

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор
Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор
Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 125 µg ромиплостим (romiplostim). След реконституиране обемът от 0,25 ml разтвор, който се доставя, съдържа 125 µg ромиплостим (500 µg/ml). Към всеки флакон допълнително е включен излишък, за да се осигури доставянето на 125 µg ромиплостим.

Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 250 µg ромиплостим (romiplostim). След реконституиране обемът от 0,5 ml разтвор, който се доставя, съдържа 250 µg ромиплостим (500 µg/ml). Към всеки флакон допълнително е включен излишък, за да се осигури доставянето на 250 µg ромиплостим.

Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 500 µg ромиплостим (romiplostim). След реконституиране обемът от 1 ml разтвор, който се доставя, съдържа 500 µg ромиплостим (500 µg/ml). Към всеки флакон допълнително е включен излишък, за да се осигури доставянето на 500 µg ромиплостим.

Ромиплостим се произвежда в *Escherichia coli* (*E. coli*) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

Nplate е показан за лечение на първична имунна тромбоцитопения (ИТП) при възрастни пациенти, които не се повлияват от друго лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Педиатрия:

Nplate е показан за лечение на хронична първична имунна тромбоцитопения (ИТП) при педиатрични пациенти на възраст една година и по-големи, които не се повлияват от друго лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се наблюдава от лекар с опит в лечението на хематологични заболявания.

Дозировка

Nplate трябва да се прилага веднъж седмично като подкожна инжекция.

Начална доза

Началната доза ромиплостим е 1 µg/kg въз основа на действителното телесно тегло.

Изчисление на дозата

Обемът на ромиплостим, който се прилага, се изчислява на базата на телесното тегло, необходимата доза и концентрацията на продукта.

Таблица 1. Указания за изчисляване на индивидуалната доза за пациента и обем ромиплостим, който трябва да се приложи

Индивидуална доза за пациента (µg)	Индивидуална доза за пациента (µg) = тегло (kg) x доза в µg/kg Когато се изчислява началната доза, трябва винаги да се използва действителното телесно тегло при започване на лечението. • При възрастни, бъдещите корекции на дозата се базират само на промени в броя на тромбоцитите. • При педиатрични пациенти, бъдещите корекции на дозата се базират на промени в броя на тромбоцитите и промени в телесното тегло. Препоръчва се преоценка на телесното тегло на всеки 12 седмици.
Ако индивидуалната доза за пациента е $\geq 23 \mu\text{g}$	Реконституирайте лиофилизирания продукт, както е описано в точка 6.6. Получената концентрация е 500 µg/ml. Обем за прилагане (ml) = Индивидуална доза за пациента (µg) / 500 µg/ml (Закръглен обем до най-близката стотна от ml)
Ако индивидуалната доза за пациента е $< 23 \mu\text{g}$	Необходимо е разреждане, за да се осигури точно дозиране. Реконституирайте лиофилизирания продукт и след това разредете продукта, както е описано в точка 6.6. Получената концентрация е 125 µg/ml. Обем за прилагане (ml) = Индивидуална доза за пациента (µg) / 125 µg/ml (Закръглен обем до най-близката стотна от ml)
Пример	Пациент с тегло 10 kg започва лечение с 1 µg/kg ромиплостим. Индивидуална доза за пациента (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Тъй като дозата е $< 23 \mu\text{g}$, необходимо е разреждане, за да се осигури точно дозиране. Реконституирайте лиофилизирания продукт и след това разредете продукта, както е описано в точка 6.6. Получената концентрация е 125 µg/ml. Обем за прилагане (mL) = 10 µg / 125 µg/mL = 0,08 ml

Коригиране на дозата

Действителното телесно тегло на пациента при започване на лечението трябва да бъде използвано за изчисляване на дозата. Еднократната седмична доза на ромиплостим трябва да се увеличава всеки път с 1 µg/kg, докато пациентът достигне брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$. Броят на тромбоцитите трябва да се определя веднъж седмично до постигане на постоянен брой ($\geq 50 \times 10^9/l$ за най-малко 4 седмици без коригиране на дозата). След това броят на тромбоцитите трябва да се определя веднъж месечно и да се направят съответните корекции на дозата съгласно таблицата за коригиране на дозата (таблица 2), за да се поддържа броят на тромбоцитите в рамките на препоръчителните граници. Вижте таблица 2 по-долу за корекция на дозата и наблюдение. Не трябва да се надхвърля максималната еднократна седмична доза от 10 µg/kg.

Таблица 2. Указания за корекция на дозата въз основа на броя на тромбоцитите

Брой на тромбоцитите ($\times 10^9/l$)	Действие
< 50	Увеличете еднократната седмична доза с 1 µg/kg
> 150 за две последователни седмици	Намалете еднократната седмична доза с 1 µg/kg
> 250	Не прилагайте доза, продължете да определяте броя на тромбоцитите веднъж седмично След като броят на тромбоцитите спадне до $< 150 \times 10^9/l$, започнете отново прилагането с еднократна седмична доза, намалена с 1 µg/kg

Поради вариабилния интериндивидуален тромбоцитен отговор, при някои пациенти броят на тромбоцитите може внезапно да спадне под $50 \times 10^9/l$ след намаляване на дозата или след прекратяване на лечението. В тези случаи, ако е уместно клинично, съгласно медицинската преценка, могат да се приемат по-високи гранични нива на тромбоцитите за намаляване на дозата ($200 \times 10^9/l$) и за прекратяване на терапията ($400 \times 10^9/l$).

Загуба на отговор или неуспех при поддържане на тромбоцитния отговор при лечение с ромиплостим в рамките на препоръчителния дозов диапазон трябва да насочи към търсене на причинни фактори (вж. точка 4.4, загуба на отговор към ромиплостим).

Преустановяване на лечението

Лечението с ромиплостим трябва да се преустанови, ако броят на тромбоцитите не нараства до нива, достатъчни за избягване на клинично значимо кървене след четири седмици лечение с ромиплостим с най-високата седмична доза от 10 µg/kg.

Пациентите трябва периодично да се оценяват клинично и решението за продължаване на лечението трябва да се вземе от лекуващия лекар за всеки отделен случай, а при пациенти, които не са претърпели спленектомия, това трябва да включва оценка по отношение на спленектомията. При преустановяване на лечението има вероятност за повторна поява на тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти на възраст < 65 и ≥ 65 години (вж. точка 5.1). Въпреки че на базата на тези данни не се налага коригиране на схемата на прилагане, при по-възрастни пациенти се препоръчва наблюдение, като се има

предвид малкия брой на пациентите в старческа възраст, включени в клиничните изпитвания досега.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ромиплостим при деца на възраст под една година не е установена.

Пациенти с чернодробно увреждане

Ромиплостим не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 7), освен ако очакваната полза надвишава установения риск от тромбоза на порталната вена при пациенти с тромбоцитопения, свързана с чернодробна недостатъчност, лекувана с агонисти на тромбопоестиновите (ТПО) рецептори (вж. точка 4.4).

Ако се счита, че употребата на ромиплостим е необходима, броят на тромбоцитите трябва да се следи внимателно, за да се намали рискът от тромбоемболични усложнения.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани официални клинични изпитвания при тези популации пациенти. Nplate трябва да се прилага с повишено внимание при тези популации.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

След реконституиране на праха, Nplate инжекционен разтвор се прилага подкожно. Обемът за инжектиране може да бъде много малък. По време на приготвянето на Nplate се изисква повишено внимание при изчисляване на дозата и реконституиране с точния обем стерилна вода за инжекции. Ако изчислената индивидуална доза за пациента е по-малка от 23 μg , е необходимо разреждане със стерилен 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид без консерванти (вж. точка 6.6). Необходимо е специално внимание, за да се гарантира, че е изтеглен подходящият обем Nplate от флакона за подкожно приложение—трябва да се използва спринцовка с деления от 0,01 ml.

Не се допуска самостоятелно приложение на Nplate при педиатрични пациенти.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към протеини, извлечени от *E. coli*.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Повторна поява на тромбоцитопения и кървене след прекратяване на лечението

Много е вероятно тромбоцитопенията да се появи отново при преустановяване на лечението с ромиплостим. Съществува повишен риск от кървене, ако лечението с ромиплостим се

преустанови при прием на антикоагуланти или антиагреганти. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за намаление в броя на тромбоцитите и да бъдат под медицински надзор за избягване на кървене при преустановяването на лечението с ромиплостим. Препоръчително е, ако лечението с ромиплостим се преустанови, лечението на ИТП да бъде започнато отново в съответствие с текущите указания за лечение. Допълнителното овладяване може да включва прекратяване на антикоагулантното и/или антиагрегантното лечение, коригиране на ефектите на антикоагуланта или вливане на тромбоцити.

Увеличен ретикулин в костния мозък

Счита се, че увеличеният ретикулин в костния мозък е резултат на стимулация на ТПО рецепторите, водеща до увеличен брой на мегакариоцити в костния мозък, което може впоследствие да освободи цитокини. Увеличен ретикулин може да се подозира при наличие на морфологични промени в периферните кръвни клетки и може да бъде открит чрез биопсия на костния мозък. Поради това, преди и по време на лечение с ромиплостим се препоръчват изследвания за морфологични аномалии на клетките, като се използват натривки от периферна кръв и пълна кръвна картина (ПМК). За информация относно увеличението на ретикулин, наблюдавано при клинични изпитвания с ромиплостим, вижте точка 4.8.

Ако се наблюдава загуба на ефикасност и отклонения в натривките от периферна кръв при пациенти, прилагането на ромиплостим трябва да бъде преустановено, трябва да бъде извършен физикален преглед и да бъде обмислена биопсия на костен мозък с подходящо оцветяване за ретикулин. Трябва да се направи сравнение с предишна биопсия на костен мозък, ако има такава. Ако ефикасността се запазва, а при пациентите се наблюдават отклонения в натривките от периферна кръв, лекарят трябва да се придържа към подходяща клинична преценка, включваща обмисляне на костно-мозъчна биопсия и отново трябва да бъдат преценени съотношението полза/риск на ромиплостим и възможностите за алтернативно лечение на ИТП.

Тромботични/тромбоемболични усложнения

Наблюдавани са тромботични/тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и инфаркт на миокарда при употребата на ромиплостим в популацията с ИТП. Тези събития възникват независимо от броя на тромбоцитите (вж. точка 4.8). Честотата на тромботични/тромбоемболични събития, наблюдавани при клинични изпитвания е 6,0% за ромиплостим и 3,6% за плацебо. Ромиплостим трябва да се прилага с внимание при пациенти с известен риск за тромбоемболизъм, включващ, но не ограничен само до наследствени (например Фактор V Leiden) или придобити рискови фактори (например АТШ дефицит, антифосфолипиден синдром), напреднала възраст, пациенти с продължителни периоди на имобилизация, злокачествени заболявания, контрацептиви и хормонозаместваща терапия, операция/травма, затлъстяване и тютюнопушене. Препоръчва се пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на тромботични/тромбоемболични събития и своевременно да се лекуват съгласно указанията в ръководствата и стандартите в медицинската практика.

Съобщавани са случаи на тромбоемболични събития (ТЕС), включително тромбоза на порталната вена при пациенти с хронично чернодробно заболяване, които получават ромиплостим. Ромиплостим трябва да се прилага с внимание при тези популации. Трябва да се следват указанията за коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Грешки при лечението

Съобщавани са грешки при лечението, включително предозиране и недостатъчна доза при пациенти, които получават Nplate, трябва да се спазват указанията за изчисляване и коригиране на дозата. При някои педиатрични пациенти, точното дозиране се основава на допълнителна стъпка на разреждане след реконституирането, което може да повиши риска от грешки при лечението (вж. точка 4.2).

Предозирането може да доведе до прекомерно повишаване на броя на тромбоцитите, свързано с тромботични/тромбоемболични усложнения. Ако броят на тромбоцитите се повиши прекомерно, прекъснете лечението с Nplate и следете броя на тромбоцитите. Започнете отново лечението с Nplate в съответствие с препоръките за дозиране и приложение. Недостатъчната доза от лекарството може да доведе до по-нисък от очаквания брой тромбоцити и възможност за кървене. При пациенти, които получават Nplate трябва да се следи броят на тромбоцитите (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.9).

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)

Положително съотношение полза/риск за ромиплостим е установено само за лечение на тромбоцитопения, свързана с ИТП (вж. точка 4.1) и ромиплостим не трябва да се използва при други клинични състояния, свързани с тромбоцитопения.

Диагнозата ИТП при възрастни и пациенти в старческа възраст трябва да бъде потвърдена чрез изключване на други клинични състояния, изявяващи се с тромбоцитопения, по-специално трябва да се изключи диагнозата МДС. Обикновено трябва да се направи костномозъчна аспирация и биопсия в хода на заболяването и лечението при тези със системни симптоми или абнормни признаци, като повишени периферни бластни клетки.

При клиничните проучвания на лечение с ромиплостим при възрастни пациенти с МДС са наблюдавани случаи на преходни повишавания на броя на бластните клетки и са съобщени случаи на прогресия на МДС до остра миелоидна левкемия (ОМЛ). В рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване при участници с МДС, лечението с ромиплостим е прекратено преждевременно поради числено повишаване на случаите на прогресия на заболяването до ОМЛ и повишаване на циркулиращите бласти повече от 10% при пациенти, получаващи ромиплостим. От случаите на прогресия на МДС до ОМЛ, които са наблюдавани, пациентите с RAEB-1 класификация на МДС в началото е по-вероятно да проявят прогресия на заболяването до ОМЛ, в сравнение с МДС с по-нисък риск.

Ромиплостим не трябва да се използва за лечение на тромбоцитопения, дължаща се на МДС, или всякаква друга причина за тромбоцитопения, различна от ИТП, извън клинични изпитвания.

Загуба на отговор към ромиплостим

Загуба на отговор или неуспех при поддържане на тромбоцитния отговор при лечение с ромиплостим в рамките на препоръчителния дозов диапазон трябва да насочи към търсене на причинни фактори, включващи имуногенност (вж. точка 4.8) и увеличени нива на ретикулин в костния мозък (вж. по-горе).

Ефект на ромиплостим върху червените и белите кръвни клетки

При неклинични токсикологични проучвания (плъхове и маймуни), както и при пациенти с ИТП, е наблюдавана промяна в параметрите на червените (намаляване) и белите (увеличаване) кръвни клетки. Може да настъпи съпътстваща анемия и левкоцитоза (в рамките на прозорец от 4-седмици) при пациенти, независимо дали са претърпели спленектомия или не, но е наблюдавана по-често при пациенти, които са претърпели спленектомия. При пациенти, лекувани с ромиплостим, трябва да се обмисли наблюдение на тези параметри.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Възможните взаимодействия на ромиплостим с едновременно прилагани лекарствени продукти в резултат на свързване с плазмените протеини остават неизвестни.

Лекарствените продукти, използвани за лечение на ИТП в комбинация с ромиплостим при клинични изпитвания включват кортикостероиди, даназол, и/или азатиоприн, интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) и анти-D имуноглобулин. Броят на тромбоцитите трябва да се следи при комбиниране на ромиплостим с други лекарствени продукти за лечение на ИТП, за да се избегне брой на тромбоцитите извън препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

Употребата на кортикостероиди, даназол и азатиоприн може да бъде ограничена или преустановена, когато се дават в комбинация с ромиплостим (вж. точка 5.1). Броят на тромбоцитите трябва да се следи, когато се ограничава или преустановява друго лечение на ИТП, за да се избегне брой на тромбоцитите под препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ромиплостим при бременни жени.

Проучванията при животни показват, че ромиплостим преминава през плацентата и повишава броя на феталните тромбоцити. В проучванията при животни се наблюдават също постимплантационна загуба и леко повишаване на перинаталната смъртност при малките (вж. точка 5.3).

Ромиплостим не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали ромиплостим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с ромиплостим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nplate повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При клиничните изпитвания някои пациенти са изпитали леки до умерени, временни пристъпи на замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Въз основа на анализ на всички възрастни пациенти с ИТП, получаващи ромиплостим в 4 контролирани и 5 неконтролирани клинични изпитвания, общата честота на всички нежелани реакции при лекуваните с ромиплостим е била 91,5% (248/271). Средната продължителност на експозиция на ромиплостим в изпитваната популация е била 50 седмици.

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с Nplate, включват: повторна поява на тромбоцитопения и кървене след прекратяване на лечението, увеличен ретикулин в костния мозък, тромботични/тромбоемболични усложнения, грешки при лечението и прогресия на съществуващ МДС до ОМЛ. Най-често наблюдаваните нежелани реакции включват реакции на свръхчувствителност (включително случаи на обрив, уртикария и ангиоедем) и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

По честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по системо-органни класове по MedDRA и по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по честота.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища Ринит***	Гастроентерит Фарингит*** Конюнктивит*** Ушна инфекция*** Синузит***/* Бронхит****	Грип Локализирана инфекция Назофарингит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Множествен миелом Миелофиброза
Нарушения на кръвта и лимфната система		Нарушение на костния мозък* Тромбоцитопения* Анемия	Апластична анемия Костномозъчна недостатъчност Левкоцитоза Спленомегалия Тромбоцитемия Повишен брой на тромбоцитите Абнормен брой на тромбоцитите
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност**	Ангиедем	
Нарушения на метаболизма и храненето			Алкохолна непоносимост Анорексия Намален апетит Дехидратация Подагра
Психични нарушения		Безсъние	Депресия Патологични сънища
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност Мигрена Парестезии	Клонус Дисгеузия Хипоестезия Хипогеузия Периферна невропатия Тромбоза на трансверзалния синус

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на очите			Конюнктивален кръвоизлив Нарушение на акомодацията Слепота Нарушение на окото Очен пруритус Повишено сълзоотделяне Оток на папилата Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	Миокарден инфаркт Ускорен сърдечен ритъм
Съдови нарушения		Зачервяване на лицето Дълбока венозна тромбоза	Хипотония Периферна емболия Периферна исхемия Флебит Повърхностен тромбофлебит Тромбоза Еритромегалгия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеална болка***	Белодробен емболизъм*	Кашлица Ринорея Сухота в гърлото Диспнея Назална конгестия Болка при дишане
Стомашно-чревни нарушения	Болка в горната част на корема***	Гадене Диария Коремна болка Запек Диспепсия	Повръщане Ректално кървене Лош дъх Дисфагия Гастроезофагеална рефлуксна болест Хематохезия Кървене от устата Стомашен дискомфорт Стоматит Промяна в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения			Тромбоза на порталната вена Повишение на трансаминазите

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Екхимоза Обрив	Алопеция Реакция на фоточувствителност Акне Контактен дерматит Суха кожа Екзема Еритем Ексфолиативен обрив Абнормен растеж на косми Пруриго Пурпура Папулозен обрив Пруритичен обрив Кожен възел Необичаен мирис на кожата Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия Мускулни спазми Болка в крайниците Болка в гърба Болка в костите	Напрежение в мускулите Мускулна слабост Болка в рамото Мускулно потрепване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Наличие на белтък в урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Периферен оток Грипоподобно заболяване Болка Астения Пирексия Студени тръпки Реакция на мястото на инжектиране Периферен оток***	Кървене на мястото на инжектиране Гръдна болка Раздразнителност Общо неразположение Оток на лицето Усещане за горещина Нервност
Изследвания			Повишено кръвно налягане Повишена лактатдехидрогеназа в кръвта Повишена телесна температура Понижено телесно тегло Повишено телесно тегло

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Контузия	

* вижте точка 4.4

** Реакции на свръхчувствителност, включително случаи на обрив, уртикария и ангиоедем

*** Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при педиатрични проучвания

**** Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при възрастни пациенти с ИТП с продължителност до 12 месеца

Популация на възрастни пациенти с ИТП с продължителност до 12 месеца

Профилът на безопасност на ромиплостим е сходен при възрастни пациенти независимо от продължителността на ИТП. По-конкретно, в интегрирания анализ на ИТП с продължителност ≤ 12 месеца ($n = 311$) са включени 277 възрастни пациенти с ИТП, с продължителност ≤ 12 месеца от 9 проучвания за ИТП и които са получили поне една доза ромиплостим (вж. точка 5.1). При този интегриран анализ са наблюдавани следните нежелани реакции (най-малко 5% честота и най-малко 5% по-често при Nplate в сравнение с плацебо или стандарта за лечение) при пациентите на ромиплостим с ИТП, с продължителност до 12 месеца, но не са наблюдавани при възрастните пациенти с ИТП, с продължителност > 12 месеца: бронхит, синусит (съобщавани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

Педиатрична популация

В педиатричните проучвания, 282 педиатрични участници с ИТП са лекувани с ромиплостим в 2 контролирани и 3 неконтролирани клинични изпитвания. Медианата на продължителност на експозицията е 65,4 седмици. Общият профил на безопасност е подобен на този при възрастни.

Нежеланите реакции при педиатрични пациенти са получени от всяка една от рандомизираните групи за безопасност при педиатрични участници с ИТП (2 контролирани клинични изпитвания) и групи за безопасност при педиатрични участници с ИТП (2 контролирани и 3 неконтролирани клинични изпитвания), където честотата на участниците е най-малко 5% по-висока в рамото на ромиплостим, в сравнение с плацебо и при най-малко 5% честота при лекуваните с ромиплостим участници.

Най-честите нежелани реакции при педиатрични пациенти с ИТП на възраст 1 година и повече са инфекция на горните дихателни пътища, ринит, кашлица, орофарингеална болка, болка в горната част на корема, диария, обрив, пирексия, контузия (съобщавани много често ($\geq 1/10$)) и фарингит, конюнктивит, ушна инфекция, гастроентерит, синусит, пурпура, уртикария и периферен оток (съобщавани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

Орофарингеална болка, болка в горната част на корема, ринит, фарингит, конюнктивит, ушна инфекция, синусит и периферен оток са допълнителни нежелани реакции, наблюдавани в педиатричните изпитвания, в сравнение с тези, наблюдавани в проучванията при възрастни.

Някои от нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни се съобщават по-често при педиатрични пациенти, например кашлица, диария, обрив, пирексия и объркване се съобщават много често ($\geq 1/10$) при педиатрични пациенти, а пурпура и уртикария се съобщават често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатрични пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции

В допълнение, за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, се счита, че са свързани с лечението с ромиплостим.

Събития на кървене

В цялата клинична програма при възрастни с ИТП е наблюдавана обратна връзка между събитията на кървене и броят на тромбоцитите. Всички клинично значими ($\geq$ степен 3) събития на кървене са настъпили при брой на тромбоцитите $< 30 \times 10^9/l$. Всички събития на кървене $\geq$ степен 2 са настъпили при брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$. Не са наблюдавани статистически значими разлики в общата честота на събитията на кървене между участниците, лекувани с Nplate и плацебо.

В двете плацебо контролирани проучвания при възрастни, събитие на кървене, което се счита за сериозно, е съобщено при 9 участници (5 [6,0%] ромиплостим, 4 [9,8%] плацебо; съотношение на шансовете [ромиплостим/плацебо] = 0,59; 95% CI = (0,5, 2,31)). Събития на кървене от степен 2 или по-висока се съобщават при 15% от пациентите, лекувани с ромиплостим и 34% от пациентите, получаващи плацебо (съотношение на шансовете; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

В проучването при педиатрични участници фаза 3, средният (SD) брой комбинирани епизоди на кървене (вж. точка 5.1) е 1,9 (4,2) в рамото на ромиплостим и 4,0 (6,9) в рамото на плацебо.

Тромбоцитоза

Въз основа на анализ на всички възрастни участници с ИТП, получаващи ромиплостим в 4 контролирани и 5 неконтролирани клинични изпитвания, са съобщени 3 случая на тромбоцитоза, $n = 271$. При нито един от тримата участници не са съобщени клинични последици във връзка с повишените нива на тромбоцити.

Тромбоцитоза при педиатрични участници се наблюдава нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), с 1 случай при участниците (0,4%). При участниците има 1 случай (0,4%), както на тромбоцитоза от степен ≥ 3 , така и на тежка тромбоцитоза.

Тромбоцитопения след прекратяване на лечението

Въз основа на анализ на всички възрастни участници с ИТП, получаващи ромиплостим в 4 контролирани и 5 неконтролирани клинични изпитвания, са съобщени 4 случая на тромбоцитопения след прекратяване на лечението, $n = 271$ (вж. точка 4.4).

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)

При рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване при възрастни участници с МДС, лечението с ромиплостим е прекратено преждевременно поради числено повишаване на случаите на прогресия на МДС до ОМЛ и преходни повишавания на броя на бластните клетки при пациенти, лекувани с ромиплостим в сравнение с плацебо. От случаите на прогресия на МДС до ОМЛ, които са наблюдавани, пациентите с RAEB-1 класификация на МДС в началото е по-вероятно да проявят прогресия на заболяването до ОМЛ (вж. точка 4.4). Общата преживяемост е сходна с плацебо.

Увеличен ретикулин в костния мозък

При клинични изпитвания при възрастни лечението с ромиплостим е преустановено при 4 от 271 пациенти поради отлагане на ретикулин в костния мозък. Допълнително при 6 пациенти е открит ретикулин при биопсия на костния мозък (вж. точка 4.4).

В клинично изпитване при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1), сред участниците с оценка на костно-мозъчна биопсия по време на проучването, 5 от 27 участници (18,5%) са получили увеличен ретикулин на година 1 след експозиция на ромиплостим (кохорта 1), а 17 от 36 участници (47,2%) са получили увеличен ретикулин на година 2 след експозицията на

ромиплостим (кохорта 2). Въпреки това, при нито един от участниците не са наблюдавани костно-мозъчни аномалии, които не съответстват на основната диагноза ИТП на изходно ниво или по време на лечението.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Клинични изпитвания при възрастни пациенти с ИТП изследват антителата срещу ромиплостим и ТПО. Докато 5,7% (60/1 046) и 3,2% (33/1 046) от участниците са били позитивни за развитието на свързващи антитела съответно към ромиплостим и ТПО, само 4 участници са били позитивни за неутрализиращи антитела към ромиплостим, но тези антитела не реагират кръстосано с ендегенния ТПО. От 4 участници, 2 участници са били отрицателни за неутрализиращи антитела към ромиплостим в последната времева точка за участника (преходно положителни), а 2 участници са останали положителни при последната времева точка за участника (персистиращи антитела). Честотата на съществуващи от по-рано антитела към ромиплостим и ТПО е била съответно 3,3% (35/1 046) и 3,0% (31/1 046).

В проучвания при педиатрични пациенти, честотата на свързващи антитела към ромиплостим по всяко време е 9,6% (27/282). От 27 участници, 2 участници са имали предварително наличие на свързващи не-неутрализиращи антитела към ромиплостим на изходно ниво. Освен това, 2,8% (8/282) са развили неутрализиращи антитела към ромиплостим. Общо 3,9% (11/282) участници са имали свързващи антитела към ТПО по всяко време на лечението с ромиплостим. От тези 11 участници, 2 участници са имали предварително наличие на свързващи, не-неутрализиращи антитела към ТПО. Един участник (0,35%) е имал слабо положителен резултат за неутрализиращи антитела към ТПО след изходното ниво, докато е участвал в проучването (постоянно отрицателен за антителата към ромиплостим), с отрицателен резултат на изходното ниво. Участникът показва преходен антицяло-отговор за неутрализиращи антитела към ТПО, с отрицателен резултат от изследването в последната времева точка в рамките на периода на проучването.

В постмаркетингово проучване-регистър са включени 19 потвърдени педиатрични пациенти. Честотата на свързващи антитела след лечението е 16% (3/19) към ромиплостим, от които 5,3% (1/19) са били положителни за неутрализиращи антитела към ромиплостим. Не са открити антитела към ТПО. В това проучване са включени общо 184 потвърдени възрастни пациенти; при тези пациенти честотата на свързващи антитела към ромиплостим след лечението е 3,8% (7/184), от които 0,5% (1/184) са положителни за неутрализиращи антитела към ромиплостим. Общо 2,2% (4/184) възрастни пациенти са развили свързващи не-неутрализиращи антитела към ТПО.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани нежелани ефекти при плъхове при прилагане на еднократна доза от 1 000 µg/kg или при маймуни след многократно прилагане на 500 µg/kg ромиплостим (съответно 100 или 50 пъти максималната клинична доза от 10 µg/kg).

В случай на предозиране, броят на тромбоцитите може да се увеличи прекалено и да доведе до тромботични/тромбоемболични усложнения. Ако броят на тромбоцитите нарасне прекомерно, прекъснете лечението с Nplate и следете броя на тромбоцитите. Започнете отново лечението с Nplate в съответствие с препоръките за дозиране и приложение (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX04

Механизъм на действие

Ромиплостим е Fc-пептид фузионен протеин (пептидно тяло), който сигнализира и активира интрацелуларните пътища на транскрипция чрез ТПО рецептор (известен още като cMpl) за увеличаване на продукцията на тромбоцити. Молекулата на пептидното тяло се състои от човешки имуноглобулин IgG1 Fc домейн, като всяка поединица с единична верига е ковалентно свързана при С-края с пептидна верига, съдържаща 2 ТПО рецептор-свързващи домейна.

Ромиплостим няма хомоложна последователност на аминокиселините като ендогенните ТПО. При предклиничните и клинични изпитвания антителата към ромиплостим не реагират кръстосано с ендогенните ТПО.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на ромиплостим е оценена при непрекъснато лечение с продължителност до 3 години. При клинични изпитвания лечението с ромиплостим води до дозозависимо повишаване на броя на тромбоцитите. Времето за достигане на максимален ефект върху броя на тромбоцитите е приблизително 10-14 дни и не зависи от дозата. След еднократно подкожно приложение на ромиплостим в доза 1 до 10 µg/kg при пациенти с ИТП, максималният брой на тромбоцитите е бил 1,3 до 14,9 пъти по-голям от изходния брой на тромбоцитите в течение на период от 2 до 3 седмици и отговорът сред пациентите е променлив. Броят на тромбоцитите при пациенти с ИТП, които са получили 6 седмични дози ромиплостим от 1 или 3 µg/kg е бил в граници от 50 до $450 \times 10^9/l$ при повечето пациенти. От 271 пациенти, които са получили ромиплостим в ИТП клинични изпитвания, 55 (20%) са били на и над 65 години и 27 (10%) са били на и над 75 години. Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между по-възрастните и по-младите пациенти при плацебо контролираните изпитвания.

Резултати от основните плацебо контролирани изпитвания

Безопасността и ефикасността на ромиплостим е оценена в две плацебо контролирани, двойно-слепи изпитвания при възрастни с ИТП, които са завършили поне едно лечение, преди включване в изпитването и са представителни за целия спектър от такива ИТП пациенти.

При проучване S1 (20030212) са оценявани пациенти, които са били без спленектомия и са имали неадекватен отговор или не са понесли предишните лечения. При включване в проучването пациентите са били с диагностицирана ИТП за период с медиана 2,1 години (граници 0,1 до 31,6). Пациентите са получили средно 3 лечения за ИТП (медиана, граници, 1 до 7) преди включване в проучването. Предишните лечения са включвали кортикостероиди (90% от всички пациенти), имуноглобулини (76%), ритуксимаб (29%), цитотоксични терапии (21%), даназол (11%) и азатиоприн (5%). Пациентите са имали медиана на брой на тромбоцитите $19 \times 10^9/l$ при включване в изпитването.

При проучване S2 (20030105) са оценявани пациенти, които са били със спленектомия и са продължавали да имат тромбоцитопения. При включване в проучването пациентите са били с диагностицирана ИТП за период с медиана 8 години (граници 0,6 до 44,8). Освен спленектомия, пациентите са получили средно 6 лечения за ИТП (медиана, граници, 3 до 10)

преди включване в проучването. Предишните лечения са включвали кортикостероиди (98% от всички пациенти), имуноглобулини (97%), ритуксимаб (71%), даназол (37%), цитотоксични терапии (68%) и азатиоприн (24%). Пациентите са имали медиана на брой на тромбоцитите $14 \times 10^9/l$ при включване в изпитването.

Двете изпитвания са с подобен дизайн. Пациентите (≥ 18 години) са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават начална доза $1 \mu g/kg$ ромиплостим или плацебо. Пациентите са получавали еднократни седмични подкожни инжекции в продължение на 24 седмици. Дозите са били адаптирани така, че да поддържат броя на тромбоцитите (50 до $200 \times 10^9/l$). В двете изпитвания ефикасността е била определена чрез увеличение в съотношението на пациентите, постигнали траен отговор по отношение на тромбоцитите. Медианата на средната седмична доза при пациенти със спленектомия е била $3 \mu g/kg$ и $2 \mu g/kg$ при пациенти без спленектомия.

Значително по-висок процент от пациентите, получаващи ромиплостим постигат траен отговор по отношение на тромбоцитите, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо при двете изпитвания. След първите 4 седмици от проучването ромиплостим поддържа брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ при 50% до 70% от пациентите, по време на 6-месечен период на лечение в плацебо контролираните проучвания. В групата на плацебо от 0% до 7% от пациентите са могли да постигнат отговор по отношение броя на тромбоцитите по време на 6-месечното лечение. Обобщение на ключовите крайни точки за ефикасност е представено по-долу.

Обобщение на ключовите резултати за ефикасност от плацебо контролирани изпитвания

	Изпитване 1 пациенти без спленектомия		Изпитване 2 пациенти със спленектомия		Комбинирани изпитвания 1 & 2	
	Ромиплостим (n = 41)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 42)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 83)	Плацебо (n = 42)
Брой (%) пациенти с траен отговор по отношение на тромбоцитите^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
р-стойност	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Брой (%) пациенти с общ отговор по отношение на тромбоцитите^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
р-стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Среден брой седмици с отговор по отношение на тромбоцитите^b	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
р-стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Изпитване 1 пациенти без спленектомия		Изпитване 2 пациенти със спленектомия		Комбиниран изпитвания 1 & 2	
	Ромиплостим (n = 41)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 42)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 83)	Плацебо (n = 42)
Брой (%) пациенти, неужаещи се от помощни терапии^г	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
р-стойност	0,001		0,0175		< 0,0001	
Брой (%) пациенти с траен отговор по отношение на тромбоцитите с постоянна доза^д	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
р-стойност	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^а Трайният отговор по отношение на тромбоцитите се определя като седмичен брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ за 6 или повече пъти през седмици 18-25 от изпитването при липса на животоспасяващо лечение по всяко едно време през периода на лечение.

^б Общият отговор по отношение на тромбоцитите се определя като постигане на траен или временен отговор по отношение на тромбоцитите. Временният отговор по отношение на тромбоцитите се определя като седмичен брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ за 4 или повече пъти през седмици 2-25 от изпитването, но без траен отговор по отношение на тромбоцитите. Възможно е пациентите да нямат седмичен отговор в продължение на 8 седмици след получаване на животоспасяващи лекарствени продукти.

^в Брой на седмиците с отговор по отношение на тромбоцитите се определя като брой на седмиците с брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ през седмици 2-25 от изпитването. Възможно е пациентите да нямат седмичен отговор в продължение на 8 седмици след получаване на животоспасяващи лекарствени продукти.

^г Животоспасяваща терапия е всяка терапия, приложена за повишаване броя на тромбоцитите. Пациентите, нуждаещи се от животоспасяващи лекарствени продукти не са взети под внимание за трайния отговор по отношение на тромбоцитите. Животоспасяващите терапии, позволени в изпитването са i.v.Ig, вливане на тромбоцити, анти-D имуноглобулин и кортикостероиди.

^д Постоянна доза е дозата, поддържана в рамките на $\pm 1 \mu g/kg$ по време на последните 8 седмици от лечението.

Резултати от проучвания при възрастни пациенти с новодиагностицирана и персистираща ИТП

Проучване S3 (20080435) е открито проучване с едно рамо при възрастни пациенти с непълен отговор (брой на тромбоцитите $\leq 30 \times 10^9/l$) към терапия от първа линия. В проучването са включени 75 пациенти, сред които медианата на възрастта е 39 години (граница 19 до 85) и 59% са жени.

Медианата на времето от диагностицирането на ИТП до включване в проучването е 2,2 месеца (граница 0,1 до 6,6). Шестдесет процента от пациентите (n = 45) са с продължителност на ИТП < 3 месеца, а 40% (n = 30) са с продължителност на ИТП ≥ 3 месеца. Медианата на броя на тромбоцитите при скрининг е $20 \times 10^9/l$. Предходните лечения за ИТП включват кортикостероиди, имуноглобулини и анти-D имуноглобулини. На пациентите, които вече получават лекарствени терапии за ИТП в постоянна дозова схема, е разрешено да продължат да получават тези лекарствени терапии в хода на проучванията. Спасителни терапии (т.е. кортикостероиди, i.v.Ig, вливане на тромбоцити, анти-D имуноглобулин, дапсон, даназол и азатиоприн) са разрешени.

Пациентите получават еднократни седмични s.c. инжекции с ромиплостим в продължение на 12-месечен лечебен период с индивидуални корекции на дозата за поддържане на броя на тромбоцитите ($50 \times 10^9/l$ до $200 \times 10^9/l$). По време на проучването медианата на седмичната доза на ромиплостим е $3 \mu g/kg$ (25-ти - 75-ти персентил: 2-4 $\mu g/kg$).

От 75 пациенти, включени в проучване 20080435, 70 (93%) са отговорили с брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ по време на 12-месечния лечебен период. Средният брой месеци с тромбоцитен отговор по време на 12-месечния лечебен период е 9,2 (95% CI: 8,3, 10,1) месеца; медианата е 11 (95% CI: 10, 11) месеца. Изчислената по Kaplan-Meier медиана на времето до първия тромбоцитен отговор е 2,1 седмици (95% CI: 1,1, 3,0). Двадесет и четири (32%) пациента имат постоянна ремисия без лечение, както е определена от поддържане на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ при всяко изследване в рамките на най-малко 6 месеца при отсъствие на ромиплостим и други лекарства за ИТП (съпътстващи или спасителни); медианата на времето до започване поддържането на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ при всяко изследване в рамките на най-малко 6 месеца е 27 седмици (граница 6 до 57).

При интегрирания анализ на ефикасността са включени 277 възрастни пациенти с ИТП с продължителност ≤ 12 месеца от 9 проучвания за ИТП и които са получили поне една доза ромиплостим (включително проучване S3) (вж. точка 5.1). От 277-те пациенти, лекувани с ромиплостим, 140 пациенти са с новодиагностицирана ИТП (продължителност на ИТП < 3 месеца) и 137 пациенти имат персистираща ИТП (ИТП с продължителност ≥ 3 до ≤ 12 месеца). Процентът на пациентите, постигащи траен тромбоцитен отговор, определен като най-малко 6 случая на стойности на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ на седмична база през седмиците 18-та до 25-а от лечението, е 50% (95% CI: 41,4% до 58,6%) за 140-те пациенти с новодиагностицирана ИТП и 55% (95% CI: 46,7% до 64,0%) за 137-те пациенти с персистираща ИТП. Медианата (Q1, Q3) на процента време с отговор като брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ е съответно 100,0% (70,3%, 100,0%) за пациентите с новодиагностицирана ИТП и 93,5% (72,2%, 100,0%) за пациентите с персистираща ИТП. Също така, процентът на пациентите, изискващи спасителни лекарства, е 47,4% за пациентите с новодиагностицирана ИТП и 44,9% за пациентите с персистираща ИТП.

Резултати от проучванията спрямо стандартите за лечение (SOC) при пациенти без спленектомия

Проучване S4 (20060131) е открито, рандомизирано 52-седмично изпитване при възрастни участници, които са получавали ромиплостим или лечение, съгласно медицинските стандарти за лечение (standard of care, SOC). При включване в проучването пациентите са били с диагностицирана ИТП за период с медиана 2 години (граница 0,01 до 44,2). Това проучване оценява пациенти без спленектомия с ИТП и брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$. Ромиплостим е прилаган при 157 участници чрез подкожна (s.c.) инжекция веднъж седмично, в начална доза $3 \mu g/kg$, която е коригирана по време на проучването в диапазона от 1-10 $\mu g/kg$, за да се поддържа брой на тромбоцитите между 50 и $200 \times 10^9/l$, 77 участници са получавали терапия според стандартите за лечение, съгласно стандартната практика на лечебните заведения или терапевтичните ръководства.

Общата честота на спленектомия при пациентите е 8,9% (14 от 157 участници) в групата на ромиплостим, в сравнение с 36,4% (28 от 77 участници) в групата на SOC при съотношение на шансовете (ромиплостим спрямо SOC) 0,17 (95% CI: 0,08, 0,35).

Общата честота на неуспех от лечението е 11,5% (18 от 157 участници) в групата на ромиплостим, в сравнение с 29,9% (23 от 77 участници) в групата на SOC, при съотношение на шансовете (ромиплостим спрямо SOC) 0,31 (95% CI: 0,15, 0,61).

От 157-те участници, рандомизирани в групата на ромиплостим, трима не получават ромиплостим. От 154-те участници, получавали ромиплостим, общата медиана на експозиция

на ромиплостим е 52,0 седмици, в диапазона от 2 до 53 седмици. Най-често използваната седмична доза е между 3-5 µg/kg (съответно 25-ти-75-ти персентил; медиана 3 µg/kg).

От 77-те участници, рандомизирани в групата на SOC, двама не получават SOC. От 75-те участници, които са получили поне една доза SOC, общата медиана на експозиция на SOC е 51 седмици и е в диапазона от 0,4 до 52 седмици.

Редуциране на разрешените съпътстващи ИТП лечения

При двете плацебо контролирани двойно-слепи изпитвания при възрастни, пациентите, вече получаващи ИТП лечение по постоянна схема на прилагане са били допуснати да продължат получаването на това лечение през цялото изпитване (кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн). Двадесет и един пациенти без спленектомия и 18 пациенти със спленектомия са получавали към изпитваната терапия ИТП лечение (главно кортикостероиди) в началото на изпитването. Всички (100%) пациенти със спленектомия, които са получавали ромиплостим, са могли да намалят дозата с повече от 25% или да прекъснат съпътстващото ИТП лечение до края на периода на лечение, в сравнение със 17% от пациентите, третирани с плацебо. Седемдесет и три процента от пациентите без спленектомия, получаващи ромиплостим са могли да намалят дозата с повече от 25% или да прекъснат съпътстващото ИТП лечение до края на изпитването, в сравнение с 50% от пациентите, третирани с плацебо (вж. точка 4.5).

Събития на кървене

В цялата клинична програма при възрастни с ИТП е наблюдавана обратна връзка между събитията на кървене и броя на тромбоцитите. Всички клинично значими ($\geq$ степен 3) събития на кървене се появяват при брой на тромбоцитите $< 30 \times 10^9/l$. Всички събития на кървене $\geq$ степен 2 се появяват при брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$. Не са наблюдавани статистически значими разлики в общата честота на събитията на кървене между пациентите, лекувани с ромиплостим и пациентите, третирани с плацебо.

При двете плацебо контролирани изпитвания при възрастни, 9 от пациентите съобщават за събитие на кървене, което е счетено за сериозно (5 [6,0%] ромиплостим, 4 [9,8%] плацебо); съотношение на шансовете [ромиплостим/плацебо] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31). Случаи на кървене, които са степен 2 или по-висока са съобщавани от 15% от пациентите, лекувани с ромиплостим и 34% от пациентите, третирани с плацебо (съотношение на шансовете; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на данни за деца на възраст < 1 година.

Безопасността и ефикасността на ромиплостим са оценени в две плацебо контролирани, двойно-слепи проучвания. Проучване S5 (20080279) е фаза 3 проучване с 24-седмично лечение с ромиплостим, а проучване S6 (20060195) е фаза 1/2 проучване с 12-седмично лечение с ромиплостим (до 16 седмици за подходящите респонденти, които влизат в 4-седмичен период на фармакокинетична оценка).

И двете проучвания включват педиатрични участници (на възраст ≥ 1 година до < 18 години) с тромбоцитопения (определена със средно 2 стойности на броя на тромбоцитите $\leq 30 \times 10^9/l$, като нито една от двете не е била $> 35 \times 10^9/l$ и в двете проучвания) с ИТП независимо от състоянието на спленектомия.

В проучване S5, 62 участници са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ромиплостим ($n = 42$) или плацебо ($n = 20$) и са разпределени в 1 от 3 възрастови кохорти. Началната доза ромиплостим е 1 µg/kg и дозите се коригират, за да поддържат (50 до $200 \times 10^9/l$) брой на тромбоцитите. Най-често използваната седмична доза е 3-10 µg/kg, а максималната позволена

доза в проучването е 10 µg/kg. Пациентите са получавали единични подкожни седмични инжекции в продължение на 24 седмици. От тези 62 участници, 48 участници са имали ИТП с продължителност > 12 месеца (32 участници са получавали ромиплостим, а 16 участници са получавали плацебо).

Първичната крайна точка е честотата на траен отговор, определена като постигане на най-малко 6 стойности на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ на седмична база през седмиците 18 до 25 от лечението. Като цяло, значително по-голяма част от участниците в рамото на ромиплостим са постигнали първичната крайна точка, в сравнение с участниците в рамото на плацебо ($p = 0,0018$). Общо 22 участници (52%) са имали траен отговор на тромбоцитите в рамото на ромиплостим, в сравнение с 2 участници (10%) в плацебо рамото: ≥ 1 до < 6 години 38% спрямо 25%; ≥ 6 до < 12 години 56% спрямо 11%; ≥ 12 до < 18 години 56% спрямо 0.

В подгрупата участници с ИТП с продължителност > 12 месеца, честотата на траен отговор също е значително по-голяма в рамото на ромиплостим, в сравнение с рамото на плацебо ($p = 0,0022$). Общо 17 участници (53,1%) са имали траен отговор на тромбоцитите в рамото на ромиплостим, в сравнение с 1 участник (6,3%) в плацебо рамото: ≥ 1 до < 6 години 28,6% спрямо 25%; ≥ 6 до < 12 години 63,6% спрямо 0%; ≥ 12 до < 18 години 57,1% спрямо 0%.

Комбинираният епизод на кървене се определя като клинично значими събития на кървене или използване на спасително лекарство за предотвратяване на клинично значимо събитие на кървене през седмици 2 до 25 от периода на лечение. Клинично значимо събитие на кървене се определя като събитие на кървене от степен ≥ 2 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 3.0. Средният (SD) брой на комбинирани епизоди на кървене е 1,9 (4,2) за рамото на ромиплостим и 4,0 (6,9) за плацебо рамото, с медианен (Q1, Q3) брой на събития на кървене 0,0 (0, 2) за рамото на ромиплостим и 0,5 (0, 4,5) в плацебо рамото. В подгрупата участници с ИТП с продължителност > 12 месеца, средният (SD) брой на комбинирани епизоди на кървене е 2,1 (4,7) за групата на ромиплостим и 4,2 (7,5) за плацебо групата, с медианен (Q1, Q3) брой на събития на кървене 0,0 (0, 2) за рамото на ромиплостим и 0,0 (0, 4) в плацебо рамото. Тъй като статистическото тестване за честотата на употреба на спасителни лекарства не е значимо, не е направен статистически тест за броя на комбинирани епизоди на кървене като крайна точка.

В проучване S6, 22 участници са рандомизирани в съотношение 3:1 да получават ромиплостим ($n = 17$) или плацебо ($n = 5$). Дозите се повишават с увеличения 2 µg/kg на всеки 2 седмици и таргетният брой на тромбоцитите е $\geq 50 \times 10^9/l$. Лечението с ромиплостим води до статистически значимо по-голяма честота на тромбоцитен отговор в сравнение с плацебо ($p = 0,0008$). От тези 22 участници, 17 участници са имали ИТП с продължителност > 12 месеца (14 участници са получавали ромиплостим, а 3 участници са получавали плацебо). Лечението с ромиплостим води до статистически значимо по-голяма честота на тромбоцитен отговор в сравнение с плацебо ($p = 0,0147$).

Педиатричните участници, които са завършили предишно проучване с ромиплостим (включително проучване S5) са допуснати да участват в проучване S7 (20090340), открито разширено проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на дългосрочното приложение на ромиплостим при тромбоцитопенични педиатрични участници с ИТП.

Общо 66 участници са включени в това проучване, включително 54 участници (82%), които са завършили проучване S5. От тях, 65 участници (98,5%) са получили поне 1 доза ромиплостим. Медианата (Q1, Q3) на продължителността на лечение е 135,0 седмици (95,0 седмици, 184,0 седмици). Медианата (Q1, Q3) на средната седмична доза е 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Медианата (Q1, Q3) на най-честата доза, получена от участниците по време на периода на лечение е 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). От 66-мата пациенти, включени в проучването, 63 пациенти са имали ИТП с продължителност > 12 месеца. Всичките 63 участници са получили поне 1 доза ромиплостим. Медианата (Q1, Q3) на продължителността на лечение е 138,0 седмици (91,1 седмици, 186,0 седмици). Медианата (Q1,

Q3) на средната седмична доза е 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Медианата (Q1, Q3) на най-честата доза, получена от участниците по време на периода на лечение е 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

В хода на проучването, общата честота на тромбоцитен отговор при участниците (1 или повече стойности на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ при липса на спасително лечение) е 93,8% (n = 61) и е сходна при отделните възрастови групи. При всички участници, медианният (Q1, Q3) брой месеци с тромбоцитен отговор е 30,0 месеца (13,0 месеца, 43,0 месеца), а медианното (Q1, Q3) време в проучването е 34,0 месеца (24,0 месеца, 46,0 месеца). При всички участници, медианният (Q1, Q3) процент месеци с тромбоцитен отговор е 93,33% (67,57%, 100,00%) и е сходен при отделните възрастови групи.

При подгрупата участници с ИТП с продължителност > 12 месеца, общата честота на тромбоцитен отговор при участниците е 93,7% (n = 59) и е сходна при отделните възрастови групи. При всички участници, медианният (Q1, Q3) брой месеци с тромбоцитен отговор е 30,0 месеца (13,0 месеца, 43,0 месеца), а медианното (Q1, Q3) време в проучването е 35,0 месеца (23,0 месеца, 47,0 месеца). При всички участници, медианният (Q1, Q3) процент месеци с тромбоцитен отговор е 93,33% (67,57%, 100,00%) и е сходен при отделните възрастови групи.

Общо 31 участници (47,7%) са използвали съпътстващо лечение за ИТП по време на проучването, включително 23 участници (35,4%), които са използвали спасително лечение и 5 участници (7,7%), които са използвали съпътстващо лечение за ИТП на изходно ниво. Честотата на употреба на съпътстващо лечение за ИТП при участниците показва тенденция към намаляване в хода на проучването: от 30,8% (седмици 1 до 12) до < 20,0% (седмици 13 до 240), и след това 0% от седмица 240 до края на проучването.

При подгрупата пациенти с ИТП с продължителност > 12 месеца, 29 участници (46,0%) са използвали съпътстващо лечение за ИТП по време на проучването, включително 21 участници (33,3%), които са използвали спасително лечение и 5 участници (7,9%), които са използвали съпътстващо лечение за ИТП на изходно ниво. Честотата на употреба на съпътстващо лечение за ИТП при участниците показва тенденция към намаляване в хода на проучването: от 31,7% (седмици 1 до 12) до < 20,0% (седмици 13 до 240), и след това 0% от седмица 240 до края на проучването.

Честотата на употреба на спасително лечение сред участниците показва тенденция към намаляване в хода на проучването: от 24,6% (седмици 1 до 12) до < 13,0% (седмици 13 до 216), след това 0% след седмица 216 до края на проучването. Подобно намаляване на честотата на спасително лечение в хода на проучването при участниците е наблюдавано при подгрупа участници с ИТП с продължителност > 12 месеца: от 25,4% (седмици 1 до 12) до $\leq 13,1\%$ (седмици 13 до 216), след това 0% след седмица 216 до края на проучването.

