nie zanotowano klinicznych następstw w związku ze zwiększeniem liczby płytek krwi. *Małopłytkowość po przerwaniu stosowania produktu leczniczego* Na podstawie analizy danych pochodzących od wszystkich dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących romiplostym w 4 kontrolowanych i 5 niekontrolowanych badaniach klinicznych zaraportowano 4 przypadki małopłytkowości po przerwaniu leczenia, n = 271. *Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (MDS)* W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) przedwcześnie zakończono leczenie romiplostymem, ponieważ stwierdzono zwiększenie liczby przypadków progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (AML) i przypadki przemijającego zwiększenia liczby komórek blastycznych u pacjentów leczonych romiplostymem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wśród zgłoszeń dotyczących progresji MDS do AML zaobserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji u pacjentów z MDS zaklasyfikowanymi początkowo jako RAEB-1 niż u pacjentów z MDS o mniejszym ryzyku. Całkowity czas przeżycia był zbliżony do grupy placebo. *Zwiększenie ilości włókien retykulinowych w szpiku kostnym* W badaniach klinicznych u 4 spośród 271 pacjentów przerwano podawanie romiplostymu z powodu złogów retykuliny w szpiku kostnym. U 6 innych pacjentów wykryto retykulinę w badaniu biopsyjnym szpiku kostnego. *Immunogenność* W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną badano przeciwciała skierowane przeciwko romiplostymowi i TPO. U 5,7% (60/1046) oraz 3,2% (33/1046) pacjentów stwierdzono powstawanie przeciwciał wiążących, skierowanych odpowiednio przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie, natomiast jedynie u 4 pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu, jednak przeciwciała te nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną (TPO). Spośród 4 pacjentów u 2 pacjentów uzyskano wynik ujemny na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko romiplostymowi w ostatnim punkcie czasowym pacjenta (wynik przemijający dodatni), a u 2 pacjentów wynik wciąż dodatni w ostatnim punkcie czasowym (trwałe przeciwciała). Częstość występowania wcześniej istniejących przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi i trombopoetynie wynosiła odpowiednio 3,3% (35/1046) i 3,0% (31/1046). W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 9,6% (27/282). Na początku badania u 2 spośród 27 pacjentów odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego romiplostym. Ponadto u 2,8% (8/282) pacjentów stwierdzono rozwój przeciwciał skierowanych przeciwko romiplostymowi o działaniu neutralizującym. Łącznie u 3,9% (11/282) pacjentów zaobserwowano obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO w jakimkolwiek czasie trwania terapii romiplostymem. U 2 na 11 pacjentów odnotowano wcześniejszą obecność przeciwciał wiążących bez działania neutralizującego TPO. U jednego pacjenta (0,35%), który w momencie rozpoczęcia leczenia miał wynik ujemny, w czasie trwania badania uzyskano słaby wynik dodatni na obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko TPO (stale ujemny na obecność przeciwciał przeciwko romiplostymowi). Pacjent wykazywał przemijającą odpowiedź na przeciwciała skierowane przeciwko TPO o działaniu neutralizującym, z wynikiem ujemnym w ostatnim punkcie czasowym pacjenta badanym w czasie trwania badania. W badaniu postmarketingowym (rejestr pacjentów) wzięło udział 19 dzieci i młodzieży. Po leczeniu częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 16% (3/19). Wśród tych pacjentów u 5,3% (1/19) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko TPO. Do badania włączono łącznie 184 pacjentów dorosłych. Wśród tych osób, po leczeniu częstość występowania przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko romiplostymowi wyniosła 3,8% (7/184). U 0,5% (1/184) z nich stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących działanie romiplostymu. Łącznie u 2,2% (4/184) pacjentów dorosłych odnotowano rozwój przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko TPO bez działania neutralizującego. Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. W przypadku podejrzenia powstania przeciwciał neutralizujących należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu uzyskania informacji dotyczących testów do oznaczania przeciwciał. **Podmiot odpowiedzialny:** Amgen Europe B.V. Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/08/497/005, EU/1/08/497/006, EU/1/08/497/007, EU/1/08/497/008. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Nplate®** – kategoria dostępności Rp (produkt leczniczy wydawany na receptę) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczpospolitej.