



München, 15. Dezember 2010

## **Nplate<sup>®</sup> (Romiplostim) – Überarbeitete Dosisanpassung bei Patienten mit ITP und Warnhinweise für die Anwendung bei ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

### **Zusammenfassung**

- **Bei leberinsuffizienten Patienten mit Thrombozytopenie, die mit Thrombopoetin (TPO)-Agonisten behandelt wurden, sind Pfortaderthrombosen beobachtet worden.**
- **Um das Risiko von thrombotischen/thromboembolischen Ereignissen zu minimieren, wurden die Grenzwerte der Thrombozytenzahl, bei denen die Romiplostim-Dosis reduziert bzw. die Romiplostim-Behandlung unterbrochen werden soll, auf  $> 150 \times 10^9/l$  während zwei aufeinander folgender Wochen bzw.  $> 250 \times 10^9/l$  gesenkt.**
- **Romiplostim sollte nicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation  $\geq 7$ ) angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt bei einer mit TPO-Agonisten behandelten Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer Leberinsuffizienz das bekannte Risiko einer Pfortaderthrombose bei diesen Patienten.**

Diese Angaben sind durch die europäische Arzneimittel-Agentur genehmigt worden.

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken**

Romiplostim (Nplate<sup>®</sup>) ist für die Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer)thrombozytopenischer Purpura (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) und kann als Second-line-Therapie für erwachsene, nicht splenektomierte Patienten in Betracht gezogen werden, für die eine Operation kontraindiziert ist.

Viszerale thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nachgewiesen, die mit TPO-Agonisten behandelt worden waren. Die Angaben zur Dosierung von Romiplostim wurden geändert, um die Grenzwerte der Thrombozytenzahl für die Dosisanpassungen zu senken. Diese Änderungen spiegeln die Empfehlungen zur Dosisanpassung von TPO-Agonisten wider, die zur Risikominimierung von thrombotischen/thromboembolischen Ereignissen eingeführt wurden.

## Dosisanpassung

Empfehlungen:

- Nach Beginn der Nplate<sup>®</sup>-Behandlung sollten die Thrombozytenzahlen wöchentlich bestimmt werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl ( $\geq 50 \times 10^9/l$  für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde (wie in der Fachinformation beschrieben). Die Thrombozytenzahlen sollten danach monatlich überprüft werden.
- Sollte die Thrombozytenzahl während zwei aufeinanderfolgender Wochen bei  $> 150 \times 10^9/l$  (anstatt wie zuvor empfohlen bei  $> 200 \times 10^9/l$ ) liegen, dann sollte die einmal pro Woche anzuwendende Dosis um  $1 \mu g/kg$  reduziert werden.
- Sollte die Thrombozytenzahl bei  $> 250 \times 10^9/l$  (anstatt wie zuvor empfohlen bei  $> 400 \times 10^9/l$ ) liegen, sollte die Behandlung ausgesetzt und die Thrombozytenzahl wöchentlich bestimmt werden.
- Sobald die Thrombozytenzahl auf  $< 150 \times 10^9/l$  gefallen ist, sollte die Behandlung mit einer um  $1 \mu g/kg$  verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis fortgesetzt werden.
- Wegen des interindividuell variablen Ansprechens der Thrombozyten ist es möglich, dass die Thrombozytenzahl nach Verringerung der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung bei manchen Patienten abrupt unter  $50 \times 10^9/l$  fällt. Sofern es klinisch angemessen ist, kann in diesen Fällen nach ärztlichem Ermessen ein höherer Grenzwert der Thrombozytenzahl für die Dosisreduktion ( $200 \times 10^9/l$ ) und das Aussetzen der Behandlung ( $400 \times 10^9/l$ ) in Betracht gezogen werden.

## Leberfunktionsstörung

Die Produktinformation wurde ebenfalls bezüglich Informationen zur Anwendung von Romiplostim bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aktualisiert.

Romiplostim wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Es wurde jedoch bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die Romiplostim erhielten, über Fälle von thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Pfortaderthrombosen, berichtet. Romiplostim sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Romiplostim sollte nicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation  $\geq 7$ ) angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt bei diesen Patienten mit Leberinsuffizienz und einer mit TPO-Agonisten behandelten Thrombozytopenie das bekannte Risiko einer Pfortaderthrombose.

Bitte beachten Sie die Fachinformation für alle Details bezüglich der neuen Richtlinie zur Dosisanpassung und zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Auszug siehe Anhang).

**Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:**

Amgen GmbH  
Abteilung für Arzneimittelsicherheit  
Hanauer Strasse 1  
80922 München

Fax. 0800-26436-51  
Tel. 0800-26436-58  
E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com

Alternativ können Verdachtsfälle auch an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Telefax: 0228/ 207-5207, oder elektronisch über das Internet: [bfarm.de](http://bfarm.de) / Pharmakovigilanz / Formulare berichtet werden.

**Weitere Informationen**

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Nplate<sup>®</sup> benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung für Medizinische Information der Amgen GmbH:

Amgen GmbH  
Abteilung für Medizinische Information  
Hanauer Straße 1  
80922 München

Tel.: 0800-26436-44

Mit freundlichen Grüßen  
Amgen GmbH

ppa.   
Prof. Dr. Winand Lange  
Medizinischer Direktor

i. V.   
Karin Gabriel  
Leiterin Arzneimittelsicherheit



Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen haben wir die geänderten Passagen der Fachinformation von Nplate® (Romiplostim) im Auszug beigefügt. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte der Fachinformation und der Gebrauchsinformation.

**Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Nplate® (Romiplostim) für die „Wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise bzgl. überarbeiteter Dosisanpassung bei Patienten mit ITP und Warnhinweise für die Anwendung bei ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung“**

Auszug aus dem Abschnitt 4.2

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Dosisanpassungen

Das tatsächliche Körpergewicht des Patienten bei Therapiebeginn sollte verwendet werden, um die Dosis zu berechnen. Die einmal pro Woche anzuwendende Dosis von Romiplostim sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg erhöht werden, bis der Patient eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50 \times 10^9/l$  erreicht hat. Die Thrombozytenzahlen sollten so lange wöchentlich bestimmt werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl ( $\geq 50 \times 10^9/l$  für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde. Danach sollten die Thrombozytenzahlen monatlich überprüft werden. Die einmal pro Woche anzuwendende maximale Dosis darf 10 µg/kg nicht überschreiten.

Passen Sie die Dosis wie folgt an:

Thrombozytenzahl (x 10 <sup>9</sup> /l)	Maßnahme
< 50	Erhöhung der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 150 während zwei aufeinander folgender Wochen	Reduktion der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 250	Aussetzen der Therapie, weiterhin wöchentliche Bestimmung der Thrombozytenzahl  Sobald die Thrombozytenzahl auf < 150 x 10 <sup>9</sup> /l gefallen ist, Fortsetzung der Behandlung mit einer um 1 µg/kg verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis



Wegen des interindividuell variablen Ansprechens der Thrombozyten ist es möglich, dass die Thrombozytenzahl nach Verringerung der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung bei manchen Patienten abrupt unter  $50 \times 10^9/l$  fällt. Sofern es klinisch angemessen ist, kann in diesen Fällen nach ärztlichem Ermessen ein höherer Grenzwert der Thrombozytenzahl für die Dosisreduktion ( $200 \times 10^9/l$ ) und das Aussetzen der Behandlung ( $400 \times 10^9/l$ ) in Betracht gezogen werden.

### *Leberfunktionsstörung*

Romiplostim sollte nicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation  $\geq 7$ ) angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt bei einer mit TPO-Agonisten behandelten Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer Leberinsuffizienz das bekannte Risiko einer Pfortaderthrombose bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die Anwendung von Romiplostim als notwendig erachtet, sollte die Thrombozytenzahl engmaschig überwacht werden, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu minimieren.

Auszug aus dem Abschnitt 4.4

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Thrombozytenzahlen oberhalb des Normbereiches stellen ein theoretisches Risiko für thrombotische/thromboembolische Komplikationen dar. Die Häufigkeit thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse, die in klinischen Studien beobachtet wurden, war für Romiplostim und Placebo vergleichbar. Es konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und erhöhten Thrombozytenzahlen beobachtet werden. Vorsicht ist geboten, wenn Romiplostim bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie einschließlich, aber nicht beschränkt auf, ererbte (z. B. Faktor-V-Leiden) oder erworbene Risikofaktoren (z. B. AT III-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom), fortgeschrittenes Alter, Patienten mit verlängerten Immobilisationsperioden, Malignome, Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, Operation/Trauma, Adipositas und Rauchen angewendet wird.

Fälle von thromboembolischen Ereignissen (TEE's), einschließlich Pfortaderthrombose, wurden bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die Romiplostim erhielten, berichtet. Romiplostim sollte in diesen Populationen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anleitung zur Dosisanpassung sollte befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).