Проучване S8 (20101221) е фаза 3, дългосрочно, открито, многоцентрово проучване с едно рамо, проведено при 203 педиатрични пациенти с ИТП, диагностицирана за поне 6 месеца и които са получили поне 1 предходна терапия за ИТП (с изключение на ромиплостим), или не са били подходящи за други терапии за ИТП. Ромиплостим е прилаган седмично чрез подкожни инжекции, като се започне с доза от 1 µg/kg със седмични увеличения на дозата до максимална доза 10 µg/kg до достигане на таргетен брой на тромбоцитите между $50 \times 10^9/l$ и $200 \times 10^9/l$. Медианата на възрастта на пациентите е 10 години (граница 1 до 17 години), а медианата на продължителността на лечението е 155,9 (граница 8,0 до 163,0) седмици.

Средният (SD) процент и медианата на процента на времето с тромбоцитен отговор (брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$) в рамките на първите 6 месеца от започване на ромиплостим без употреба на спасително лекарство за последните 4 седмици е съответно 50,57% (37,01) и 50,0%. Общо шестдесет (29,6%) участници получават спасителни лекарства. Спасителни лекарства (т.е. кортикостероиди, вливания на тромбоцити, i.v.Ig, азатиоприн, анти-D имуноглобулин и даназол) са разрешени.

Проучване S8 също оценява образуването на ретикулин и колаген в костния мозък, както и аномалии при педиатрични пациенти с ИТП, получаващи лечение с ромиплостим. Модифицираната скала за стадиране на Bauermeister е използвана за оценки на ретикулин и колаген, докато цитогенетика и флуоресценция при хибридизация *in situ* (FISH) са използвани за доказване на аномалии в костния мозък. Въз основа на кохортното разпределение при включването в проучването пациентите са оценени за ретикулин и колаген в костния мозък на година 1 (кохорта 1) или година 2 (кохорта 2) в сравнение с изходния костен мозък в началото на проучването. От общо 79 пациенти, включени в 2-те кохорти, 27 от 30 (90%) пациенти в кохорта 1 и 36 от 49 (73,5%) пациенти в кохорта 2 са имали оценяеми в проучването биопсии на костния мозък. Съобщава се за повишено образуване на ретикулинови фибри при 18,5% (5 от 27) от пациентите в кохорта 1 и 47,2% (17 от 36) от пациентите в кохорта 2. Няма пациенти в двете кохорти, които са развили колагенна фиброза или аномалии в костния мозък, което не е в съответствие с подлежащата диагноза на ИТП.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ромиплостим включва таргетно медирана диспозиция, която вероятно се медира от ТПО рецепторите върху тромбоцитите и другите клетки от тромбопоетичния ред, каквито са мегакариоцитите.

Абсорбция

След подкожно приложение на 3 до 15 $\mu\text{g/kg}$ ромиплостим, максималните серумни нива на ромиплостим при пациенти с ИТП са били получени след 7-50 часа (медиана 14 часа). Серумните концентрации варират при пациентите и не корелират с приложената доза. Серумните нива на ромиплостим се явяват обратно пропорционално свързани с броя на тромбоцитите.

Разпределение

След интравенозно приложение на ромиплостим на здрави доброволци, обемът на разпределение на ромиплостим намалява нелинейно от 122, 78,8, до 48,2 ml/kg за интравенозни дози от съответно 0,3, 1,0 и 10 $\mu\text{g/kg}$. Това нелинейно намаление на обема на разпределение съответства на таргетно медираното (мегакариоцити и тромбоцити) свързване на ромиплостим, което може да бъде наситено при прилагане на по-високи дози.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на ромиплостим при пациенти с ИТП варира от 1 до 34 дни (медиана 3,5 дни).

Елиминирането на серумния ромиплостим е отчасти зависимо от ТПО рецепторите върху тромбоцитите. Като резултат за дадена доза пациентите с висок брой на тромбоцитите се асоциират с ниска серумна концентрация и *обратно*. При друго ИТП клинично изпитване, не е наблюдавано кумулиране при серумни концентрации след 6 седмични дози ромиплостим (3 $\mu\text{g/kg}$).

Специални популации

Фармакокинетиката на ромиплостим при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане не е изследвана. Фармакокинетиката на ромиплостим изглежда не се повлиява в клинично значима степен от възраст, тегло и пол.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни на ромиплостим са събрани от две проучвания при 21 педиатрични участници с ИТП. В проучване S6 (20060195), концентрациите на ромиплостим са получени от 17 участници в дози, вариращи от 1 до 10 µg/kg. В проучване S7 (20090340), интензивни концентрации на ромиплостим са налични от 4-ма участници (2 при 7 µg/kg и 2 при 9 µg/kg). Серумните концентрации на ромиплостим при педиатрични пациенти с ИТП са в границите, наблюдавани при възрастни участници с ИТП, получаващи ромиплостим в същия дозов диапазон. Подобно на възрастните с ИТП, фармакокинетиката на ромиплостим при педиатрични участници с ИТП е силно вариабилна и не е надеждна и предсказуема. Данните обаче са недостатъчни, за да се направи смислено заключение, свързано с въздействието на дозата и възрастта върху фармакокинетиката на ромиплостим.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания с многократно прилагане на ромиплостим са били проведени при плъхове за 4 седмици и при маймуни до 6 месеца. Общо взето, наблюдаваните ефекти по време на тези проучвания са били свързани с тромбоемболичната активност на ромиплостим и са били сходни, независимо от продължителността на проучването. Реакциите на мястото на инжектиране също са били свързани с прилагането на ромиплостим. При всички изпитани дозови нива в костния мозък на плъхове е наблюдавана миелофиброза. При тези проучвания не се наблюдава миелофиброза при животни след 4-седмичен възстановителен период след лечението, което показва обратимост.

При едномесечни токсикологични проучвания върху плъхове и маймуни е наблюдавано леко понижение на броя на червените кръвни клетки, хематокрита и хемоглобина. Наблюдаван е и стимулиращ ефект върху продукцията на левкоцити, като броят на неутрофилите, лимфоцитите, моноцитите и еозинофилите в периферната кръв е бил леко увеличен. При по-продължителното проучване върху маймуни за хронична токсичност не е наблюдаван ефект върху еритроцитния и левкоцитния ред, когато ромиплостим е бил прилаган в продължение на 6 месеца, при което прилагането на ромиплостим е било намалено от три пъти седмично до еднократно седмично. В допълнение, при основните Фаза 3 изпитвания, ромиплостим не повлиява клетките от червения и белия кръвен ред, подобно на това при участниците, лекувани с плацебо.

Фармакодинамичните ефекти на ромиплостим при плъхове често намаляват при продължително прилагане, поради образуването на неутрализиращи антитела. Токсикокинетичните проучвания не са показали взаимодействие между антителата и измерените концентрации. Въпреки че при проучванията при животни са били изпитани високи дози, границите на безопасност не могат да бъдат достоверно оценени, поради разлики между лабораторните видове и хората по отношение на чувствителността към фармакодинамичния ефект на ромиплостим и ефекта на неутрализиращите антитела.

Карциногенеза

Карциногенният потенциал на ромиплостим не е оценяван. Поради това, рискът от потенциална карциногенност на ромиплостим при хора остава неизвестен.

Репродуктивна токсикология

При всички проучвания са били образувани неутрализиращи антитела, които могат да инхибират ефекта на ромиплостим. При проучвания на ембриофеталното развитие при мишки и плъхове намаление на теглото на майките е било установено само при мишки. При мишки има данни за увеличена постимплантационна загуба. При проучвания върху пре- и постнаталното развитие при плъхове е установено увеличена продължителност на бременността и слабо повишение в честотата на перинаталната смъртност при малките. Известно е, че ромиплостим преминава плацентарната бариера при плъхове и може да премине

от майката в развиващия се фетус и да стимулира продукцията на фетални тромбоцити. Не са наблюдавани ефекти на ромиплостим по отношение на фертилитета на плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Захароза
L-хистидин
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Полисорбат 20

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години.

След реконституиране: Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 25°C и за 24 часа при 2°C – 8°C, при съхранение на защитено от светлина място и в оригиналния флакон.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. В случай, че не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 25°C или 24 часа в хладилник (2°C – 8°C), на защитено от светлина място.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана в продължение на 4 часа при 25°C, когато разределеният продукт се съхранява в спринцовка за еднократна употреба, или за 4 часа в хладилник (2°C – 8°C), когато разределеният продукт се съхранява в оригиналния флакон.

От микробиологична гледна точка разределеният лекарствен продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 4 часа при 25°C в спринцовки за еднократна употреба, или 4 часа в хладилник (2°C – 8°C) в оригиналните флакони, защитени от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да бъде изваден от хладилника за период от 30 дни при стайна температура (до 25°C), когато се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозов флакон (безцветно стъкло тип 1) със запушалка (хлоробутилова гума), обкатка (алуминий) и отчупващо се капаче (полипропилен). Капачето на флакона от 125 µg е бежово, капачето на флакона от 250 µg е червено, а капачето на флакона от 500 µg е синьо.

Картонена опаковка, съдържаща 1 или 4 флакона ромиплостим.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране

Nplate е стерилен лекарствен продукт, но не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба. Nplate трябва да се реконституира в съответствие с добрата асептична практика.

Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор

Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор трябва да се реконституира с 0,44 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 0,25 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 125 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор

Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор трябва да се реконституира с 0,72 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 0,5 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 250 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор

Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор трябва да се реконституира с 1,2 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 1 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 500 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

Съдържание на флакона:

Nplate флакон за еднократна употреба	Общо съдържание на ромиплостим във флакона		Обем стерилна вода за инжекции		Продукт за доставяне и обем	Крайна концентрация
125 µg	230 µg	+	0.44 ml	=	125 µg в 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg в 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,2 ml	=	500 µg в 1,00 ml	500 µg/ml

За реконституиране на лекарствения продукт трябва да се използва само стерилна вода за инжекции. Разтвори на натриев хлорид или бактериостатична вода не трябва да се използват за реконституиране на лекарствения продукт.

Във флакона трябва да се инжектира вода за инжекции. Съдържанието на флакона може внимателно да се завърта и обръща по време на реконституирането. Флаконът не трябва да се разклаща или да се размесва енергично. Обикновено реконституирането на Nplate отнема по-малко от 2 минути. Преди приложение, проверете визуално разтвора за наличие на частици

и промяна в цвета. Приготвеният разтвор трябва да бъде бистър и безцветен и не трябва да се прилага, ако се наблюдават частици и/или промяна в цвета.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разреждане (необходимо е, когато изчислената индивидуална доза за пациента е по-малка от 23 µg)

Първоначалното реконституиране на ромиплостим с определените обеми стерилна вода за инжекции води до концентрация 500 µg/ml при всички размери на флакона. Ако изчислената индивидуална доза за пациента е по-малка от 23 µg (вж. точка 4.2), е необходима допълнителна стъпка за разреждане до 125 µg/ml със **стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти**, за да се гарантира точен обем (вж. таблицата по-долу).

Указания за разреждане:

Nplate флакон за еднократна употреба	Добавете този обем стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти към реконституирания флакон	Концентрация след разреждане
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

За разреждане трябва да се използва само стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти. Декстроза (5%) във вода или стерилна вода за инжекции не трябва да се използват за разреждане. Други разредители не са били изпитвани.

За условията на съхранение след разреждане на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 4 февруари 2009 г.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 250 µg ромиплостим (romiplostim). След реконституиране обемът от 0,5 ml разтвор, който се доставя, съдържа 250 µg ромиплостим (500 µg/ml). Към всеки флакон допълнително е включен излишък, за да се осигури доставянето на 250 µg ромиплостим.

Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 500 µg ромиплостим (romiplostim). След реконституиране обемът от 1 ml разтвор, който се доставя, съдържа 500 µg ромиплостим (500 µg/ml). Към всеки флакон допълнително е включен излишък, за да се осигури доставянето на 500 µg ромиплостим.

Ромиплостим се произвежда в *Escherichia coli* (*E. coli*) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял.

Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Nplate е показан за лечение на първична имунна тромбоцитопения (ИТП) при възрастни пациенти, които не се повлияват от друго лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се наблюдава от лекар с опит в лечението на хематологични заболявания.

Дозировка

Nplate трябва да се прилага веднъж седмично като подкожна инжекция.

Начална доза

Началната доза ромиплостим е 1 µg/kg въз основа на действителното телесно тегло.

Изчисление на дозата

Начална или последваща еднократна седмична доза:	Тегло* в kg x Доза в $\mu\text{g/kg}$ = Индивидуална доза за пациента в μg
Обем за прилагане:	Доза в μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = Количество за инжектиране в ml
Пример:	75 kg пациент започва с 1 $\mu\text{g/kg}$ ромиплостим. Индивидуалната доза за пациента = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg} = 75 \mu\text{g}$ Съответстващото количество Nplate разтвор за инжектиране = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$

* Когато се изчислява дозата ромиплостим при започване на лечението винаги трябва да се използва действителното телесно тегло. По-нататъшното коригиране на дозата се базира само на промяна в броя на тромбоцитите и се прави с увеличение от 1 $\mu\text{g/kg}$ (вж. таблицата по-долу).

Коригиране на дозата

Действителното телесно тегло на пациента при започване на лечението трябва да бъде използвано за изчисляване на дозата. Еднократната седмична доза на ромиплостим трябва да се увеличава всеки път с 1 $\mu\text{g/kg}$, докато пациентът достигне брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Броят на тромбоцитите трябва да се определя веднъж седмично до постигане на постоянен брой ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ за най-малко 4 седмици без коригиране на дозата). Впоследствие броят на тромбоцитите трябва да се определя веднъж месечно. Не трябва да се надхвърля максималната еднократна седмична доза от 10 $\mu\text{g/kg}$.

Коригирайте дозата както следва:

Брой на тромбоцитите ($\times 10^9/\text{l}$)	Действие
< 50	Увеличете еднократната седмична доза с 1 $\mu\text{g/kg}$
> 150 за две последователни седмици	Намалете еднократната седмична доза с 1 $\mu\text{g/kg}$
> 250	Не прилагайте доза, продължете да определяте броя на тромбоцитите веднъж седмично След като броят на тромбоцитите спадне до $< 150 \times 10^9/\text{l}$, започнете отново прилагането с еднократна седмична доза, намалена с 1 $\mu\text{g/kg}$

Поради вариабилния интериндивидуален тромбоцитен отговор, при някои пациенти броят на тромбоцитите може внезапно да спадне под $50 \times 10^9/\text{l}$ след намаляване на дозата или след прекратяване на лечението. В тези случаи, ако е уместно клинично, съгласно медицинската преценка, могат да се приемат по-високи гранични нива на тромбоцитите за намаляване на дозата ($200 \times 10^9/\text{l}$) или прекратяване на терапията ($400 \times 10^9/\text{l}$).

Загуба на отговор или неуспех при поддържане на тромбоцитния отговор при лечение с ромиплостим в рамките на препоръчителния дозов диапазон трябва да насочи към търсене на причинни фактори (вж. точка 4.4, загуба на отговор към ромиплостим).

Преустановяване на лечението

Лечението с ромиплостим трябва да се преустанови, ако броят на тромбоцитите не нараства до нива, достатъчни за избягване на клинично значимо кървене след четири седмици лечение с ромиплостим с най-високата седмична доза от 10 µg/kg.

Пациентите трябва периодично да се оценяват клинично и решението за продължаване на лечението трябва да се вземе от лекуващия лекар за всеки отделен случай, а при пациенти, които не са претърпели спленектомия, това трябва да включва оценка по отношение на спленектомията. При преустановяване на лечението има вероятност за повторна поява на тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти на възраст < 65 и ≥ 65 години (вж. точка 5.1). Въпреки че на базата на тези данни не се налага коригиране на схемата на прилагане, при по-възрастни пациенти се препоръчва наблюдение, като се има предвид малкият брой на пациентите в старческа възраст, включени в клиничните изпитвания досега.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ромиплостим 250/500 µg прах и разтворител за инжекционен разтвор, използван също за самостоятелно приложение при подходящи възрастни пациенти, не е установена при пациенти на възраст под 18 години. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Самостоятелното приложение на romiplostim не е позволено при педиатрични пациенти. Липсват данни.

Други лекарствени форми/концентрации може да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация.

Пациенти с чернодробно увреждане

Ромиплостим не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор ≥ 7), освен ако очакваната полза надвишава установения риск от тромбоза на порталната вена при пациенти с тромбоцитопения, свързана с чернодробна недостатъчност, лекувана с агонисти на тромбопоетиновите (ТПО) рецептори (вж. точка 4.4).

Ако се счита, че употребата на ромиплостим е необходима, броят на тромбоцитите трябва да се следи внимателно, за да се намали рискът от тромбоемболични усложнения.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани официални клинични изпитвания при тези популации пациенти. Nplate трябва да се прилага с повишено внимание при тези популации.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

След реконституиране на праха, Nplate инжекционен разтвор се прилага подкожно. Обемът за инжектиране може да бъде много малък. По време на приготвянето на Nplate се изисква повишено внимание при изчисляване на дозата и реконституиране с точния обем стерилна вода за инжекции. Необходимо е специално внимание, за да се гарантира, че е изтеглен

подходящият обем Nplate от флакона за подкожно приложение – трябва да се използва спринцовка с деления от 0,01 ml.

Пациенти, които имат стабилен брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ в продължение на най-малко 4 седмици без коригиране на дозата, могат, по преценка на наблюдаващия лекар да си прилагат сами Nplate инжекционен разтвор. Пациентите, които са подходящи да си прилагат сами Nplate, трябва да бъдат обучени за тези процедури.

След първите 4 седмици самостоятелно приложение, пациентът трябва да бъде наблюдаван отново по време на реконституирането и прилагането на Nplate. Само пациенти, които са показали, че са способни да реконституират и да си прилагат сами Nplate, могат да продължат да го правят.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към протеини, извлечени от *E. coli*.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват

Повторна поява на тромбоцитопения и кървене след прекратяване на лечението

Много е вероятно тромбоцитопенията да се появи отново при преустановяване на лечението с ромиплостим. Съществува повишен риск от кървене, ако лечението с ромиплостим се преустанови при прием на антикоагуланти или антиагреганти. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за намаление в броя на тромбоцитите и да бъдат под медицински надзор за избягване на кървене при преустановяването на лечението с ромиплостим. Препоръчително е, ако лечението с ромиплостим се преустанови, лечението на ИТП да бъде започнато отново в съответствие с текущите указания за лечение. Допълнителното овладяване може да включва прекратяване на антикоагулантното и/или антиагрегантното лечение, коригиране на ефектите на антикоагуланта или вливане на тромбоцити.

Увеличен ретикулин в костния мозък

Счита се, че увеличеният ретикулин в костния мозък е резултат на стимулация на ТПО рецепторите, водеща до увеличен брой на мегакариоцити в костния мозък, което може впоследствие да освободи цитокини. Увеличен ретикулин може да се подозира при наличие на морфологични промени в периферните кръвни клетки и може да бъде открит чрез биопсия на костния мозък. Поради това, преди и по време на лечение с ромиплостим се препоръчват изследвания за морфологични аномалии на клетките, като се използват натривки от периферна кръв и пълна кръвна картина (ПМК). За информация относно увеличението на ретикулин, наблюдавано при клинични изпитвания с ромиплостим, вижте точка 4.8.

Ако се наблюдава загуба на ефикасност и отклонения в натривките от периферна кръв при пациенти, прилагането на ромиплостим трябва да бъде преустановено, трябва да бъде извършен физикален преглед и да бъде обмислена биопсия на костен мозък с подходящо оцветяване за ретикулин. Трябва да се направи сравнение с предишна биопсия на костен мозък, ако има такава. Ако ефикасността се запазва, а при пациентите се наблюдават отклонения в натривките от периферна кръв, лекарят трябва да се придържа към подходяща клинична

преценка, включваща обмисляне на костно-мозъчна биопсия и отново трябва да бъдат преценени съотношението полза/риск на ромиплостим и възможностите за алтернативно лечение на ИТП.

Тромботични/тромбоемболични усложнения

Наблюдавани са тромботични/тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и инфаркт на миокарда при употребата на ромиплостим в популацията с ИТП. Тези събития възникват независимо от броя на тромбоцитите (вж. точка 4.8). Честотата на тромботични/тромбоемболични събития, наблюдавани при клинични изпитвания е 6,0% за ромиплостим и 3,6% за плацебо. Ромиплостим трябва да се прилага с внимание при пациенти с известен риск за тромбоемболизъм, включващ, но не ограничен само до наследствени (например Фактор V Leiden) или придобити рискови фактори (например АТШ дефицит, антифосфолипиден синдром), напреднала възраст, пациенти с продължителни периоди на имобилизация, злокачествени заболявания, контрацептиви и хормонозаместваща терапия, операция/травма, затлъстяване и тютюнопушене. Препоръчва се пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на тромботични/тромбоемболични събития и своевременно да се лекуват съгласно указанията в ръководствата и стандартите в медицинската практика.

Съобщавани са случаи на тромбоемболични събития (ТЕС), включително тромбоза на порталната вена при пациенти с хронично чернодробно заболяване, които получават ромиплостим. Ромиплостим трябва да се прилага с внимание при тези популации. Трябва да се следват указанията за коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Лекарствени грешки

Съобщавани са грешки при лечението, включително предозиране и недостатъчна доза при пациенти, които получават Nplate, трябва да се спазват указанията за изчисляване и коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Предозирането може да доведе до прекомерно повишаване на броя на тромбоцитите, свързано с тромботични/тромбоемболични усложнения. Ако броят на тромбоцитите се повиши прекомерно, прекъснете лечението с Nplate и следете броя на тромбоцитите. Започнете отново лечението с Nplate в съответствие с препоръките за дозиране и приложение. Недостатъчната доза от лекарството може да доведе до по-нисък от очаквания брой тромбоцити и възможност за кървене. При пациенти, които получават Nplate трябва да се следи броят на тромбоцитите (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.9).

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)

Положително съотношение полза/риск за ромиплостим е установено само за лечение на тромбоцитопения, свързана с ИТП (вж. точка 4.1) и ромиплостим не трябва да се използва при други клинични състояния, свързани с тромбоцитопения.

Диагнозата ИТП при възрастни и пациенти в старческа възраст трябва да бъде потвърдена чрез изключване на други клинични състояния, изявяващи се с тромбоцитопения, по-специално трябва да се изключи диагнозата МДС. Обикновено трябва да се направи костномозъчна аспирация и биопсия в хода на заболяването и лечението при тези със системни симптоми или абнормни признаци, като повишени периферни бластни клетки.

При клиничните проучвания на лечение с ромиплостим при пациенти с МДС са наблюдавани случаи на преходни повишавания на броя на бластните клетки и са съобщени случаи на прогресия на МДС до остра миелоидна левкемия (ОМЛ). В рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване при участници с МДС, лечението с ромиплостим е прекратено преждевременно поради числено повишаване на случаите на прогресия на заболяването до ОМЛ и повишаване на циркулиращите бласти повече от 10% при пациенти,

получаващи ромиплостим. От случаите на прогресия на МДС до ОМЛ, които са наблюдавани, пациентите с RAEB-1 класификация на МДС в началото е по-вероятно да проявят прогресия на заболяването до ОМЛ, в сравнение с МДС с по-нисък риск.

Ромиплостим не трябва да се използва за лечение на тромбоцитопения, дължаща се на МДС, или всякаква друга причина за тромбоцитопения, различна от ИТП, извън клинични изпитвания.

Загуба на отговор към ромиплостим

Загуба на отговор или неуспех при поддържане на тромбоцитния отговор при лечение с ромиплостим в рамките на препоръчителния дозов диапазон трябва да насочи към търсене на причинни фактори, включващи имуногенност (вж. точка 4.8) и увеличени нива на ретикулин в костния мозък (вж. по-горе).

Ефект на ромиплостим върху червените и белите кръвни клетки

При неклинични токсикологични проучвания (плъхове и маймуни), както и при пациенти с ИТП, е наблюдавана промяна в параметрите на червените (намаляване) и белите (увеличаване) кръвни клетки. Може да настъпи съпътстваща анемия и левкоцитоза (в рамките на прозорец от 4-седмици) при пациенти, независимо дали са претърпели спленектомия или не, но е наблюдавана по-често при пациенти, които са претърпели спленектомия. При пациенти, лекувани с ромиплостим, трябва да се обмисли наблюдение на тези параметри.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Възможните взаимодействия на ромиплостим с едновременно прилагани лекарствени продукти в резултат на свързване с плазмените протеини остават неизвестни.

Лекарствените продукти, използвани за лечение на ИТП в комбинация с ромиплостим при клинични изпитвания включват кортикостероиди, даназол, и/или азатиоприн, интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) и анти-D имуноглобулин. Броят на тромбоцитите трябва да се следи при комбиниране на ромиплостим с други лекарствени продукти за лечение на ИТП, за да се избегне брой на тромбоцитите извън препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

Употребата на кортикостероиди, даназол и азатиоприн може да бъде ограничена или преустановена, когато се дават в комбинация с ромиплостим (вж. точка 5.1). Броят на тромбоцитите трябва да се следи, когато се ограничава или преустановява друго лечение на ИТП, за да се избегне брой на тромбоцитите под препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ромиплостим при бременни жени.

Проучванията при животни показват, че ромиплостим преминава през плацентата и повишава броя на феталните тромбоцити. В проучванията при животни се наблюдават също постимплантационна загуба и леко повишаване на перинаталната смъртност при малките (вж. точка 5.3).

Ромиплостим не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали ромиплостим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с ромиплостим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nplate повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При клиничните изпитвания някои пациенти са изпитали леки до умерени, временни пристъпи на замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Въз основа на анализ на всички възрастни пациенти с ИТП, получаващи ромиплостим в 4 контролирани и 5 неконтролирани клинични изпитвания, общата честота на всички нежелани реакции при лекуваните с ромиплостим е била 91,5% (248/271). Средната продължителност на експозиция на ромиплостим в изпитваната популация е била 50 седмици.

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с Nplate, включват: повторна поява на тромбоцитопения и кървене след прекратяване на лечението, увеличен ретикулин в костния мозък, тромботични/тромбоемболични усложнения, грешки при лечението и прогресия на съществуващ МДС до ОМЛ. Най-често наблюдаваните нежелани реакции включват реакции на свръхчувствителност (включително случаи на обрив, уртикария и ангиоедем) и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

По честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по системо-органни класове по MedDRA и по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по честота.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища Ринит***	Гастроентерит Фарингит*** Конюнктивит*** Ушна инфекция*** Синузит****/***** Бронхит****	Грип Локализирана инфекция Назофарингит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Мултиплен миелом Миелофиброза

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		Нарушение на костния мозък* Тромбоцитопения* Анемия	Апластична анемия Костномозъчна недостатъчност Левкоцитоза Спленомегалия Тромбоцитемия Повишен брой на тромбоцитите Абнормен брой на тромбоцитите
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност**	Ангиоедем	
Нарушения на метаболизма и храненето			Алкохолна непоносимост Анорексия Намален апетит Дехидратация Подагра
Психични нарушения		Безсъние	Депресия Патологични сънища
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност Мигрена Парестезии	Клонус Дисгеузия Хипоестезия Хипогеузия Периферна невропатия Тромбоза на трансверзалния синус
Нарушения на очите			Конюнктивален кръвоизлив Нарушение на акомодацията Слепота Нарушение на окото Очен пруритус Повишено сълзоотделяне Оток на папилата Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	Миокарден инфаркт Ускорен сърдечен ритъм
Съдови нарушения		Зачервяване на лицето Дълбока венозна тромбоза	Хипотония Периферна емболия Периферна исхемия Флебит Повърхностен тромбофлебит Тромбоза Еритромиелалгия

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеална болка***	Белодробен емболизъм*	Кашлица Ринорея Сухота в гърлото Диспнея Назална конгестия Болка при дишане
Стомашно-чревни нарушения	Болка в горната част на корема***	Гадене Диария Коремна болка Запек Диспепсия	Повръщане Ректално кървене Лош дъх Дисфагия Гастроезофагеална рефлуксна болест Хематохезия Кървене от устата Стомашен дискомфорт Стоматит Промяна в цвета на зъбите
Хепатобилиарни нарушения			Тромбоза на порталната вена Повишение на трансаминазите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Екхимоза Обрив	Алоpecia Реакция на фоточувствителност Акне Контактен дерматит Суха кожа Екзема Еритем Ексфолиативен обрив Абнормен растеж на косми Пруриго Пурпура Папулозен обрив Пруритичен обрив Кожен възел Необичаен мирис на кожата Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия Мускулни спазми Болка в крайниците Болка в гърба Болка в костите	Напрежение в мускулите Мускулна слабост Болка в рамото Мускулно потрепване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Наличие на белтък в урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вагинално кървене

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Периферен оток Грипоподобно заболяване Болка Астения Пирексия Студени тръпки Реакция на мястото на инжектиране Периферен оток***	Кървене на мястото на инжектиране Гръдна болка Раздразнителност Общо неразположение Оток на лицето Усещане за горещина Нервност
Изследвания			Повишено кръвно налягане Повишена лактатдехидрогеназа в кръвта Повишена телесна температура Понижено телесно тегло Повишено телесно тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Контузия	

* вижте точка 4.4

** Реакции на свръхчувствителност, включително случаи на обрив, уртикария и ангиоедем

*** Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при педиатрични проучвания

**** Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при възрастни пациенти с ИТП с продължителност до 12 месеца

Популация на възрастни пациенти с ИТП с продължителност до 12 месеца

Профилът на безопасност на ромиплостим е сходен при възрастни пациенти независимо от продължителността на ИТП. По-конкретно, при интегрирания анализ на ИТП с продължителност ≤ 12 месеца ($n = 311$), са включени 277 възрастни пациенти с ИТП, с продължителност ≤ 12 месеца от 9 проучвания за ИТП и които са получили поне една доза ромиплостим (вж. точка 5.1). При този интегриран анализ са наблюдавани следните нежелани реакции (най-малко 5% честота и най-малко 5% по-често при Nplate в сравнение с плацебо или стандарта за лечение) при пациентите на ромиплостим с ИТП с продължителност до 12 месеца, но не са наблюдавани при възрастните пациенти с ИТП с продължителност > 12 месеца: бронхит, синусит (съобщавани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

Педиатрична популация

В педиатричните проучвания, 282 педиатрични участници с ИТП са лекувани с ромиплостим в 2 контролирани и 3 неконтролирани клинични изпитвания. Медианата на продължителност на експозицията е 65,4 седмици. Общият профил на безопасност е подобен на този при възрастни.

Нежеланите реакции при педиатрични пациенти са получени от всяка една от рандомизираните групи за безопасност при педиатрични участници с ИТП (2 контролирани клинични изпитвания) и групи за безопасност при педиатрични участници с ИТП (2 контролирани и

3 неконтролирани клинични изпитвания), където честотата на участниците е най-малко 5% по-висока в рамото на ромиплостим, в сравнение с плацебо и при най-малко 5% честота при лекуваните с ромиплостим участници.

Най-честите нежелани реакции при педиатрични пациенти с ИТП на възраст 1 година и повече са инфекция на горните дихателни пътища, ринит, кашлица, орофарингеална болка, болка в горната част на корема, диария, обрив, пирексия, контузия (съобщавани много често ($\geq 1/10$)) и фарингит, конюнктивит, ушна инфекция, гастроентерит, синусит, пурпура, уртикария и периферен оток (съобщавани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

Орофарингеална болка, болка в горната част на корема, ринит, фарингит, конюнктивит, ушна инфекция, синусит и периферен оток са допълнителни нежелани реакции, наблюдавани в педиатричните проучвания, в сравнение с тези, наблюдавани в проучванията при възрастни.

Някои от нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни се съобщават по-често при педиатрични пациенти, например кашлица, диария, обрив, пирексия и объркване се съобщават много често ($\geq 1/10$) при педиатрични пациенти, а пурпура и уртикария се съобщават често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатрични пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции

В допълнение, за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, се счита, че са свързани с лечението с ромиплостим.

Събития на кървене

В цялата клинична програма при възрастни с ИТП е наблюдавана обратна връзка между събитията на кървене и броя на тромбоцитите. Всички клинично значими ($\geq$ степен 3) събития на кървене се появяват при брой на тромбоцитите $< 30 \times 10^9/l$. Всички събития на кървене $\geq$ степен 2 се появяват при брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$. Не са наблюдавани статистически значими разлики в общата честота на събитията на кървене между участниците, лекувани с Nplate и плацебо.

При двете плацебо контролирани проучвания при възрастни, 9 от пациентите съобщават за събитие на кървене, което е счетоно за сериозно (5 [6,0%] ромиплостим, 4 [9,8%] плацебо); съотношение на шансовете [ромиплостим/плацебо] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31). Събития на кървене от степен 2 или по-висока се съобщават при 15% от пациентите, лекувани с ромиплостим и 34% от пациентите, получаващи плацебо (съотношение на шансовете; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

В проучването при педиатрични участници фаза 3, средният (SD) брой комбинирани епизоди на кървене (вж. точка 5.1) е 1,9 (4,2) в рамото на ромиплостим и 4,0 (6,9) в рамото на плацебо.

Тромбоцитоза

Въз основа на анализ на всички възрастни участници с ИТП, получаващи ромиплостим в 4 контролирани и 5 неконтролирани клинични изпитвания, са съобщени 3 случая на тромбоцитоза, $n = 271$. При нито един от тримата участници не са съобщени клинични последствия във връзка с повишените нива на тромбоцити.

Тромбоцитоза при педиатрични участници се наблюдава нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), с 1 случай при участниците (0,4%). При участниците има 1 случай (0,4%), както на тромбоцитоза от степен ≥ 3 , така и на тежка тромбоцитоза.

Тромбоцитопения след прекратяване на лечението

Въз основа на анализ на всички възрастни участници с ИТП, получаващи ромиплостим в 4 контролирани и 5 неконтролирани клинични изпитвания, са съобщени 4 случая на тромбоцитопения след прекратяване на лечението, $n = 271$ (вж. точка 4.4).

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)

При рандомизирано, плацебо контролирано изпитване при участници с МДС, лечението с ромиплостим е прекратено преждевременно поради числено повишаване на случаите на прогресия на МДС до ОМЛ и преходни повишавания на броя на бластните клетки при пациенти, лекувани с ромиплостим в сравнение с плацебо. От случаите на прогресия на МДС до ОМЛ, които са наблюдавани, пациентите с RAEB-1 класификация на МДС в началото е по-вероятно да проявят прогресия на заболяването до ОМЛ (вж. точка 4.4). Общата преживяемост е сходна с плацебо.

Увеличен ретикулин в костния мозък

При клинични изпитвания лечението с ромиплостим е преустановено при 4 от 271 пациенти поради отлагане на ретикулин в костния мозък. Допълнително при 6 пациенти е открит ретикулин при биопсия на костния мозък (вж. точка 4.4).

В клинично изпитване при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1) сред участниците с оценяема костномозъчна биопсия по време на проучването 5 от 27 участници (18,5%) са развили увеличен ретикулин на година 1 след експозиция на ромиплостим (кохорта 1), а 17 от 36 участници (47,2%) са развили увеличен ретикулин на година 2 след експозицията на ромиплостим (кохорта 2). Въпреки това, при нито един от участниците не са наблюдавани костно-мозъчни аномалии, които не съответстват на основната диагноза ИТП на изходно ниво или по време на лечението.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Клинични изпитвания при възрастни пациенти с ИТП изследват антителата срещу ромиплостим и ТПО. Докато 5,7% (60/1 046) и 3,2% (33/1 046) от участниците са били позитивни за развитието на свързващи антитела съответно към ромиплостим и ТПО, само 4 участници са били позитивни за неутрализиращи антитела към ромиплостим, но тези антитела не реагират кръстосано с ендогенния ТПО. От 4 участници, 2 участници са били отрицателни за неутрализиращи антитела към ромиплостим в последната времева точка за участника (преходно положителни), а 2 участници са останали положителни при последната времева точка за участника (персистиращи антитела). Честотата на съществуващи от по-рано антитела към ромиплостим и ТПО е била съответно 3,3% (35/1 046) и 3,0% (31/1 046).

В проучвания при педиатрични пациенти, честотата на свързващи антитела към ромиплостим по всяко време е 9,6% (27/282). От 27 участници, 2 участници са имали предварително наличие на свързващи не-неутрализиращи антитела към ромиплостим на изходно ниво. Освен това, 2,8% (8/282) са развили неутрализиращи антитела към ромиплостим. Общо 3,9% (11/282) участници са имали свързващи антитела към ТПО по всяко време на лечението с ромиплостим. От тези 11 участници, 2 участници са имали предварително наличие на свързващи, не-неутрализиращи антитела към ТПО. Един участник (0,35%) е имал слабо положителен резултат за неутрализиращи антитела към ТПО след изходното ниво, докато е участвал в проучването (постоянно отрицателен за антителата към ромиплостим), с отрицателен резултат на изходното ниво. Участникът показва преходен анти тяло-отговор за неутрализиращи антитела към ТПО, с отрицателен резултат от изследването в последната времева точка в рамките на периода на проучването.

В постмаркетингово проучване-регистър са включени 19 потвърдени педиатрични пациенти. Честотата на свързващи антитела след лечението е 16% (3/19) към ромиплостим, от които 5,3% (1/19) са били положителни за неутрализиращи антитела към ромиплостим. Не са открити антитела към ТПО. В това проучване са включени общо 184 потвърдени възрастни пациенти; при тези пациенти честотата на свързващи антитела към ромиплостим след лечението е 3,8% (7/184), от които 0,5% (1/184) са положителни за неутрализиращи антитела към ромиплостим. Общо 2,2% (4/184) възрастни пациенти са развили свързващи не-неутрализиращи антитела към ТПО.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани нежелани ефекти при плъхове при прилагане на еднократна доза от 1 000 µg/kg или при маймуни след многократно прилагане на 500 µg/kg ромиплостим (съответно 100 или 50 пъти максималната клинична доза от 10 µg/kg).

В случай на предозиране, броят на тромбоцитите може да се увеличи прекалено и да доведе до тромботични/тромбоемболични усложнения. Ако броят на тромбоцитите нарасне прекомерно, прекъснете лечението с Nplate и следете броя на тромбоцитите. Започнете отново лечението с Nplate в съответствие с препоръките за дозиране и приложение (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX04

Механизъм на действие

Ромиплостим е Fc-пептид фузионен протеин (пептидно тяло), който сигнализира и активира интрацелуларните пътища на транскрипция чрез ТПО рецептор (известен още като cMpl) за увеличаване на продукцията на тромбоцити. Молекулата на пептидното тяло се състои от човешки имуноглобулин IgG1 Fc домейн, като всяка поединица с единична верига е ковалентно свързана при C-края с пептидна верига, съдържаща 2 ТПО рецептор-свързващи домейна.

Ромиплостим няма хомоложна последователност на аминокиселините като ендогенните ТПО. При предклиничните и клинични изпитвания антителата към ромиплостим не реагират кръстосано с ендогенните ТПО.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на ромиплостим е оценена при непрекъснато лечение с продължителност до 3 години. При клинични изпитвания лечението с ромиплостим води до дозозависимо повишаване на броя на тромбоцитите. Времето за достигане на максимален ефект върху броя на тромбоцитите е приблизително 10-14 дни и не зависи от дозата. След еднократно подкожно приложение на ромиплостим в доза 1 до 10 µg/kg при пациенти с ИТП, максималният брой на тромбоцитите е бил 1,3 до 14,9 пъти по-голям от изходния брой на

тромбоцитите в течение на период от 2 до 3 седмици и отговорът сред пациентите е променлив. Броят на тромбоцитите при пациенти с ИТП, които са получили 6 седмични дози ромиплостим от 1 или 3 $\mu\text{g/kg}$ е бил в граници от 50 до $450 \times 10^9/\text{l}$ при повечето пациенти. От 271 пациенти, които са получили ромиплостим в ИТП клинични изпитвания, 55 (20%) са били на и над 65 години и 27 (10%) са били на и над 75 години. Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между по-възрастните и по-младите пациенти при плацебо контролираните изпитвания.

Резултати от основните плацебо контролирани изпитвания

Безопасността и ефикасността на ромиплостим е оценена в две плацебо контролирани, двойно-слепи изпитвания при възрастни с ИТП, които са завършили поне едно лечение, преди включване в изпитването и са представителни за целия спектър от такива ИТП пациенти.

При проучване S1 (20030212) са оценявани пациенти, които са били без спленектомия и са имали неадекватен отговор или не са понесли предишните лечения. При включване в проучването пациентите са били с диагностицирана ИТП за период с медиана 2,1 години (граници 0,1 до 31,6). Пациентите са получили средно 3 лечения за ИТП (медиана, граници, 1 до 7) преди включване в проучването. Предишните лечения са включвали кортикостероиди (90% от всички пациенти), имуноглобулини (76%), ритуксимаб (29%), цитотоксични терапии (21%), даназол (11%) и азатиоприн (5%). Пациентите са имали медиана на брой на тромбоцитите $19 \times 10^9/\text{l}$ при включване в изпитването.

При проучване S2 (20030105) са оценявани пациенти, които са били със спленектомия и са продължавали да имат тромбоцитопения. При проучването в изпитването пациентите са били с диагностицирана ИТП за период с медиана 8 години (граници 0,6 до 44,8). Освен спленектомия, пациентите са получили средно 6 лечения за ИТП (медиана, граници, 3 до 10) преди включване в проучването. Предишните лечения са включвали кортикостероиди (98% от всички пациенти), имуноглобулини (97%), ритуксимаб (71%), даназол (37%), цитотоксични терапии (68%) и азатиоприн (24%). Пациентите са имали медиана на брой на тромбоцитите $14 \times 10^9/\text{l}$ при включване в изпитването.

Двете изпитвания са с подобен дизайн. Пациентите (≥ 18 години) са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават начална доза 1 $\mu\text{g/kg}$ ромиплостим или плацебо. Пациентите са получавали еднократни седмични подкожни инжекции в продължение на 24 седмици. Дозите са били адаптирани така, че да поддържат броя на тромбоцитите (50 до $200 \times 10^9/\text{l}$). В двете изпитвания ефикасността е била определена чрез увеличение в съотношението на пациентите, постигнали траен отговор по отношение на тромбоцитите. Медианата на средната седмична доза при пациенти със спленектомия е била 3 $\mu\text{g/kg}$ и 2 $\mu\text{g/kg}$ при пациенти без спленектомия.

Значително по-висок процент от пациентите, получаващи ромиплостим постигат траен отговор по отношение на тромбоцитите, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо при двете изпитвания. След първите 4 седмици от проучването ромиплостим поддържа брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ при 50% до 70% от пациентите, по време на 6-месечен период на лечение при плацебо контролираните проучвания. В групата на плацебо от 0% до 7% от пациентите са могли да постигнат отговор по отношение броя на тромбоцитите по време на 6-месечното лечение. Обобщение на ключовите крайни точки за ефикасност е представено по-долу.

Обобщение на ключовите резултати за ефикасност от плацебо контролирани изпитвания

	Проучване 1 пациенти без спленектомия		Проучване 2 пациенти със спленектомия		Комбинирани изпитвания 1 & 2	
	Ромиплостим (n = 41)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 42)	Плацебо (n = 21)	Ромиплостим (n = 83)	Плацебо (n = 42)
Брой (%) пациенти с траен отговор по отношение на тромбоцитите^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
р-стойност	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Брой (%) пациенти с общ отговор по отношение на тромбоцитите^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
р-стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Среден брой седмици с отговор по отношение на тромбоцитите^b	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
р-стойност	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Брой (%) пациенти, нуждаещи се от помощни терапии^c	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
р-стойност	0,001		0,0175		< 0,0001	
Брой (%) пациенти с траен отговор по отношение на тромбоцитите с постоянна доза^d	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
р-стойност	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Трайният отговор по отношение на тромбоцитите се определя като седмичен брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ за 6 или повече пъти през седмици 18-25 от изпитването при липса на животоспасяващо лечение по всяко едно време през периода на лечение.

^b Общият отговор по отношение на тромбоцитите се определя като постигане на траен или временен отговор по отношение на тромбоцитите. Временният отговор по отношение на тромбоцитите се определя като седмичен брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ за 4 или повече пъти през седмици 2-25 от изпитването, но без траен отговор по отношение на тромбоцитите. Възможно е пациентите да нямат седмичен отговор в продължение на 8 седмици след получаване на животоспасяващи лекарствени продукти.

^c Брой на седмиците с отговор по отношение на тромбоцитите се определя като брой на седмиците с брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ през седмици 2-25 от изпитването. Възможно е пациентите да нямат седмичен отговор в продължение на 8 седмици след получаване на животоспасяващи лекарствени продукти.

^г Животоспасяваща терапия е всяка терапия, приложена за повишаване броя на тромбоцитите. Пациентите, нуждаещи се от животоспасяващи лекарствени продукти не са взети под внимание за трайния отговор по отношение на тромбоцитите. Животоспасяващите терапии, позволени в изпитването са i.v.Ig, вливане на тромбоцити, анти-D имуноглобулин и кортикостероиди.

^д Постоянна доза е дозата, поддържана в рамките на $\pm 1 \mu\text{g/kg}$ по време на последните 8 седмици от лечението.

Резултати от изпитвания при възрастни пациенти с новодиагностицирана и персистираща ИТП

Проучване S3 (20080435) е открито проучване с едно рамо при възрастни пациенти с непълен отговор (брой на тромбоцитите $\leq 30 \times 10^9/\text{l}$) към терапия от първа линия. В проучването са включени 75 пациенти, сред които медианата на възрастта е 39 години (граница 19 до 85) и 59% са жени.

Медианата на времето от диагностицирането на ИТП до включване в проучването е 2,2 месеца (граница 0,1 до 6,6). Шестдесет процента от пациентите ($n = 45$) са с продължителност на ИТП < 3 месеца, а 40% ($n = 30$) са с продължителност на ИТП ≥ 3 месеца. Медианата на броя на тромбоцитите при скрининг е $20 \times 10^9/\text{l}$. Предходните лечения за ИТП включват кортикостероиди, имуноглобулини и анти-D имуноглобулини. На пациентите, които вече получават лекарствени терапии за ИТП в постоянна дозова схема, е разрешено да продължат да получават тези лекарствени терапии в хода на проучванията. Спасителни терапии (т.е. кортикостероиди, i.v.Ig, вливане на тромбоцити, анти-D имуноглобулин, дапсон, даназол и азатиоприн) са разрешени.

Пациентите получават еднократни седмични s.c. инжекции с ромиплостим в продължение на 12-месечен лечебен период с индивидуални корекции на дозата за поддържане на броя на тромбоцитите ($50 \times 10^9/\text{l}$ до $200 \times 10^9/\text{l}$). По време на проучването медианата на седмичната доза на ромиплостим е $3 \mu\text{g/kg}$ (25-ти - 75-ти персентил: 2-4 $\mu\text{g/kg}$).

От 75 пациенти, включени в проучване 20080435, 70 (93%) са отговорили с брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ по време на 12-месечния лечебен период. Средният брой месеци с тромбоцитен отговор по време на 12-месечния лечебен период е 9,2 (95% CI: 8,3, 10,1) месеца; медианата е 11 (95% CI: 10, 11) месеца. Изчислената по Kaplan-Meier медиана на времето до първия тромбоцитен отговор е 2,1 седмици (95% CI: 1,1, 3,0). Двадесет и четири (32%) пациента имат постоянна ремисия без лечение, както е определена от поддържане на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ при всяко изследване в рамките на най-малко 6 месеца при отсъствие на ромиплостим и други лекарства за ИТП (съпътстващи или спасителни); медианата на времето до започване поддържането на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ при всяко изследване в рамките на най-малко 6 месеца е 27 седмици (граница 6 до 57).

При интегрирания анализ на ефикасността са включени 277 възрастни пациенти с ИТП с продължителност ≤ 12 месеца от 9 проучвания за ИТП и които са получили поне една доза ромиплостим (включително проучване S3) (вж. точка 5.1). От 277-те пациенти, лекувани с ромиплостим, 140 пациенти са с новодиагностицирана ИТП (продължителност на ИТП < 3 месеца) и 137 пациенти имат персистираща ИТП (ИТП с продължителност ≥ 3 до ≤ 12 месеца). Процентът на пациентите, постигащи траен тромбоцитен отговор, определен като най-малко 6 случая на стойности на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ на седмична база през седмиците 18-та до 25-а от лечението, е 50% (95% CI: 41,4% до 58,6%) за 140-те пациенти с новодиагностицирана ИТП и 55% (95% CI: 46,7% до 64,0%) за 137-те пациенти с персистираща ИТП. Медианата (Q1, Q3) на процента време с отговор като брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ е съответно 100,0% (70,3%, 100,0%) за пациентите с новодиагностицирана ИТП и 93,5% (72,2%, 100,0%) за пациентите с персистираща ИТП. Също така, процентът на пациентите, изискващи спасителни лекарства, е 47,4% за пациентите с новодиагностицирана ИТП и 44,9% за пациентите с персистираща ИТП.

Резултати от проучванията спрямо стандартите за лечение (SOC) при пациенти без спленектомия

Проучване S4 (20060131) е открито, рандомизирано 52-седмично изпитване при участници, които са получавали ромиплостим или лечение, съгласно медицинските стандарти за лечение (standard of care, SOC). При включване в проучването пациентите са били с диагностицирана ИТП за период с медиана 2 години (граница 0,01 до 44,2). Това проучване оценява пациенти без спленектомия с ИТП и брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$. Ромиплостим е прилаган при 157 участници чрез подкожна (s.c.) инжекция веднъж седмично, в начална доза $3 \mu g/kg$, която е коригирана по време на проучването в диапазона от $1-10 \mu g/kg$, за да се поддържа брой на тромбоцитите между 50 и $200 \times 10^9/l$, 77 участници са получавали терапия според стандартите за лечение, съгласно стандартната практика на лечебните заведения или терапевтичните ръководства.

Общата честота на спленектомия при пациентите е 8,9% (14 от 157 участници) в групата на ромиплостим, в сравнение с 36,4% (28 от 77 участници) в групата на SOC, при съотношение на шансовете (ромиплостим спрямо SOC) 0,17 (95% CI: 0,08, 0,35).

Общата честота на неуспех от лечението е 11,5% (18 от 157 пациенти) в групата на ромиплостим, в сравнение с 29,9% (23 от 77 пациенти) в групата на SOC при съотношение на шансовете (ромиплостим спрямо SOC) 0,31 (95% CI: 0,15, 0,61).

От 157-те участници, рандомизирани в групата на ромиплостим, трима не получават ромиплостим. От 154-те участници, получавали ромиплостим, общата медиана на експозиция на ромиплостим е 52,0 седмици, в диапазона от 2 до 53 седмици. Най-често използваната седмична доза е между $3-5 \mu g/kg$ (съответно 25-ти-75-ти персентил; медиана $3 \mu g/kg$).

От 77-те участници, рандомизирани в групата на SOC, двама не получават SOC. От 75-те участници, които са получили поне една доза SOC, общата медиана на експозиция на SOC е 51 седмици и е в диапазона от 0,4 до 52 седмици.

Редуциране на разрешените съпътстващи ИТП лечения

При двете плацебо контролирани двойно-слепи изпитвания, пациентите, вече получаващи ИТП лечение по постоянна схема на прилагане са били допуснати да продължат получаването на това лечение през цялото изпитване (кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн). Двадесет и един пациенти без спленектомия и 18 пациенти със спленектомия са получавали към изпитваната терапия ИТП лечение (главно кортикостероиди) в началото на изпитването. Всички (100%) пациенти със спленектомия, които са получавали ромиплостим, са могли да намалят дозата с повече от 25% или да прекъснат съпътстващото ИТП лечение до края на периода на лечение, в сравнение със 17% от пациентите, третирани с плацебо. Седемдесет и три процента от пациентите без спленектомия, получаващи ромиплостим са могли да намалят дозата с повече от 25% или да прекъснат съпътстващото ИТП лечение до края на изпитването, в сравнение с 50% от пациентите, третирани с плацебо (вж. точка 4.5).

Събития на кървене

През цялата ИТП клинична програма е наблюдавана обратна връзка между събитията на кървене и броя на тромбоцитите. Всички клинично значими ($\geq$ степен 3) събития на кървене се появяват при брой на тромбоцитите $< 30 \times 10^9/l$. Всички събития на кървене $\geq$ степен 2 се появяват при брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$. Не са наблюдавани статистически значими разлики в общата честота на събитията на кървене между пациентите, лекувани с ромиплостим и пациентите, третирани с плацебо.

При двете плацебо контролирани изпитвания, 9 от пациентите съобщават за събитие на кървене, което е счетено за сериозно (5 [6,0%] ромиплостим, 4 [9,8%] плацебо; съотношение на шансовете [ромиплостим/плацебо] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31)). Случаи на кървене, които са

степен 2 или по-висока са съобщавани от 15% от пациентите, лекувани с ромиплостим и 34% от пациентите, третирани с плацебо (съотношение на шансовете; [ромиплостим/плацебо] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на данни за деца на възраст < 1 година.

Безопасността и ефикасността на ромиплостим са оценени в две плацебо контролирани, двойно-слепи проучвания. Проучване S5 (20080279) е фаза 3 проучване с 24-седмично лечение с ромиплостим, а проучване S6 (20060195) е фаза 1/2 проучване с 12-седмично лечение с ромиплостим (до 16 седмици за подходящите респонденти, които влизат в 4-седмичен период на фармакокинетична оценка).

И двете проучвания включват педиатрични участници (на възраст ≥ 1 година до < 18 години) с тромбоцитопения (определена със средно 2 стойности на броя на тромбоцитите $\leq 30 \times 10^9/l$, като нито една от двете не е била $> 35 \times 10^9/l$ и в двете проучвания) с ИТП независимо от статуса на спленектомия.

В проучване S5, 62 участници са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ромиплостим ($n = 42$) или плацебо ($n = 20$) и са разпределени в 1 от 3 възрастови кохорти. Началната доза ромиплостим е $1 \mu g/kg$ и дозите се коригират, за да поддържат (50 до $200 \times 10^9/l$) брой на тромбоцитите. Най-често използваната седмична доза е $3-10 \mu g/kg$, а максималната позволена доза в проучването е $10 \mu g/kg$. Пациентите са получавали еднократни седмични подкожни инжекции в продължение на 24 седмици. От тези 62 участници, 48 участници са имали ИТП с продължителност > 12 месеца (32 участници са получавали ромиплостим, а 16 участници са получавали плацебо).

Първичната крайна точка е честотата на траен отговор, определена като постигане на най-малко 6 стойности на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ на седмична база през седмиците 18 до 25 от лечението. Като цяло, значително по-голяма част от участниците в рамото на ромиплостим са постигнали първичната крайна точка, в сравнение с участниците в рамото на плацебо ($p = 0,0018$). Общо 22 участници (52%) са имали траен отговор на тромбоцитите в рамото на ромиплостим, в сравнение с 2 участници (10%) в плацебо рамото: ≥ 1 до < 6 години 38% спрямо 25%; ≥ 6 до < 12 години 56% спрямо 11%; ≥ 12 до < 18 години 56% спрямо 0.

В подгрупата участници с ИТП с продължителност > 12 месеца, честотата на траен отговор също е значително по-голяма в рамото на ромиплостим, в сравнение с рамото на плацебо ($p = 0,0022$). Общо 17 участници (53,1%) са имали траен отговор на тромбоцитите в рамото на ромиплостим, в сравнение с 1 участник (6,3%) в плацебо рамото: ≥ 1 до < 6 години 28,6% спрямо 25%; ≥ 6 до < 12 години 63,6% спрямо 0%; ≥ 12 до < 18 години 57,1% спрямо 0%.

Комбинираният епизод на кървене се определя като клинично значими събития на кървене или използване на спасително лекарство за предотвратяване на клинично значимо събитие на кървене през седмици 2 до 25 от периода на лечение. Клинично значимо събитие на кървене се определя като събитие на кървене от степен ≥ 2 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 3.0. Средният (SD) брой на комбинирани епизоди на кървене е 1,9 (4,2) за рамото на ромиплостим и 4,0 (6,9) за плацебо рамото, с медианен (Q1, Q3) брой на събития на кървене 0,0 (0, 2) за рамото на ромиплостим и 0,5 (0, 4,5) в плацебо рамото. В подгрупата участници с ИТП с продължителност > 12 месеца, средният (SD) брой на комбинирани епизоди на кървене е 2,1 (4,7) за групата на ромиплостим и 4,2 (7,5) за плацебо групата, с медианен (Q1, Q3) брой на събития на кървене 0,0 (0, 2) за рамото на ромиплостим и 0,0 (0, 4) в плацебо рамото. Тъй като статистическото тестване за честотата на употреба на спасителни лекарства не е значимо, не е направен статистически тест за броя на комбинирани епизоди на кървене като крайна точка.

В проучване S6, 22 участници са рандомизирани в съотношение 3:1 да получават ромиплостим ($n = 17$) или плацебо ($n = 5$). Дозите се повишават с увеличения $2 \mu\text{g/kg}$ на всеки 2 седмици и таргетният брой на тромбоцитите е $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Лечението с ромиплостим води до статистически значимо по-голяма честота на тромбоцитен отговор в сравнение с плацебо ($p = 0,0008$). От тези 22 участници, 17 участници са имали ИТП с продължителност > 12 месеца (14 участници са получавали ромиплостим, а 3 участници са получавали плацебо). Лечението с ромиплостим води до статистически значимо по-голяма честота на тромбоцитен отговор в сравнение с плацебо ($p = 0,0147$).

Педиатричните участници, които са завършили предишно проучване с ромиплостим (включително проучване S5) са допуснати да участват в проучване S7 (20090340), открито разширено проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на дългосрочното приложение на ромиплостим при тромбоцитопенични педиатрични участници с ИТП.

Общо 66 участници са включени в това проучване, включително 54 участници (82%), които са завършили проучване S5. От тях, 65 участници (98,5%) са получили поне 1 доза ромиплостим. Медианата (Q1, Q3) на продължителността на лечение е 135,0 седмици (95,0 седмици, 184,0 седмици). Медианата (Q1, Q3) на средната седмична доза е $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Медианата (Q1, Q3) на най-честата доза, получена от участниците по време на периода на лечение е $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$, $10,0 \mu\text{g/kg}$). От 66-мата пациенти, включени в проучването, 63 пациенти са имали ИТП с продължителност > 12 месеца. Всичките 63 участници са получили поне 1 доза ромиплостим. Медианата (Q1, Q3) на продължителността на лечение е 138,0 седмици (91,1 седмици, 186,0 седмици). Медианата (Q1, Q3) на средната седмична доза е $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Медианата (Q1, Q3) на най-честата доза, получена от участниците по време на периода на лечение е $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$, $10,0 \mu\text{g/kg}$).

В хода на проучването, общата честота на тромбоцитен отговор при участниците (1 или повече стойности на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ при липса на спасително лечение) е 93,8% ($n = 61$) и е сходна при отделните възрастови групи. При всички участници, медианният (Q1, Q3) брой месеци с тромбоцитен отговор е 30,0 месеца (13,0 месеца, 43,0 месеца), а медианното (Q1, Q3) време в проучването е 34,0 месеца (24,0 месеца, 46,0 месеца). При всички участници, медианният (Q1, Q3) процент месеци с тромбоцитен отговор е 93,33% (67,57%, 100,00%) и е сходен при отделните възрастови групи.

При подгрупата участници с ИТП с продължителност > 12 месеца, общата честота на тромбоцитен отговор при участниците е 93,7% ($n = 59$) и е сходна при отделните възрастови групи. При всички участници, медианният (Q1, Q3) брой месеци с тромбоцитен отговор е 30,0 месеца (13,0 месеца, 43,0 месеца), а медианното (Q1, Q3) време в проучването е 35,0 месеца (23,0 месеца, 47,0 месеца). При всички участници, медианният (Q1, Q3) процент месеци с тромбоцитен отговор е 93,33% (67,57%, 100,00%) и е сходен при отделните възрастови групи.

Общо 31 участници (47,7%) са използвали съпътстващо лечение за ИТП по време на проучването, включително 23 участници (35,4%), които са използвали спасително лечение и 5 участници (7,7%), които са използвали съпътстващо лечение за ИТП на изходно ниво. Честотата на употреба на съпътстващо лечение за ИТП при участниците показва тенденция към намаляване в хода на проучването: от 30,8% (седмици 1 до 12) до $< 20,0\%$ (седмици 13 до 240), и след това 0% от седмица 240 до края на проучването.

При подгрупата пациенти с ИТП с продължителност > 12 месеца, 29 участници (46,0%) са използвали съпътстващо лечение за ИТП по време на проучването, включително 21 участници (33,3%), които са използвали спасително лечение и 5 участници (7,9%), които са използвали съпътстващо лечение за ИТП на изходно ниво. Честотата на употреба на съпътстващо лечение за ИТП при участниците показва тенденция към намаляване в хода на проучването: от 31,7%

(седмици 1 до 12) до < 20,0% (седмици 13 до 240), и след това 0% от седмица 240 до края на проучването.

Честотата на употреба на спасително лечение сред участниците показва тенденция към намаляване в хода на проучването: от 24,6% (седмици 1 до 12) до < 13,0% (седмици 13 до 216), след това 0% след седмица 216 до края на проучването. Подобно намаляване на честотата на спасително лечение в хода на проучването при участниците е наблюдавано при подгрупа участници с ИТП с продължителност > 12 месеца: от 25,4% (седмици 1 до 12) до ≤ 13,1% (седмици 13 до 216), след това 0% след седмица 216 до края на проучването.

Проучване S8 (20101221) е фаза 3, открито, дългосрочно, многоцентрово проучване с едно рамо, проведено при 203 педиатрични пациенти с диагноза за ИТП за поне 6 месеца и които са получили поне 1 предходна терапия за ИТП (с изключение на ромиплостим), или не са били подходящи за други терапии за ИТП. Ромиплостим е прилаган седмично чрез подкожни инжекции, като се започне с доза от 1 µg/kg със седмични увеличения на дозата до максимална доза 10 µg/kg до достигане на таргетен брой на тромбоцитите между $50 \times 10^9/l$ и $200 \times 10^9/l$. Медианата на възрастта на пациентите е 10 години (граница 1 до 17 години), а медианата на продължителността на лечението е 155,9 (граница 8,0 до 163,0) седмици.

Средният (SD) процент и медианата на процента на времето с тромбоцитен отговор (брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$) в рамките на първите 6 месеца от започване на ромиплостим без употреба на спасително лекарство за последните 4 седмици е съответно 50,57% (37,01) и 50,0%. Общо шестдесет (29,6%) участници получават спасителни лекарства. Спасителни лекарства (т.е. кортикостероиди, вливания на тромбоцити, i.v.Ig, азатиоприн, анти-D имуноглобулин и даназол) са разрешени.

Проучване S8 също оценява костния мозък за образуване на ретикулин и колаген, както и за аномалии при педиатрични пациенти с ИТП, получаващи лечение с ромиплостим. Модифицираната скала за стадиране на Bauermeister е използвана за оценка на ретикулин и колаген, докато цитогенетика и флуоресценция при хибридизация *in situ* (FISH) са използвани за доказване на аномалии в костния мозък. Въз основа на кохортното разпределение при включването в проучването пациентите са оценени за ретикулин и колаген в костния мозък на година 1 (кохорта 1) или година 2 (кохорта 2) в сравнение с изходния костен мозък в началото на проучването. От общо 79 пациенти, включени в 2-те кохорти, 27 от 30 (90%) пациенти в кохорта 1 и 36 от 49 (73,5%) пациенти в кохорта 2 са имали оценяеми в проучването биопсии на костния мозък. Съобщава се за повишено образуване на ретикулинови фибри при 18,5% (5 от 27) от пациентите в кохорта 1 и 47,2% (17 от 36) от пациентите в кохорта 2. Няма пациенти в двете кохорти, които са развили колагенна фиброза или аномалии в костния мозък, което не е в съответствие с подлежащата диагноза на ИТП.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ромиплостим включва таргетно медирана диспозиция, която вероятно се медира от ТПО рецепторите върху тромбоцитите и другите клетки от тромбопоетичния ред, каквито са мегакариоцитите.

Абсорбция

След подкожно приложение на 3 до 15 µg/kg ромиплостим, максималните серумни нива на ромиплостим при пациенти с ИТП са били получени след 7-50 часа (медиана 14 часа). Серумните концентрации варират при пациентите и не корелират с приложената доза. Серумните нива на ромиплостим се явяват обратно пропорционално свързани с броя на тромбоцитите.

Разпределение

След интравенозно приложение на ромиплостим на здрави доброволци, обемът на разпределение на ромиплостим намалява нелинейно от 122, 78,8, до 48,2 ml/kg за интравенозни дози от съответно 0,3, 1,0 и 10 µg/kg. Това нелинейно намаление на обема на разпределение съответства на таргетно медираното (мегакариоцити и тромбоцити) свързване на ромиплостим, което може да бъде наситено при прилагане на по-високи дози.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на ромиплостим при пациенти с ИТП варира от 1 до 34 дни (медиана 3,5 дни).

Елиминирането на серумния ромиплостим е отчасти зависимо от ТПО рецепторите върху тромбоцитите. Като резултат за дадена доза пациентите с висок брой на тромбоцитите се асоциират с ниска серумна концентрация и *обратно*. При друго ИТП клинично изпитване, не е наблюдавано кумулиране при серумни концентрации след 6 седмични дози ромиплостим (3 µg/kg).

Специални популации

Фармакокинетиката на ромиплостим при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане не е изследвана. Фармакокинетиката на ромиплостим изглежда не се повлиява в клинично значима степен от възраст, тегло и пол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания с многократно прилагане на ромиплостим са били проведени при плъхове за 4 седмици и при маймуни до 6 месеца. Общо взето, наблюдаваните ефекти по време на тези проучвания са били свързани с тромбопоетичната активност на ромиплостим и са били сходни, независимо от продължителността на проучването. Реакциите на мястото на инжектиране също са били свързани с прилагането на ромиплостим. При всички изпитани дозови нива в костния мозък на плъхове е наблюдавана миелофиброза. При тези проучвания не се наблюдава миелофиброза при животни след 4-седмичен възстановителен период след лечението, което показва обратимост.

При едномесечни токсикологични проучвания върху плъхове и маймуни е наблюдавано леко понижение на броя на червените кръвни клетки, хематокрита и хемоглобина. Наблюдаван е и стимулиращ ефект върху продукцията на левкоцити, като броят на неутрофилите, лимфоцитите, моноцитите и еозинофилите в периферната кръв е бил леко увеличен. При по-продължителното проучване върху маймуни за хронична токсичност не е наблюдаван ефект върху еритроцитния и левкоцитния ред, когато ромиплостим е бил прилаган в продължение на 6 месеца, при което прилагането на ромиплостим е било намалено от три пъти седмично до еднократно седмично. В допълнение, при основните Фаза 3 изпитвания, ромиплостим не повлиява клетките от червения и белия кръвен ред, подобно на това при участниците, лекувани с плацебо.

Фармакодинамичните ефекти на ромиплостим при плъхове често намаляват при продължително прилагане, поради образуването на неутрализиращи антитела. Токсикокинетичните проучвания не са показали взаимодействие между антителата и измерените концентрации. Въпреки че при проучванията при животни са били изпитани високи дози, границите на безопасност не могат да бъдат достоверно оценени, поради разлики между лабораторните видове и хората по отношение на чувствителността към фармакодинамичния ефект на ромиплостим и ефекта на неутрализиращите антитела.

Карциногенеза

Карциногенният потенциал на ромиплостим не е оценяван. Поради това, рискът от потенциална карциногенност на ромиплостим при хора остава неизвестен.

Репродуктивна токсикология

При всички проучвания са били образувани неутрализиращи антитела, които могат да инхибират ефекта на ромиплостим. При проучвания на ембриофеталното развитие при мишки и плъхове намаление на теглото на майките е било установено само при мишки. При мишки има данни за увеличена постимплантационна загуба. При проучвания върху пре- и постнаталното развитие при плъхове е установено увеличена продължителност на бременността и слабо повишение в честотата на перинаталната смъртност при малките. Известно е, че ромиплостим преминава плацентарната бариера при плъхове и може да премине от майката в развиващия се фетус и да стимулира продукцията на фетални тромбоцити. Не са наблюдавани ефекти на ромиплостим по отношение на фертилитета на плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Захароза
L-хистидин
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Полисорбат 20

Разтворител:
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

След реконституиране: Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 25°C и за 24 часа при 2°C – 8°C, при съхранение на защитено от светлина място и в оригиналния флакон.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. В случай, че не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 25°C или 24 часа в хладилник (2°C – 8°C), на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да бъде изваден от хладилника за период от 30 дни при стайна температура (до 25°C), когато се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах:

Еднодозов флакон от 5 ml (безцветно стъкло тип 1) със запушалка (хлоробутилова гума), обкатка (алуминий) и отчупващо се капаче (полипропилен).

Разтворител:

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор: Предварително напълнена спринцовка (безцветно стъкло тип 1 с бутало от бромобутилова гума), съдържаща 0,72 ml вода за инжекции за реконституиране.

Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор: Предварително напълнена спринцовка (безцветно стъкло тип 1 с бутало от бромобутилова гума), съдържаща 1,2 ml вода за инжекции за реконституиране.

Вид опаковка:

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор:

Nplate се доставя като 1 опаковка или като групова опаковка, включваща 4 опаковки. Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон с 250 микрограма ромиплостим
- 1 предварително напълнена спринцовка с 0,72 ml вода за инжекции, за реконституиране
- 1 бутало на предварително напълнената спринцовка
- 1 стерилен адаптор за флакон
- 1 стерилна спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник
- 1 стерилна обезопасена игла
- 4 тампона със спирт

Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор:

Nplate се доставя като 1 опаковка или като групова опаковка, включваща 4 опаковки. Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон с 500 микрограма ромиплостим
- 1 предварително напълнена спринцовка с 1,2 ml вода за инжекции, за реконституиране
- 1 бутало на предварително напълнената спринцовка
- 1 стерилен адаптор за флакон
- 1 стерилна спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник
- 1 стерилна обезопасена игла
- 4 тампона със спирт

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Nplate е стерилен лекарствен продукт, но не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба. Nplate трябва да се реконституира в съответствие с добрата асептична практика.

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор трябва да се реконституира с 0,72 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 0,5 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 250 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

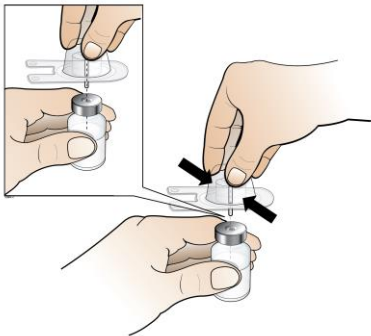
Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

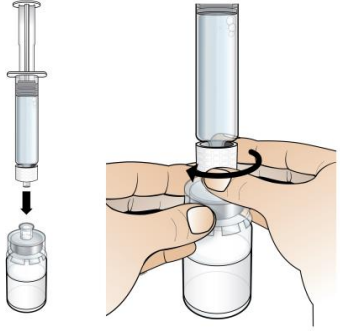
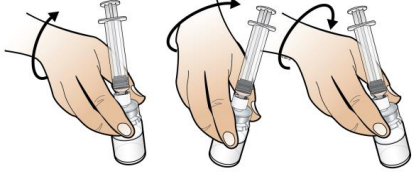
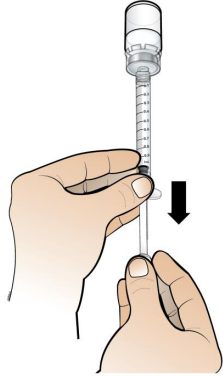
Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор трябва да се реконституира с 1,2 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 1 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 500 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

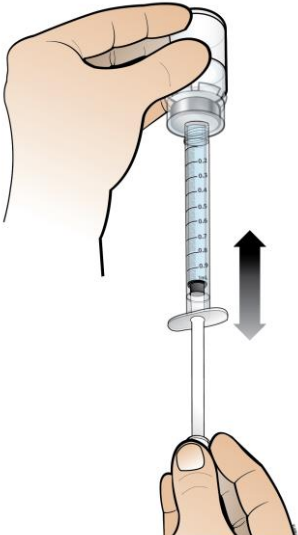
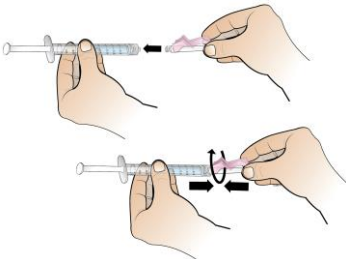
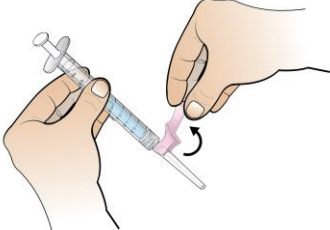
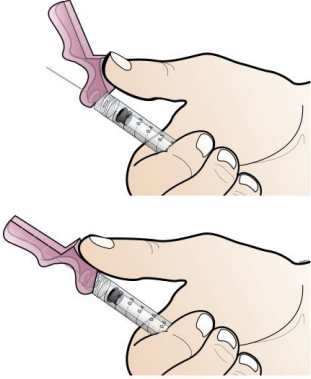
Съдържание на флакона:

Nplate флакон за еднократна употреба	Общо съдържание на ромиплостим във флакона		Обем стерилна вода за инжекции		Продукт за доставяне и обем	Крайна концентрация
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg в 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg в 1,00 ml	500 µg/ml

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. В случай, че не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при 25°C или 24 часа в хладилник (2°C – 8°C), на защитено от светлина място.

1. Отстранете пластмасовото капаче от флакона с Nplate прах и почистете гумената запушалка като използвате предоставения тампон със спирт.	
2. Прикрепете адаптора за флакона към флакона с Nplate чрез отлепване на хартиеното покритие от адаптора, като го държите в опаковката му . Като придържате флакона върху твърда повърхност , избутайте адаптора надолу до средата на флакона, докато застане стабилно на подходящото място. Забележка: За да избегнете замърсяване на продукта, не докосвайте шипа на адаптора за флакона или Луер-лок накрайника.	
3. Отстранете и изхвърлете опаковката на адаптора за флакона.	
4. Прикрепете оста на буталото към предварително напълнената спринцовка с вода за инжекции като завъртите оста по посока на часовниковата стрелка върху буталото на спринцовката, докато почувствате слабо съпротивление.	
5. Като държите предварително напълнената спринцовка с вода за инжекции с едната ръка, прегънете върха на бялото пластмасово капаче надолу с другата ръка. Това ще скъса пломбата на бялото пластмасово капаче. След като пломбата е скъсана, издърпайте капачето, за да отделите сивото гумено капаче от прозрачния пластмасов връх на спринцовката.	

6. Като придържате флакона върху твърда повърхност, прикрепете предварително напълнената спринцовка с вода за инжекции към адаптора за флакона: хванете от страни адаптора с едната ръка и завъртете върха на спринцовката по посока на часовниковата стрелка върху адаптора с другата ръка, докато почувствате слабо съпротивление.	
7. <u>Много бавно и внимателно изпразнете цялото количество вода</u> във флакона с праха. Водата трябва да се стича бавно върху праха. ВНИМАТЕЛНО завъртете флакона, докато цялото количество от праха се реконституира и течността във флакона стане бистра и безцветна. <u>Не разклащайте флакона.</u> Забележка: От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след реконституирането му. Ако реконституираният продукт не се използва веднага, спринцовката не трябва да се маха от адаптора за флакона, за да се поддържа микробиологична чистота.	 Забележка: Пълното реконституиране на праха може да отнеме до 2 минути.
Преди да продължите: Проверете визуално приготвения разтвор за наличие на частици и/или промяна в цвета. Готовият разтвор трябва да бъде бистър и безцветен и не трябва да се прилага, ако се наблюдават частици и/или промяна на цвета. Уверете се, че прахът е напълно реконституиран, преди да отстраните спринцовката.	
8. Отстранете празната предварително напълнена спринцовка от адаптора за флакона.	
9. Извадете спринцовката от 1 ml за поставяне на инжекции от опаковката. Прикрепете спринцовката от 1 ml към адаптора за флакона с <u>приготвения разтвор</u> като завъртите върха на спринцовката върху адаптора на флакона, докато почувствате слабо съпротивление.	
10. Обърнете надолу сглобените спринцовка и флакон, така че флаконът с реконституирания продукт да бъде над спринцовката. Изтеглете цялото количество от реконституирания лекарствен продукт в спринцовката за поставяне на инжекции. Уверете се, че буталото остава в спринцовката.	

11. Осигурете точното количество разтвор за дозата на пациента в спринцовката за поставяне на инжекции като инжектирате излишъка от разтвора обратно във флакона. Забележка: Отстранете всички въздушни мехурчета от спринцовката, за да осигурите точното количество разтвор в спринцовката.	
12. Отвъртете спринцовката за поставяне на инжекции от адаптора за флакона. Прикрепете обезопасената игла към пълната спринцовка за поставяне на инжекции като завъртите иглата по посока на часовниковата стрелка във върха на Луер-лок накрайника на спринцовката.	
13. Подгответе мястото на инжектиране с помощта на нов тампон със спирт. Изтеглете розовия предпазител в посока към спринцовката и в обратна посока на иглата. Отстранете прозрачното капаче от подготвената игла като държите спринцовката с една ръка и внимателно издърпате капачето в права посока с другата ръка.	
14. Поставете подкожна инжекция като спазвате местните протоколи и добра асептична техника.	
15. След инжектирането, активирайте розовия предпазител като го избутате напред, използвайки същата ръка, докато чуete и/или почувствате, че щраква/се затваря.	
16. Незабавно изхвърлете спринцовката и иглата в контейнер за остри отпадъци.	

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/005
EU/1/08/497/006
EU/1/08/497/007
EU/1/08/497/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 4 февруари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

ПРУ трябва да съгласува подробностите на следните обучителни средства с националните компетентни органи и трябва да изпълни тази програма в национален мащаб.

Калкулатор за дозата

- Лекарите, които ще предписват ромиплостим, трябва да бъдат снабдени с калкулатор за дозата за улесняване на изчисляването на точната доза и като указание за правилните процедури за разтваряне, разреждане (ако е необходимо) и приложение.

Пакет за обучение за домашно приложение (ОДП)

- Лекарите, които проявяват интерес за започване на самостоятелно приложение за конкретни пациенти, трябва да бъдат снабдени с пакет за ОДП за тези пациенти. Пакетът за ОДП включва материали за медицинските специалисти за това как да подберат и да обучат пациентите за самостоятелно приложение на ромиплостим, и за пациентите, с цел да им се помогне в процеса на подготовка и самостоятелно приложение на правилната доза ромиплостим.
- Тъй като самостоятелното приложение на Nplate не се допуска при педиатрични пациенти, пакетът за ОДП е предназначен за употреба при възрастни пациенти, а не при педиатрични пациенти.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор
ромиплостим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 125 микрограма ромиплостим. След разтваряне обемът от 0,25 ml разтвор, който се доставя, съдържа 125 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
1 флакон
4 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 125 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nplate 125 µg прах за инжекция
ромиплостим
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

125 µg

6. ДРУГО

Amgen Europe B.V.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор
ромипlostим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 250 микрограма ромипlostим. След разтваряне обемът от 0,5 ml разтвор, който се доставя, съдържа 250 микрограма ромипlostим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
1 флакон
4 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 250 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nplate 250 µg прах за инжекция
ромиплостим
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 µg

6. ДРУГО

Amgen Europe B.V.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор
ромипlostим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 500 микрограма ромипlostим. След разтваряне обемът от 1 ml разтвор, който се доставя, съдържа 500 микрограма ромипlostим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
1 флакон
4 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 500 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Nplate 500 µg прах за инжекция
ромиплостим
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 µg

6. ДРУГО

Amgen Europe B.V.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА
ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР БЕЗ BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ромиплостим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 250 микрограма ромиплостим. След разтваряне обемът за доставяне от 0,5 ml разтвор съдържа 250 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съставна част на групово опаковка, да не се продава поотделно.
1 опаковка съдържа:
1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,72 ml разтворител
1 ос за буталото на предварително напълнената спринцовка
1 стерилен адаптор за флакон
1 стерилна спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник
1 стерилна обезопасена игла
4 тампона със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/006 – 1 опаковка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 250 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ОПАКОВКА ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИОНЕН
РАЗТВОР С BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ромиплостим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 250 микрограма ромиплостим. След разтваряне обемът за доставяне от 0,5 ml разтвор, съдържа 250 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 опаковка съдържа:

Групова опаковка: включва 4 опаковки

Всяка опаковка съдържа:

1 флакон с прах за инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,72 ml разтворител

1 ос за буталото на предварително напълнената спринцовка

1 стерилен адаптор за флакон

1 стерилна спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник

1 стерилна обезопасена игла

4 тампона със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/005 – 1 опаковка
EU/1/08/497/006 – 4 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 250 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Nplate
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,72 ml

6. ДРУГО

За комплект 250 µg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА
ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР БЕЗ BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ромиплостим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 500 микрограма ромиплостим. След разтваряне обемът за доставяне от 1 ml разтвор съдържа 500 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съставна част на груповата опаковка, да не се продава поотделно.
1 опаковка съдържа:
1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1,2 ml разтворител
1 ос за буталото на предварително напълнената спринцовка
1 стерилен адаптор за флакон
1 стерилна спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник
1 стерилна обезопасена игла
4 тампона със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/008 – 1 опаковка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 500 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ОПАКОВКА ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИОНЕН
РАЗТВОР С BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ромиплостим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон, съдържащ 500 микрограма ромиплостим. След разтваряне обемът за доставяне от 1 ml разтвор съдържа 500 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на pH) и полисорбат 20
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 опаковка съдържа:

Групова опаковка: включва 4 опаковки

Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон с прах за инжекционен разтвор
- 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1,2 ml разтворител
- 1 ос за буталото на предварително напълнената спринцовка
- 1 стерилен адаптор за флакон
- 1 стерилна спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник
- 1 стерилна обезопасена игла
- 4 тампона със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 25°C или в хладилник (2°C – 8°C), ако е в оригиналния флакон и на защитено от светлина място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/497/007 – 1 опаковка
EU/1/08/497/008 – 4 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Nplate 500 микрограма

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Nplate
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 ml

6. ДРУГО

За комплект 500 µg

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор
Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор
Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор
Ромиплостим (Romiplostim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nplate и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nplate
3. Как да използвате Nplate
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nplate
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nplate и за какво се използва

Активното вещество на Nplate е ромиплостим, който е белтък, използван за лечение на нисък брой на тромбоцитите при пациенти с имунна първична тромбоцитопения (наречена ИТП). ИТП е заболяване, при което имунната система на Вашия организъм разрушава собствените си тромбоцити. Тромбоцитите са клетки в кръвта Ви, които спомагат за зарастване на рани и образуват кръвни съсиреци. Много ниският брой на тромбоцитите може да предизвика насинявания и сериозно кървене.

Nplate се използва за лечение на възрастни пациенти с ИТП, на които слезката е била или не е била отстранена и които са били лекувани преди това с кортикостероиди или имуноглобулини, и тези лечения не са действали. Nplate се използва за лечение на деца на възраст 1 година и по-големи с хронична ИТП, на които слезката е била или не е била отстранена и които са били лекувани преди това с кортикостероиди или имуноглобулини, но тези лечения не са действали.

Nplate действа чрез стимулиране на костния мозък (част от костта, която създава кръвните клетки) да произвежда повече тромбоцити. Това ще спомогне за предотвратяване на насинявания и кървене, свързани с ИТП.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nplate

Не използвайте Nplate:

- ако сте алергични към ромиплостим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към други лекарства, които са произведени чрез ДНК технология с използване на микроорганизма *Escherichia coli* (*E. coli*).

Предупреждения и предпазни мерки

- Ако спрете да приемате Nplate, има вероятност ниският брой тромбоцити (тромбоцитопения) да се появи отново. Ако спрете да приемате Nplate, броят на тромбоцитите Ви ще трябва да се проследява и Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящи предпазни мерки.
- Ако сте изложени на риск от образуване на кръвни съсиреци или ако образуването на кръвни съсиреци е често срещано във Вашия род. Рискът от образуване на съсиреци може да се увеличи ако Вие:
 - имате чернодробни проблеми;
 - сте в старческа възраст (≥ 65 години);
 - сте на легло;
 - имате онкологично заболяване;
 - приемате противозачатъчни таблетки или хормонозаместителна терапия;
 - напоследък сте претърпели операция или травма;
 - сте с наднормено тегло;
 - сте пушач.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Nplate.

Ако имате много висок брой тромбоцити, това може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци. Лекарят Ви ще коригира Вашата доза Nplate, за да е сигурно, че броят на тромбоцитите Ви няма да стане твърде висок.

Промени в костния мозък (увеличен ретикулин и възможна костно-мозъчна фиброза)

Продължителната употреба на Nplate може да причини промени във Вашия костен мозък. Тези промени може да доведат до изменения в кръвните клетки или до това Вашият организъм да произвежда по-малко кръвни клетки. Леката форма на тези костно-мозъчни промени се нарича „увеличен ретикулин” и е наблюдавана при клинични изпитвания с Nplate. Не е известно дали това може да прогресира до по-тежка форма, наречена „фиброза”. Признаците на костно-мозъчни промени може да се проявят като отклонения в кръвните показатели. Вашият лекар ще реши дали отклонението в кръвните показатели означава, че ще трябва да направите изследвания на костния мозък или ще трябва да спрете приемането на Nplate.

Влошаване при рак на кръвта

Вашият лекар може да реши да Ви направи костно-мозъчна биопсия, ако реши че е необходимо, за да е сигурно че имате ИТП, а не друго състояние като миелодиспластичен синдром (МДС). Ако имате МДС и получавате Nplate, може да имате повишаване на броя на бластните клетки и Вашето МДС състояние може да се влоши до остра миелоидна левкемия, която е вид рак на кръвта.

Спиране на повлияването от лечението с ромиплостим

При спиране на повлияването или неуспех при поддържане на тромбоцитния отговор при лечение с ромиплостим, Вашият лекар ще проучи причините за това, включително дали имате увеличаване на костно-мозъчните фибри (ретикулин) или развивате антитела, които неутрализират активността на ромиплостим.

Деца и юноши

Nplate не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 1 година.

Други лекарства и Nplate

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Съществува повишен риск от кървене, ако приемате лекарства, които пречат на съсирването на кръвта (антикоагулантно или антиагрегантно лечение). Лекарят Ви ще обсъди това с Вас.

Ако приемате кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн, които може да получавате за лечение на ИТП, тяхната доза може да бъде намалена или употребата им преустановена, когато се приемат заедно с Nplate.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не се препоръчва употребата на Nplate, ако сте бременна, освен по указание на Вашия лекар.

Не е известно дали ромиплостим е наличен в кърмата. Не се препоръчва употребата на Nplate, ако кърмите. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с ромиплостим, като се вземат предвид ползата от кърменето за Вашето дете и ползата от лечението с ромиплостим за Вас.

Шофиране и работа с машини

Посъветвайте се с Вашия лекар преди шофиране или работа с машини, тъй като някои нежелани реакции (например временни пристъпи на замаяност) могат да повлияят Вашата способност да го правите безопасно.

3. Как да използвате Nplate

Възрастни и деца (от 1 до 17 години):

Nplate ще Ви се прилага под прякото наблюдение на Вашия лекар, който отблизо ще контролира количеството Nplate, което Ви се прилага.

Nplate се прилага веднъж седмично като инжекция под кожата (подкожно).

Вашата начална доза е 1 микрограм Nplate за килограм от телесното Ви тегло веднъж седмично. Вашият лекар ще Ви каже какво количество трябва да прилагате. Nplate трябва да се инжектира веднъж седмично, за да поддържа нивото на Вашите тромбоцити. Вашият лекар редовно ще Ви взема кръвни проби, за да оценява как се повлияват тромбоцитите и може да коригира дозата Ви, ако е необходимо.

Щом броят на тромбоцитите е под контрол, лекарят ще продължи редовно да проверява кръвта Ви. Вашата доза може да се коригира допълнително, за да се поддържа дългосрочен контрол на броя на тромбоцитите.

Деца (на възраст от 1 до 17 години): в допълнение към коригирането на Вашата доза според броя на тромбоцитите, Вашият лекар също редовно ще следи теглото Ви, за да коригира дозата Ви.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nplate

Вашият лекар ще осигури да получите точното количество Nplate. Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Nplate, може да не получите никакви физически симптоми, но броят на

тромбоцитите в кръвта Ви може да се увеличи до много високи нива и това може да повиши опасността от кръвни съсиреци. Затова, ако Вашият лекар подозира, че Ви е приложена повече от необходимата доза Nplate, се препоръчва да бъдете наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да Ви бъде приложено подходящо лечение.

Ако сте използвали по-малко от необходимата доза Nplate

Вашият лекар ще осигури да получите точното количество Nplate. Ако Ви е приложена по-малко от необходимата доза Nplate, може да не получите никакви физически симптоми, но броят на тромбоцитите в кръвта Ви може да се понижи и това може да повиши опасността от кръвене. Затова, ако Вашият лекар подозира, че Ви е приложена по-малко от необходимата доза Nplate, се препоръчва да бъдете наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да Ви бъде приложено подходящо лечение.

Ако сте пропуснали да използвате Nplate

Ако сте пропуснали една доза на Nplate, Вашият лекар ще обсъди с Вас кога да получите следващата доза.

Ако сте спрели употребата на Nplate

Ако сте спрели употребата на Nplate, има вероятност ниският брой на тромбоцитите Ви (тромбоцитопения) да се появи отново. Вашият лекар ще реши дали да спрете употребата на Nplate.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни нежелани реакции при възрастни с ИТП

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие;
- алергична реакция;
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- нарушение на костния мозък, включващо увеличено ниво на фибри в костния мозък (ретикулин);
- проблеми със съня (безсъние);
- замаяност;
- изтръпване или мравучкане на ръцете или краката (парестезии);
- мигрена;
- зачервяване на кожата (на лицето);
- кръвен съсирек в белодробната артерия (белодробна емболия);
- гадене;
- диария;
- коремна болка;
- лошо храносмилане (диспепсия);
- запек;
- сърбеж по кожата (пруритус);
- кървоизливи под кожата (екхимоза);
- насиняване (контузия);
- обрив;

- ставна болка (артралгия);
- мускулна болка или слабост (миалгия);
- болка в ръцете и краката Ви;
- мускулни спазми;
- болка в гърба;
- болка в костите;
- умора;
- реакция на мястото на инжектиране;
- подуване на ръцете и краката (периферен оток);
- симптоми на грип (грипоподобно заболяване);
- болка;
- слабост (астения);
- висока температура (пирексия);
- студени тръпки;
- контузия;
- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднения в преглъщането или дишането (ангиоедем);
- гастроентерит;
- сърцебиене;
- възпаление на синусите (синусит);
- възпаление на пътищата, по които въздухът преминава към белите дробове (bronхит);
- кръвен съсирек във вени (дълбока венозна тромбоза).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души (могат да се появят при изследвания на кръвта или урината)

- нисък брой на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) и нисък брой на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) след спиране на Nplate;
- по-висок от нормалния брой тромбоцити (тромбоцитоза);
- анемия.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- костномозъчна недостатъчност; нарушение на костния мозък, което причинява уплътняване и образуване на ръбцова (фиброзна) тъкан (миелофиброза); увеличена слезка (спленомегалия); кървене от влагалището (вагинален кръвоизлив), кървене от ректума (право черво) (ректален кръвоизлив); кървене от устата; кървене от мястото на инжекцията;
- сърдечен удар (миокарден инфаркт); ускорен сърдечен ритъм;
- замаяност или чувство за замаяване или световъртеж (вертиго);
- проблеми с очите, включващи: кървене в окото (кръвоизлив в конюнктивата); трудно фокусиране или замъглено зрение (нарушение на акомодацията, оток на папилата или нарушение на окото); слепота; сърбеж в окото (очен пруритус); повишено слъзоотделяне; или зрителни нарушения;
- проблеми с храносмилателната система включващи: повръщане; лош дъх; трудности при преглъщане (дисфагия); лошо храносмилане или киселини в стомаха (гастроезофагеална рефлуксна болест); кръв в изпражненията (хематохезия); стомашен дискомфорт; афти или мехурчета в устата (стоматит); промяна в цвета на зъбите;
- намаляване на телесното тегло; повишаване на телесното тегло; непоносимост към алкохол; загуба на апетит (анорексия или намален апетит); загуба на течности (дехидратация);
- общо неразположение; болка в гърдите; раздразнителност; подуване на лицето (оток на лицето); чувство на затопляне; повишена телесна температура; нервност;
- грип; локализирана инфекция; възпаление на носа и гърлото (назофарингит);
- проблеми с носа и гърлото включващи: кашлица; хрема (ринорея); сухота в гърлото; задух или затруднено дишане (диспнея); запушен нос; болки при дишане;

- болезненост и подуване на ставите, причинено от пикочна киселина (продукт от разграждане на храните) (подагра);
- стягане на мускулите; мускулна слабост; болка в рамото; мускулни потрепвания;
- проблеми с нервната система включващи неволни мускулни контракции (клонус); извращение на вкуса (дисгеузия); намалено вкусово усещане (хипогеузия); намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия); нарушение на нервите, което може да доведе до слабост, изтръпване или мравучкане на ръцете и краката (периферна невропатия); кръвен съсирек в трансверзалния синус (тромбоза на трансверзалния синус);
- депресия; необичайни сънища;
- косопад (алопеция); чувствителност към светлина (реакция на фоточувствителност); акне; алергична реакция на кожата при контакт с алерген (контактен дерматит); обрив и мехурчета по кожата (екзема); суха кожа; зачервяване на кожата (еритем); усилено лющене или белене на обрива (ексфолиативен обрив); необичаен растеж на косми; уплътняване и сърбеж на кожата, дължащо се на многократно разчесване (пруриго); кръвене под повърхността на кожата или синини под кожата (пурпура); обрив с възли по кожата (папулозен обрив); сърбящ кожен обрив (пруритичен обрив); генерализиран (по цялото тяло) сърбящ обрив (уртикария); възли по кожата (кожни нодули); необичайна миризма на кожата;
- проблеми с кръвообращението, включващи кръвни съсиреци във вена на черния дроб (тромбоза на порталната вена); понижено кръвно налягане (хипотония); повишено кръвно налягане; запушване на кръвоносен съд (периферна емболия) или; намален приток на кръв към ръцете, глезените или стъпалата (периферна исхемия); подуване и образуване на съсирек във вена, което може да бъде изключително чувствително при допир (флебит или повърхностен тромбофлебит); кръвен съсирек (тромбоза);
- рядко нарушение, характеризиращо се с периоди на пареща болка, зачервяване и затопляне в стъпалата и ръцете (еритромелалгия).

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души (могат да се появят при изследвания на кръвта или урината)

- рядък тип анемия, при която се намалява броя на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (апластична анемия);
- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза);
- прекомерна продукция на тромбоцити (тромбоцитемия); повишаване на броя на тромбоцитите; необичаен брой на клетките в кръвта, които предотвратяват кръвенето (необичаен брой на тромбоцитите);
- промяна в някои кръвни тестове (повишени нива на трансаминаза; повишени нива на лактат дехидрогеназа в кръвта);
- или злокачествено заболяване на белите кръвни клетки (мултиплен миелом);
- белтък в урината.

Възможни нежелани реакции при деца с ИТП

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- инфекция на горните дихателни пътища;
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка);
- сърбеж, хрема или запушен нос (ринит);
- кашлица;
- болка в горната част на корема;
- диария;
- обрив;
- висока температура (пирексия);
- посиняване (контузия)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- гастроентерит;
- възпалено гърло и дискомфорт при преглъщане (фарингит);

- възпаление на окото (конюнктивит);
- ушна инфекция;
- възпаление на синусите (синусит);
- подуване на крайниците/ръцете/краката;
- кървене под повърхността на кожата или синини под кожата (пурпура);
- сърбящ обрив (уртикария).

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- по-висок от нормалния брой тромбоцити (тромбоцитоза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nplate

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Това лекарство може да бъде извадено от хладилника за период от 30 дни при стайна температура (до 25°C), когато се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nplate

- Активно вещество: ромиплостим.

Всеки флакон Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор съдържа общо 230 микрограма ромиплостим. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 125 микрограма ромиплостим. След разтваряне, количеството от 0,25 ml разтвор, който се доставя, съдържа 125 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

Всеки флакон Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор съдържа общо 375 микрограма ромиплостим. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 250 микрограма ромиплостим. След разтваряне, количеството от 0,5 ml разтвор, който се доставя, съдържа 250 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

Всеки флакон Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор съдържа общо 625 микрограма ромиплостим. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури

доставянето на 500 микрограма ромиплостим. След разтваряне, количеството от 1 ml разтвор, който се доставя, съдържа 500 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

- Другите съставки са: манитол (Е421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на рН) и полисорбат 20.

Как изглежда Nplate и какво съдържа опаковката

Nplate е бял прах за инжекционен разтвор, доставян в еднодозов стъклен флакон.

Картонена кутия, съдържаща 1 или 4 флакона със 125 микрограма (бежова капачка), 250 микрограма (червена капачка) или с 500 микрограма ромиплостим (синя капачка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Разтваряне:

Nplate е стерилен продукт, но не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба. Nplate трябва да се разтваря в съответствие с добрата асептична практика.

- **Nplate 125 микрограма прах за инжекционен разтвор** трябва да се разтвори с 0.44 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 0.25 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 125 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

или

- **Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор** трябва да се разтвори с 0,72 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 0,5 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 250 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

или

- **Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор** трябва да се разтвори с 1,2 ml стерилна вода за инжекции, като се получава 1 ml обем за доставяне. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 500 µg ромиплостим (вж. таблицата за съдържание на флакона по-долу).

Съдържание на флакона:

Nplate флакон за еднократна употреба	Общо съдържание на ромиплостим във флакона		Обем стерилна вода за инжекции		Продукт за доставяне и обем	Крайна концентрация
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg в 0,25 ml	500 µg /ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg в 0,50 ml	500 µg /ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg в 1,00 ml	500 µg/ml

За разтваряне на лекарствения продукт трябва да се използва само стерилна вода за инжекции. Разтвори на натриев хлорид или бактериостатична вода не трябва да се използват за разтваряне на лекарството.

Във флакона трябва да се инжектира вода за инжекции. Съдържанието на флакона може внимателно да се завърта и обръща по време на разтварянето. **Флаконът не трябва да се разклаща или да се размесва енергично.** Обикновено разтварянето на Nplate отнема по-малко от 2 минути. Преди приложение, проверете визуално разтвора за наличие на частици и промяна в цвета. Приготвеният разтвор трябва да бъде бистър и безцветен и не трябва да се прилага, ако се наблюдават частици и/или промяна в цвета.

От микробиологична гледна точка лекарството трябва да се използва веднага. В случай, че не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при 25°C или 24 часа в хладилник (2°C – 8°C), на защитено от светлина място.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разреждане (необходимо е, когато изчислената индивидуална доза за пациента е по-малка от 23 µg)

Първоначалното разтваряне на ромиплостим с определените обеми стерилна вода за инжекции води до концентрация 500 µg/ml при всички размери на флакона. Ако изчислената индивидуална доза за пациента е по-малка от 23 µg, е необходима допълнителна стъпка за разреждане до 125 µg/ml със **стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти**, за да се гарантира точен обем (вж. таблицата по-долу).

Указания за разреждане:

Nplate флакон за еднократна употреба	Добавете този обем стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти към разтворения флакон	Концентрация след разреждане
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

За разреждане трябва да се използва само стерилен 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид без консерванти. Декстроза (5%) във вода или стерилна вода за инжекции не трябва да се използват за разреждане. Други разредители не са били изпитвани.

От микробиологична гледна точка разреденият лекарствен продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 4 часа при 25°C в спринцовки за еднократна употреба, или 4 часа в хладилник (2°C – 8°C) в оригиналните флакони, защитени от светлина.

Листовка: информация за потребителя

Nplate 250 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор **Nplate 500 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор** Ромиплостим (Romiplostim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nplate и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nplate
3. Как да използвате Nplate
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nplate
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за приготвяне и поставяне на инжекция с Nplate

1. Какво представлява Nplate и за какво се използва

Активното вещество на Nplate е ромиплостим, който е белтък, използван за лечение на нисък брой на тромбоцитите при пациенти с имунна първична тромбоцитопения (наречена ИТП). ИТП е заболяване, при което имунната система на Вашия организъм разрушава собствените си тромбоцити. Тромбоцитите са клетки в кръвта Ви, които спомагат за зарастване на рани и образуват кръвни съсиреци. Много ниският брой на тромбоцитите може да предизвика насинявания и сериозно кървене.

Nplate се използва за лечение на възрастни пациенти (на възраст 18 и повече години) с ИТП, на които слезката е била или не е била отстранена и които са били лекувани преди това с кортикостероиди или имуноглобулини, но тези лечения не са действали.

Nplate действа чрез стимулиране на костния мозък (част от костта, която създава кръвните клетки) да произвежда повече тромбоцити. Това ще спомогне за предотвратяване на насинявания и кървене, свързани с ИТП.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nplate

Не използвайте Nplate:

- ако сте алергични към ромиплостим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към други лекарства, които са произведени чрез ДНК технология с използване на микроорганизма *Escherichia coli* (*E. coli*).

Предупреждения и предпазни мерки

- Ако спрете да приемате Nplate, има вероятност ниският брой тромбоцити (тромбоцитопения) да се появи отново. Ако спрете да приемате Nplate, броят на тромбоцитите Ви ще трябва да се проследява и Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящи предпазни мерки.
- Ако сте изложени на риск от образуване на кръвни съсиреци или ако образуването на кръвни съсиреци е често срещано във Вашия род. Рискът от образуване на съсиреци може да се увеличи ако Вие:
 - имате чернодробни проблеми;
 - сте в старческа възраст (≥ 65 години);
 - сте на легло;
 - имате онкологично заболяване;
 - приемате противозачатъчни таблетки или хормонозаместителна терапия;
 - напоследък сте претърпели операция или травма;
 - сте с наднормено тегло;
 - сте пушач.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Nplate.

Ако имате много висок брой тромбоцити, това може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци. Лекарят Ви ще коригира Вашата доза Nplate, за да е сигурно, че броят на тромбоцитите Ви няма да стане твърде висок.

Промени в костния мозък (увеличен ретикулин и възможна костно-мозъчна фиброза)

Продължителната употреба на Nplate може да причини промени във Вашия костен мозък. Тези промени може да доведат до изменения в кръвните клетки или до това Вашият организъм да произвежда по-малко кръвни клетки. Леката форма на тези костно-мозъчни промени се нарича „увеличен ретикулин” и е наблюдавана при клинични изпитвания с Nplate. Не е известно дали това може да прогресира до по-тежка форма, наречена „фиброза”. Признаците на костно-мозъчни промени може да се проявят като отклонения в кръвните показатели. Вашият лекар ще реши дали отклонението в кръвните показатели означава, че ще трябва да направите изследвания на костния мозък или ще трябва да спрете приемането на Nplate.

Влошаване при рак на кръвта

Вашият лекар може да реши да Ви направи костно-мозъчна биопсия, ако реши че е необходимо, за да е сигурно че имате ИТП, а не друго състояние като миелодиспластичен синдром (МДС). Ако имате МДС и получавате Nplate, може да имате повишаване на броя на бластните клетки и Вашето МДС състояние може да се влоши до остра миелоидна левкемия, която е вид рак на кръвта.

Спиране на повлияването от лечението с ромиплостим

При спиране на повлияването или неуспех при поддържане на тромбоцитния отговор при лечение с ромиплостим, Вашият лекар ще проучи причините за това, включително дали имате увеличаване на костно-мозъчните фибри (ретикулин) или развивате антитела, които неутрализират активността на ромиплостим.

Деца и юноши

Nplate не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години.

Други лекарства и Nplate

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Съществува повишен риск от кървене, ако приемате лекарства, които пречат на съсирването на кръвта (антикоагулантно или антиагрегантно лечение). Лекарят Ви ще обсъди това с Вас.

Ако приемате кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн, които може да получавате за лечение на ИТП, тяхната доза може да бъде намалена или употребата им преустановена, когато се приемат заедно с Nplate.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не се препоръчва употребата на Nplate, ако сте бременна, освен по указание на Вашия лекар.

Не е известно дали ромиплостим е наличен в кърмата. Не се препоръчва употребата на Nplate, ако кърмите. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с ромиплостим, като се вземат предвид ползата от кърменето за Вашето дете и ползата от лечението с ромиплостим за Вас.

Шофиране и работа с машини

Посъветвайте се с Вашия лекар преди шофиране или работа с машини, тъй като някои нежелани реакции (например временни пристъпи на замаяност) могат да повлияят Вашата способност да го правите безопасно.

3. Как да използвате Nplate

Nplate ще Ви се прилага под прякото наблюдение на Вашия лекар, който отблизо ще контролира количеството Nplate, което Ви се прилага.

Nplate се прилага веднъж седмично като инжекция под кожата (подкожно).

Вашата начална доза е 1 микрограм Nplate за килограм от телесното Ви тегло веднъж седмично. Вашият лекар ще Ви каже какво количество трябва да прилагате. Nplate трябва да се инжектира веднъж седмично, за да поддържа нивото на Вашите тромбоцити. Вашият лекар редовно ще Ви взема кръвни проби, за да оценява как се повлияват тромбоцитите и може да коригира дозата Ви, ако е необходимо.

Щом броят на тромбоцитите е под контрол, лекарят ще продължи редовно да проверява кръвта Ви. Вашата доза може да се коригира допълнително, за да се поддържа дългосрочен контрол на броя на тромбоцитите.

Винаги използвайте Nplate точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как да използвате Nplate, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Инструкции за приготвяне и поставяне на инжекция с Nplate

След подходящо обучение, Вашият лекар може да Ви позволи да си поставяте сами инжекциите с Nplate. Моля, прочетете инструкциите в края на тази листовка за това как да инжектирате Nplate, както сте обсъдили с Вашия лекар. Ако Вашият лекар Ви е позволил да си поставяте сами инжекциите, трябва да посещавате Вашия лекар всеки месец, за да може лекарят да определи дали Nplate действа при Вас, или ако трябва да се обмисли друго лечение.

След първия месец от самостоятелното поставяне на инжекциите с Nplate, Вие ще трябва да покажете, че все още можете да приготвите и да си поставяте инжекцията с Nplate правилно.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Nplate

Вашият лекар ще осигури да получите точното количество Nplate. Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Nplate, може да не получите никакви физически симптоми, но броят на тромбоцитите в кръвта Ви може да се увеличи до много високи нива и това може да повиши опасността от кръвни съсиреци. Затова, ако Вашият лекар подозира, че Ви е приложена повече от необходимата доза Nplate, се препоръчва да бъдете наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да Ви бъде приложено подходящо лечение.

Ако Вашият лекар Ви е позволил да си поставяте сами инжекциите и сте използвали повече от необходимата доза Nplate, трябва да го информирате незабавно.

Ако сте използвали по-малко от необходимата доза Nplate

Вашият лекар ще осигури да получите точното количество Nplate. Ако Ви е приложена по-малко от необходимата доза Nplate, може да не получите никакви физически симптоми, но броят на тромбоцитите в кръвта Ви може да се понижи и това може да повиши опасността от кървене. Затова, ако Вашият лекар подозира, че Ви е приложена по-малко от необходимата доза Nplate, се препоръчва да бъдете наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да Ви бъде приложено подходящо лечение.

Ако Вашият лекар Ви е позволил да си поставяте сами инжекциите и сте използвали по-малко от необходимата доза Nplate, трябва да го информирате незабавно.

Ако сте пропуснали да използвате Nplate

Ако сте пропуснали една доза на Nplate, Вашият лекар ще обсъди с Вас кога да получите следващата доза.

Ако Вашият лекар Ви е позволил да си поставяте сами инжекциите и сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да го информирате незабавно.

Ако сте спрели употребата на Nplate

Ако сте спрели употребата на Nplate, има вероятност ниският брой на тромбоцитите Ви (тромбоцитопения) да се появи отново. Вашият лекар ще реши дали да спрете употребата на Nplate.

Самостоятелно поставяне на инжекция с Nplate

Вашият лекар може да реши, че е най-добре за Вас да си поставяте сами инжекциите с Nplate. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви покажат как да си поставяте сами инжекциите с Nplate. Не се опитвайте да си поставяте сами инжекциите, ако не сте били обучени. Много е важно да приготвяте Nplate правилно и да прилагате точната доза (вижте точка 7 Инструкции за приготвяне и поставяне на инжекция с Nplate, в края на тази листовка).

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие;
- алергична реакция;
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- нарушение на костния мозък, включващо увеличено ниво на фибри в костния мозък (ретикулин);
- проблеми със съня (безсъние);
- замаяност;
- изтръпване или мравучкане на ръцете или краката (парестезии);
- мигрена;
- зачервяване на кожата (на лицето);
- кръвен съсирек в белодробната артерия (белодробна емболия);
- гадене;
- диария;
- коремна болка;
- лошо храносмилане (диспепсия);
- запек;
- сърбеж по кожата (пруритус);
- кървоизливи под кожата (екхимоза);
- насиняване (контузия);
- обрив;
- ставна болка (артралгия);
- мускулна болка или слабост (миалгия);
- болка в ръцете и краката Ви;
- мускулни спазми;
- болка в гърба;
- болка в костите;
- умора;
- реакция на мястото на инжектиране;
- подуване на ръцете и краката (периферен оток);
- симптоми на грип (грипоподобно заболяване);
- болка;
- слабост (астения);
- висока температура (пирексия);
- студени тръпки;
- контузия;
- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднения в преглъщането или дишането (ангиоедем);
- гастроентерит;
- сърцебиене;
- възпаление на синусите (синусит);
- възпаление на пътищата, по които въздухът преминава към белите дробове (bronхит);
- кръвен съсирек във вени (дълбока венозна тромбоза).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души (могат да се появят при изследвания на кръвта или урината)

- нисък брой на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) и нисък брой на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения) след спиране на Nplate;
- по-висок от нормалния брой тромбоцити (тромбоцитоза);
- анемия.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- костномозъчна недостатъчност; нарушение на костния мозък, което причинява уплътняване и образуване на ръбцова (фиброзна) тъкан (миелофиброза); увеличена слезка (спленомегалия); кървене от влагалището (вагинален кървоизлив), кървене от ректума (право черво) (ректален кървоизлив); кървене от устата; кървене от мястото на инжекцията;

- сърдечен удар (миокарден инфаркт); ускорен сърдечен ритъм;
- замаяност или чувство за замайване или световъртеж (вертиго);
- проблеми с очите, включващи: кървене в окото (кръвоизлив в конюнктивата); трудно фокусиране или замъглено зрение (нарушение на акомодацията, оток на папилата или нарушение на окото); слепота; сърбеж в окото (очен пруритус); повишено слъзоотделяне; или зрителни нарушения;
- проблеми с храносмилателната система включващи: повръщане; лош дъх; трудности при преглъщане (дисфагия); лошо храносмилане или киселини в стомаха (гастроезофагеална рефлуксна болест); кръв в изпражненията (хематохезия); стомашен дискомфорт; афти или мехурчета в устата (стоматит); промяна в цвета на зъбите;
- намаляване на телесното тегло; повишаване на телесното тегло; непоносимост към алкохол; загуба на апетит (анорексия или намален апетит); загуба на течности (дехидратация);
- общо неразположение; болка в гърдите; раздразнителност; подуване на лицето (оток на лицето); чувство на затопляне; повишена телесна температура; нервност;
- грип; локализирана инфекция; възпаление на носа и гърлото (назофарингит);
- проблеми с носа и гърлото включващи: кашлица; хрема (ринорея); сухота в гърлото; задух или затруднено дишане (диспнея); запушен нос; болки при дишане;
- болезненост и подуване на ставите, причинено от пикочна киселина (продукт от разграждане на храните) (подагра);
- стягане на мускулите; мускулна слабост; болка в рамото; мускулни потрепвания;
- проблеми с нервната система включващи неволни мускулни контракции (клонус); извращение на вкуса (дисгеузия); намалено вкусово усещане (хипогеузия); намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия); нарушение на нервите, което може да доведе до слабост, изтръпване или мравучкане на ръцете и краката (периферна невропатия); кръвен съсирек в трансверзалния синус (тромбоза на трансверзалния синус);
- депресия; необичайни сънища;
- косопад (алопеция); чувствителност към светлина (реакция на фоточувствителност); акне; алергична реакция на кожата при контакт с алерген (контактен дерматит); обрив и мехурчета по кожата (екзема); суха кожа; зачервяване на кожата (еритем); усилено лющене или белене на обрива (ексфолиативен обрив); необичаен растеж на косми; уплътняване и сърбеж на кожата дължащо се на многократно разчесване (пруриго); кървене под повърхността на кожата или синини под кожата (пурпура); обрив с възли по кожата (папулозен обрив); сърбящ кожен обрив (пруритичен обрив); генерализиран (по цялото тяло) сърбящ обрив (уртикария); възли по кожата (кожни нодули); необичайна миризма на кожата;
- проблеми с кръвообращението, включващи кръвни съсиреци във вена на черния дроб (тромбоза на порталната вена); понижено кръвно налягане (хипотония); повишено кръвно налягане; запушване на кръвоносен съд (периферна емболия) или; намален приток на кръв към ръцете, глезените или стъпалата (периферна исхемия); подуване и образуване на съсирек във вена, което може да бъде изключително чувствително при допир (флебит или повърхностен тромбофлебит); кръвен съсирек (тромбоза);
- рядко нарушение, характеризиращо се с периоди на пареща болка, зачервяване и затопляне в стъпалата и ръцете (еритромелалгия).

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души (могат да се появят при изследвания на кръвта или урината)

- рядък тип анемия, при която се намалява броя на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (апластична анемия);
- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза);
- прекомерна продукция на тромбоцити (тромбоцитемия); повишаване на броя на тромбоцитите; необичаен брой на клетките в кръвта, които предотвратяват кръвенето (необичаен брой на тромбоцитите);
- промяна в някои кръвни тестове (повишени нива на трансаминаза; повишени нива на лактат дехидрогеназа в кръвта);

- или злокачествено заболяване на белите кръвни клетки (мултиплен миелом);
- белтък в урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nplate

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Това лекарство може да бъде извадено от хладилника за период от 30 дни при стайна температура (до 25°C), когато се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nplate

- Активно вещество: ромиплостим.

Всеки флакон Nplate 250 микрограма прах за инжекционен разтвор съдържа общо 375 микрограма ромиплостим. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 250 микрограма ромиплостим. След разтваряне количеството, което се доставя от 0,5 ml разтвор, съдържа 250 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

Всеки флакон Nplate 500 микрограма прах за инжекционен разтвор съдържа общо 625 микрограма ромиплостим. Към всеки флакон е добавен излишък, който да осигури доставянето на 500 микрограма ромиплостим. След разтваряне количеството, което се доставя от 1 ml разтвор, съдържа 500 микрограма ромиплостим (500 микрограма/ml).

- Други съставки:
Прах: манитол (E421), захароза, L-хистидин, хлороводородна киселина (за корекция на рН) и полисорбат 20.
Разтворител: вода за инжекции.

Как изглежда Nplate и какво съдържа опаковката

Nplate е бял прах за инжекционен разтвор, доставян в стъклен еднородов флакон от 5 ml.

Nplate се доставя като 1 опаковка или групова опаковка, включваща 4 опаковки. Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон с 250 микрограма или 500 микрограма ромиплостим
- 1 предварително напълнена спринцовка с 0,72 или 1,2 ml вода за инжекции, за разтваряне
- 1 ос за буталото на предварително напълнената спринцовка
- 1 стерилен адаптор за флакон
- 1 стерилна спринцовка от 1 ml Луер-лок накрайник
- 1 стерилна обезопасена игла
- 4 тампона със спирт

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Производител

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за приготвяне и поставяне на инжекция с Nplate

Тази точка съдържа информация за това, как да си поставяте сами инжекция с Nplate. Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако имате въпроси как да поставите инжекцията, потърсете за съдействие Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Много е важно продуктът да е приготвен правилно и да се прилага точната доза.

Тази точка е разделена на следните подточки:

Преди да започнете

- Стъпка 1. Подготовка на материалите за инжектиране
- Стъпка 2. Приготвяне на флакона за употреба, прикрепване на адаптора за флакона
- Стъпка 3. Приготвяне на спринцовката със стерилна вода
- Стъпка 4. Разтваряне на Nplate чрез инжектиране на вода във флакона
- Стъпка 5. Приготвяне на нова спринцовка за инжектиране
- Стъпка 6. Подготовка на иглата за инжектиране
- Стъпка 7. Избор и подготовка на място за инжектиране
- Стъпка 8. Инжектиране на разтвора Nplate
- Стъпка 9. Изхвърляне на използваните материали

Преди да започнете

Прочетете внимателно всички инструкции за употреба. Тези инструкции са за пациенти, които вече са обучени от техния медицински специалист като лекар, медицинска сестра или фармацевт, да си поставят сами инжекция. Свържете се с Вашия медицински специалист, ако не сте били обучени.

Комплектът за самостоятелно поставяне на инжекция с Nplate трябва да се съхранява в оригиналната опаковка до употребата му, за да се предпази флакона Nplate от светлина. Съхранявайте комплекта за самостоятелно поставяне на инжекция с Nplate в хладилник при 2°C до 8°C.

След като Nplate е разтворен, инжектирайте незабавно.

Възможно е да остане излишък от Nplate след прилагане на предписаната Ви доза. Не използвайте повторно Nplate! Всеки излишък от разтворения Nplate трябва да се изхвърли веднага след завършване на процеса на инжектиране. Неизползваният Nplate във флакона не трябва НИКОГА да бъде използван отново за друга инжекция.

Стъпка 1. Подготовка на материалите за инжектиране

Направете следното:

- Изберете добре осветена, равна работна повърхност, като например маса.
- Извадете комплекта за самостоятелно поставяне на инжекция с Nplate от хладилника. **Не го използвайте, ако е замразен.** Ако имате някакви въпроси относно съхранението, свържете се с Вашия медицински специалист за допълнителни инструкции. **Проверете срока на годност на комплекта за самостоятелно поставяне на инжекция. Не го използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.** Спрете и се свържете с Вашия медицински специалист.
- **Забележка:** Ако Вашият медицински специалист Ви е информирал, че Вашата доза Nplate изисква повече от една инжекция с Nplate, Вие ще трябва да използвате повече от

един комплект за самостоятелно поставяне на инжекция. Следвайте стъпките, както е описано в тази листовка и използвайте толкова комплекти, колкото е необходимо, за да изпълните предписаната Ви доза Nplate.

- **Уверете се, че имате следните елементи:**

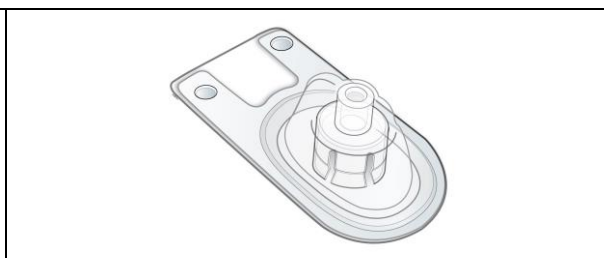
Опаковка тампон със спирт **x4**



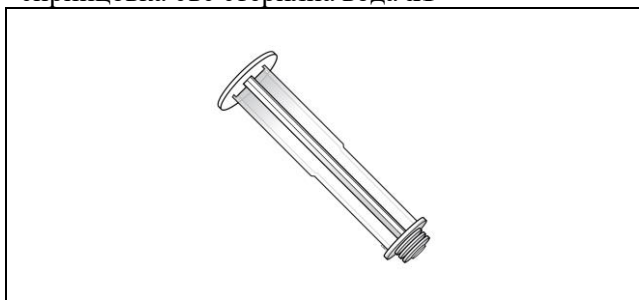
Флакон с прах, 250 микрограма ИЛИ 500 микрограма **x1**



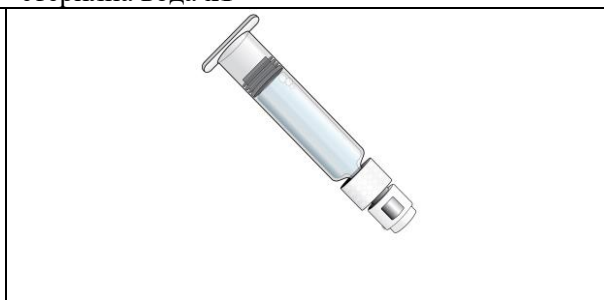
13 mm адаптор за флакон **x1**



Ос за бутало за предварително напълнената спринцовка със стерилна вода **x1**



Предварително напълнена спринцовка със стерилна вода **x1**



Спринцовка от 1 ml с Луер-лок накрайник **x1**



Обезопасена игла за инжектиране **x1**



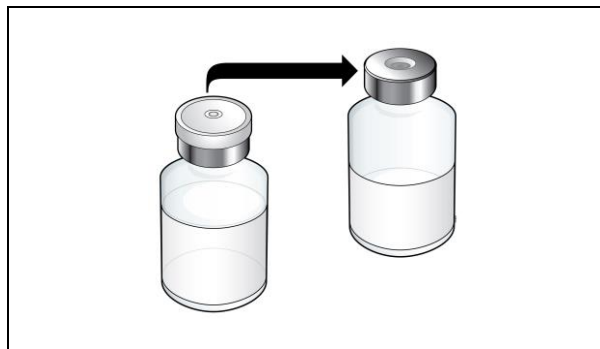
- **Не** отваряйте елементите, преди да е указано в инструкциите.
- **Не** използвайте части, които са отворяни или повредени.
- **Не** използвайте повторно едни и същи елементи.

Стъпка 2. Приготвяне на флакона за употреба, прикрепване на адаптора за флакона

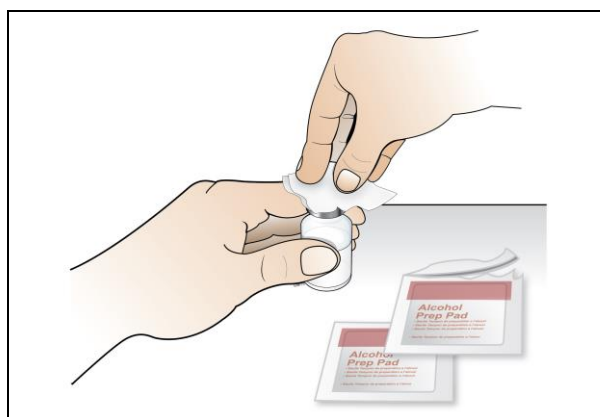
Използвайте: 2 опаковки тампон със спирт, 1 флакон и 1 опаковка с адаптор за флакон.

Направете следното:

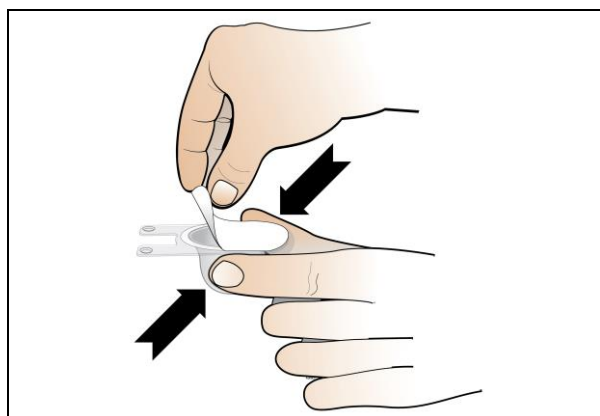
- Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете равната работна повърхност с нов тампон със спирт.
- Отстранете червеното (250 микрограма) или синьото (500 микрограма) пластмасово капаче от флакона.



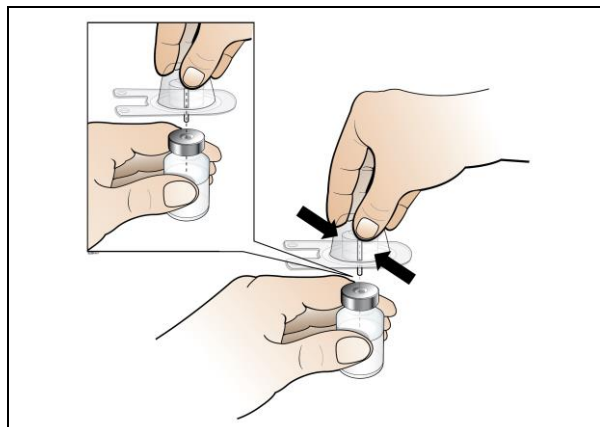
- Почистете запушалката на флакона като използвате нов тампон със спирт.
- Не пипайте запушалката на флакона след почистването.



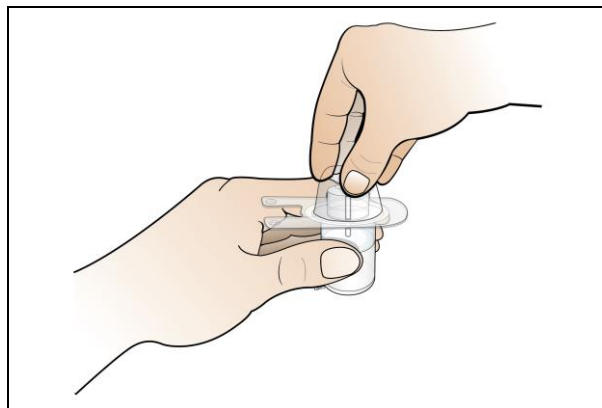
- Отлепете бавно хартиеното покритие от адаптора, като го държите в пластмасовата му опаковка.
- Не докосвайте запушалката на флакона или шипа на адаптора за флакона.



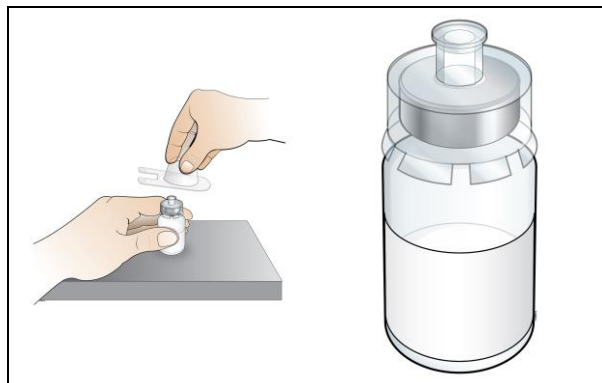
- Като придържате флакона върху масата, и държите адаптора в пластмасовата му опаковка, насочете шипа на адаптора за флакона към средата на запушалката на флакона.



- **Натиснете адаптора за флакона към флакона, докато застане стабилно на мястото си и повече не можете да го натиснете.**



- **Отстранете пластмасовата опаковка от адаптора за флакона, като оставите адаптора върху флакона.**
- **Не докосвайте върха на адаптора за флакона.**



Стъпка 3. Приготвяне на спринцовката със стерилна вода

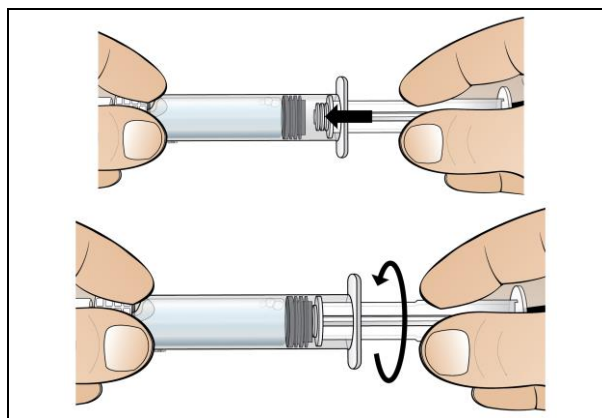
Използвайте: Предварително напълнена спринцовка със стерилна вода и ос за буталото.

Преди да започнете Стъпка 3, моля имайте предвид следното:

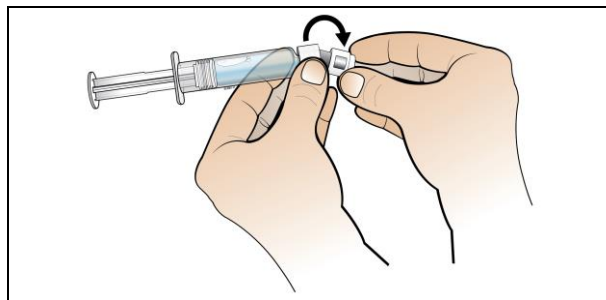
- Прозрачната пластмасова ос на буталото ТРЯБВА винаги първо да се прикрепва, преди да се отчупи върха на бялото пластмасово капаче на предварително напълнената спринцовка с вода. Изпълнете стъпка 3а преди стъпка 3б.

Направете следното:

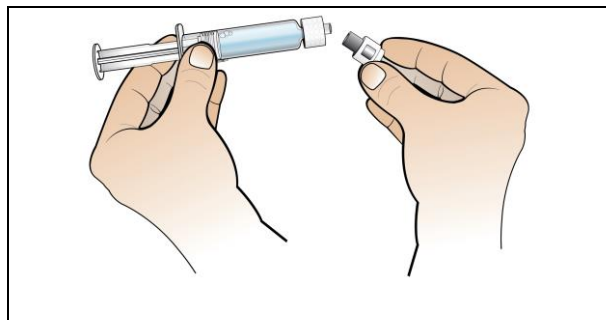
- **Стъпка 3а: Прикрепете прозрачната пластмасова ос на буталото към предварително напълнената със стерилна вода спринцовка като поставите резбования край на оста на буталото в спринцовката и внимателно завъртете оста по посока на часовниковата стрелка върху сивото бутало на спринцовката, докато почувствате слабо съпротивление. Не затягайте прекалено.**



- **Стъпка 3б: Като държите спринцовката с едната ръка, прегънете върха на бялото пластмасово капаче надолу с другата ръка. Това ще скъса пломбата на бялото пластмасово капаче.**



- **След като пломбата е скъсана, издърпайте бялото пластмасово капаче. Ще видите сивото гумено капаче.**



Стъпка 4. Разтваряне на Nplate чрез инжектиране на вода във флакона

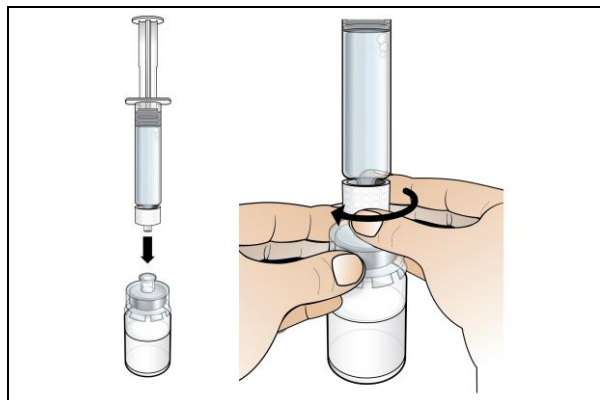
Използвайте: Предварително напълнена спринцовка със стерилна вода и флакон с прикрепен адаптор.

Преди да започнете Стъпка 4, моля имайте предвид следното:

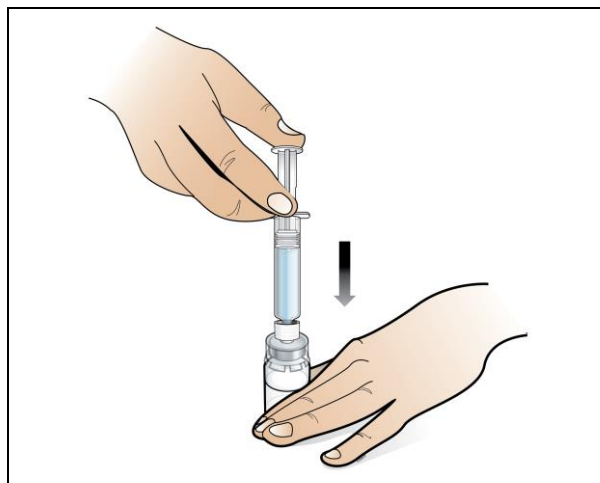
- **Извършете** разтварянето бавно и внимателно. Това е протеинов продукт и протеините могат лесно да бъдат повредени от неправилно смесване и прекалено разклащане.

Направете следното:

- **Като придържате флакона върху масата, прикрепете предварително напълнената спринцовка с вода към адаптора за флакона** като хванете от страни адаптора с едната ръка и завъртите върха на спринцовката по посока на часовниковата стрелка върху адаптора с другата ръка, докато почувствате слабо съпротивление.



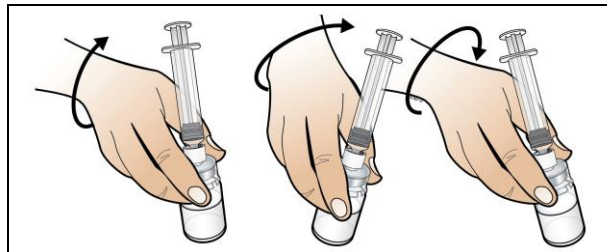
- **Много бавно и внимателно натиснете надолу оста на буталото, за да инжектирате цялото количество вода от спринцовката във флакона.** Водата трябва да се стича бавно върху праха.
- **Не** вкарвайте със сила водата във флакона.
- **Забележка:** След като инжектирате водата във флакона, обичайно буталото се връща назад. Не трябва да упражнявате натиск върху буталото за останалата част от Стъпка 4.



Натиснете бавно и внимателно

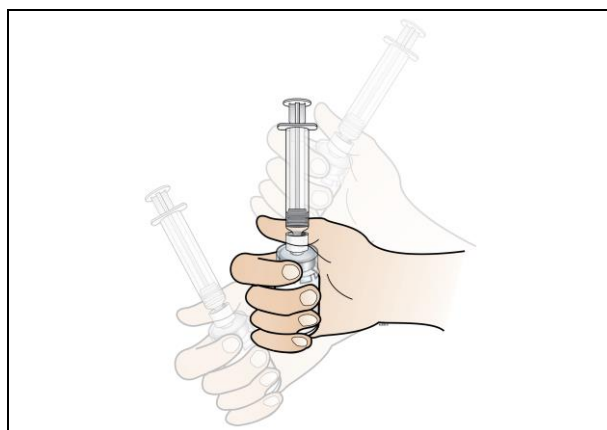
Преди да продължите:

- **Уверете се**, че цялата вода от спринцовката е инжектирана във флакона преди разтварянето.
- Като държите между пръстите си мястото, където се свързват флакона и адаптора, внимателно завъртете флакона чрез завъртане на китката, докато цялото количество от праха се разтвори и течността във флакона стане бистра и безцветна.



Правилно

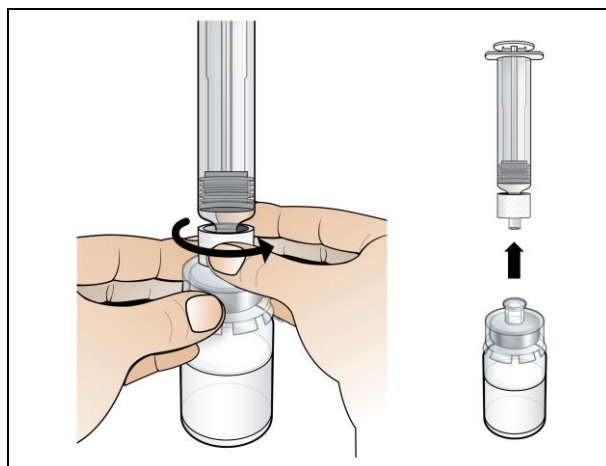
- Внимателно въртете флакона
- **Не** разклащайте флакона
- **Не** въртете флакона между дланите си
- **Забележка:** Пълното разтваряне на праха може да отнеме до 2 минути.



Неправилно

Преди да продължите:

- **Проверете** визуално разтвора за наличие на частици и/или промяна в цвета. Той трябва да е бистър и безцветен и прахът трябва да е напълно разтворен.
- **Забележка:** Ако има някаква промяна в цвета или наличие на частици в течността, свържете се с Вашия медицински специалист.
- **Уверете се**, че прахът е напълно разтворен, преди да отстраните спринцовката.
- Когато Nplate е напълно разтворен, отстранете празната спринцовка от адаптора за флакона като я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.



- **Изхвърлете празната спринцовка** в контейнер за остри или опасни отпадъци. Запазете флакона с разтворения Nplate. Незабавно пригответе нова спринцовка за инжектиране.
- **Не** отлагайте инжектирането на Nplate.

Стъпка 5. Приготвяне на нова спринцовка за инжектиране

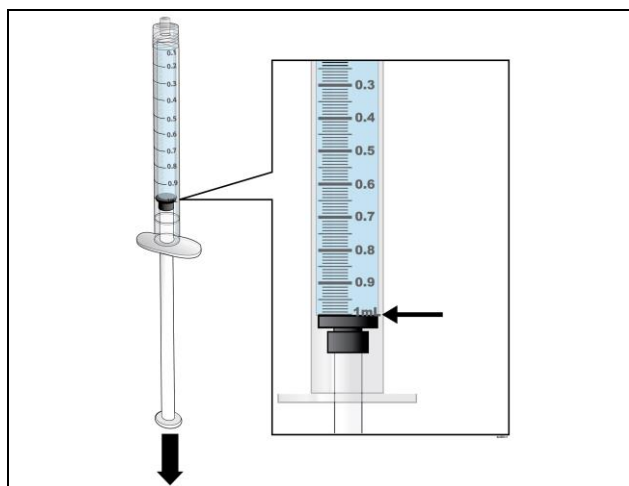
Използвайте: Нова опаковка със спринцовка от 1 ml и флакона с разтворения, бистър Nplate.

Преди да продължите:

- **Проверете** Вашата доза, преди да започнете тази стъпка.
- **Забележка:** Разтворът Nplate е високо активен продукт, поради което точността и измерването на дозата са много важни.
- **Уверете се**, че всички въздушни мехурчета са отстранени преди инжектиране.

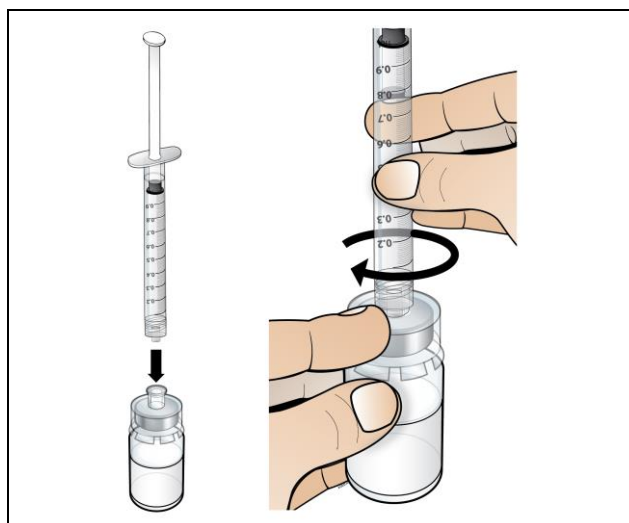
Направете следното:

- **Извадете спринцовката от 1 ml от опаковката.**
- **Изтеглете въздух в спринцовката до делението 1 ml.**
- **Не** издърпвайте буталото повече от 1 ml.

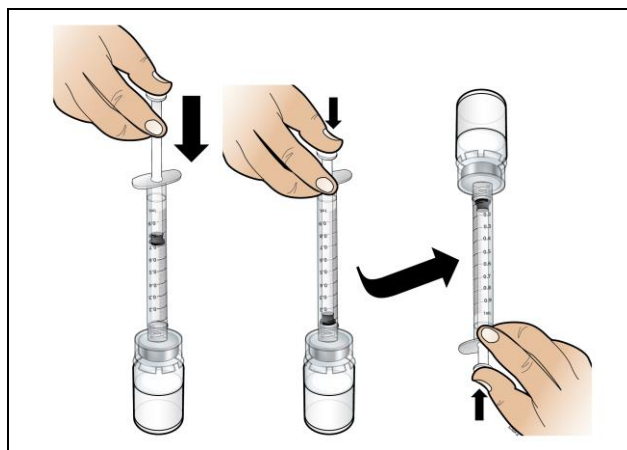


Изтеглете въздух в спринцовката до делението 1 ml

- **Прикрепете спринцовката от 1 ml към адаптора за флакона с разтворения Nplate като завъртите върха на спринцовката върху адаптора за флакона, докато почувствате слабо съпротивление.**



- А. Избутайте въздуха във флакона.**
- Б. Поддържайте натиска върху буталото.**
- В. Обърнете надолу сглобените спринцовка и флакон, така че флаконът да бъде точно над спринцовката.**



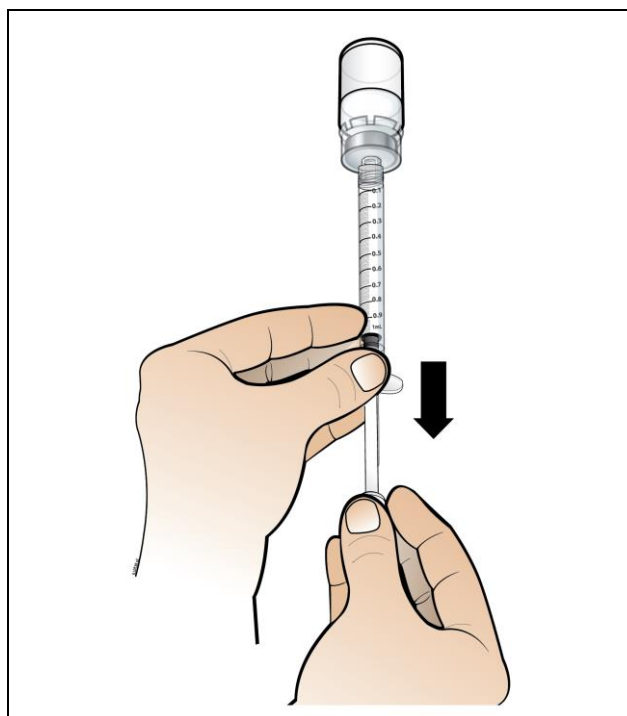
А.

Б.

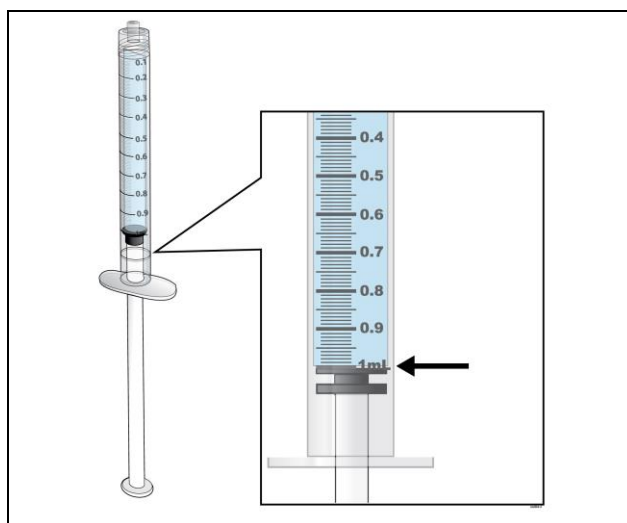
В.

Завъртане

- **Изтеглете цялото количество течност в спринцовката.**
 - Максималният обем, който се доставя от флакона от 250 микрограма е 0,5 ml и от флакона от 500 микрограма е 1 ml.
- **Не издърпвайте буталото извън задната част на спринцовката.**



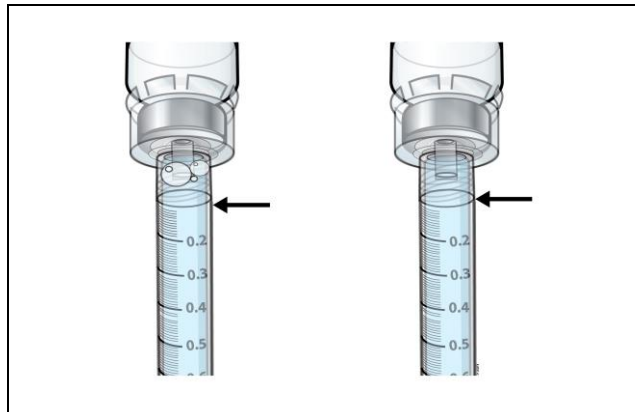
- **Уверете се, че буталото остава в спринцовката.**



Правилно

- **Проверете и отстранете всички въздушни мехурчета от спринцовката.**

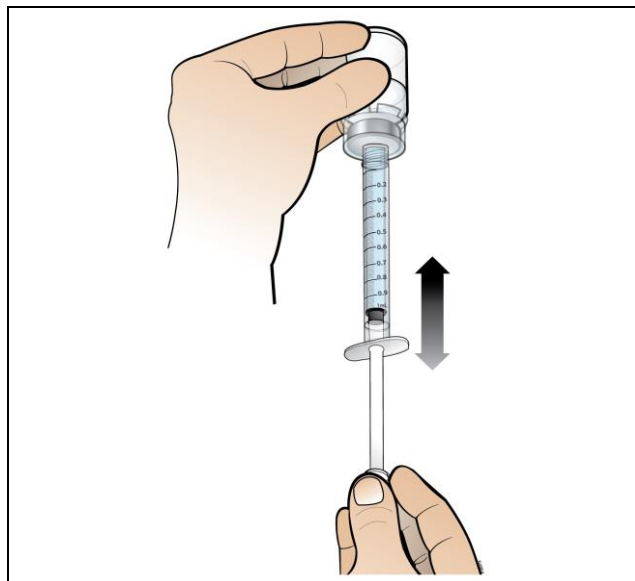
- Внимателно почукайте спринцовката с пръсти, за да отделите мехурчетата от течността.
- Бавно **натиснете буталото нагоре**, за да избутате въздушните мехурчета от спринцовката.



**Въздушни мехурчета:
Неправилно**

Правилно

- Бавно издърпайте буталото обратно, за да оставите само количеството, предписано Ви от Вашия медицински специалист.
- Уверете се, че най-горната част на главата на буталото е изравнена с делението на спринцовката, което съответства на предписаната Ви доза. Ако е необходимо, избутайте течността обратно във флакона, за да достигнете желаната доза.



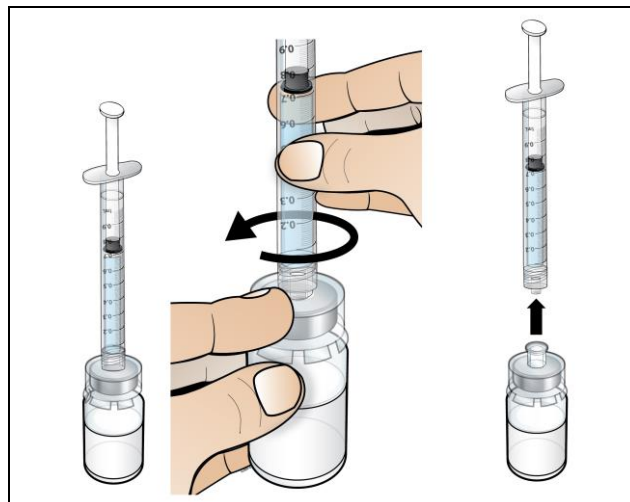
**Нагласете количеството до предписаната Ви
доза**

- Направете последна проверка, за да се уверите, че точното количество от течността за Вашата доза е в спринцовката и всички въздушни мехурчета са отстранени.

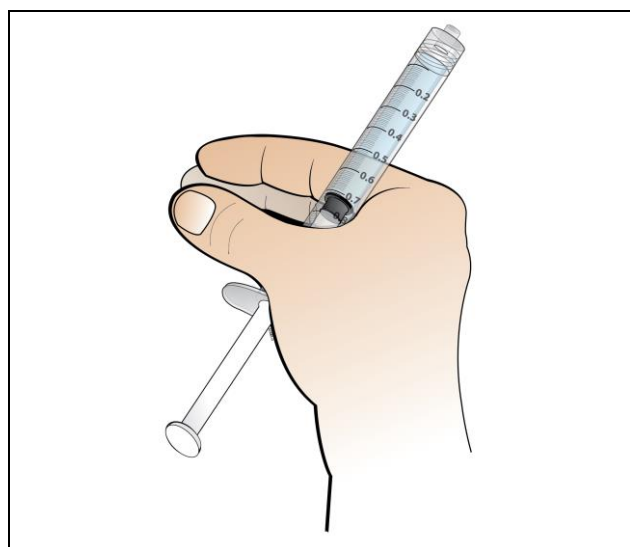
Преди да продължите:

- Уверете се, че точното количество от течността за Вашата доза е останало в спринцовката.
- Уверете се, че всички въздушни мехурчета са отстранени от спринцовката

- След като всички въздушни мехурчета са отстранени и спринцовката е напълнена с Вашата точна доза, **отвъртете спринцовката от адаптора за флакона**



- Дръжте пълната спринцовка в ръка и не докосвайте върха на спринцовката.**
- Не оставяйте пълната спринцовка след отстраняването ѝ от флакона.**

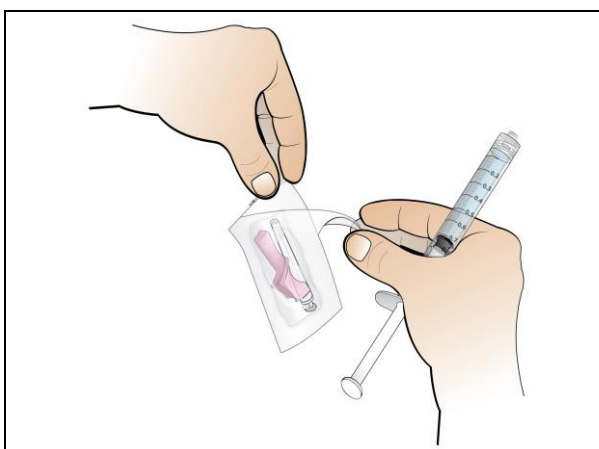


Стъпка 6. Подготовка на иглата за инжектиране

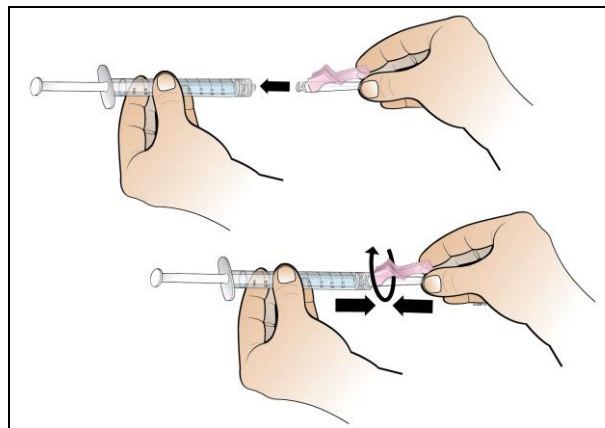
Използвайте: Пълната спринцовка с отмерената доза Nplate и обезопасена игла.

Направете следното:

- Като държите спринцовката в дланта на ръката си с върха насочен нагоре, **извадете обезопасената игла от опаковката.**



- **Прикрепете обезопасената игла към пълната спринцовка. Приложете сила докато завъртате, за да прикрепите обезопасената игла към спринцовката. Завъртете по посока на часовниковата стрелка, за да я заключите във върха на Луер-лок накрайника.**
- Продуктът вече е готов за инжектиране. НЕЗАБАВНО продължете със стъпка 7.

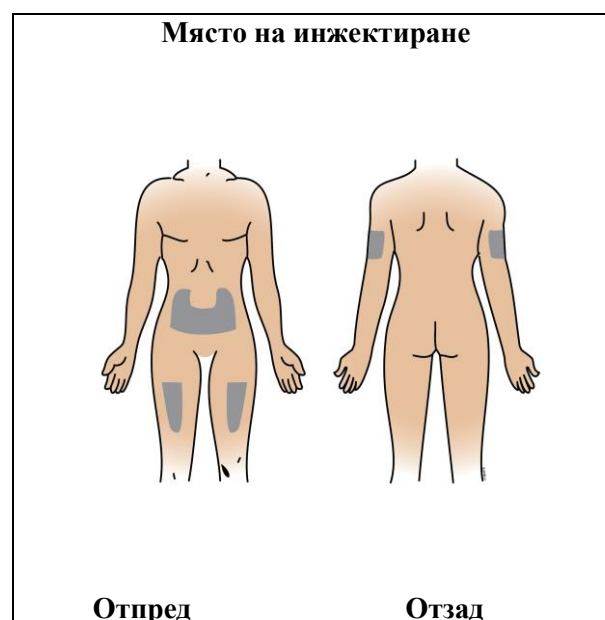


Стъпка 7. Избор и подготовка на място за инжектиране

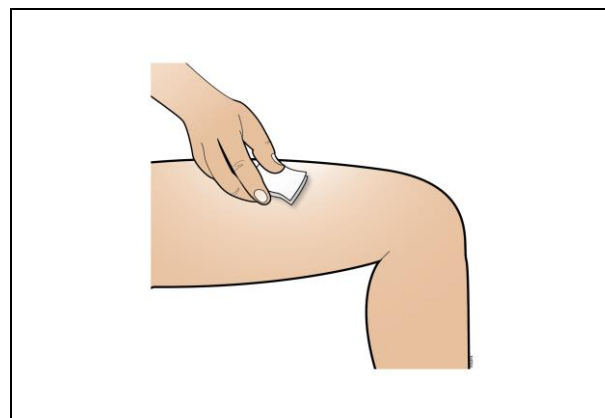
Използвайте: Нов тампон със спирт.

Направете следното:

- **Изберете място за инжектиране.** Трите препоръчителни места за инжектиране на Nplate включват:
 - Предната страна на средата на бедрата
 - Корема, с изключение на областта от 5 сантиметра около пъпа
 - Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и външната страна на горната част на ръцете
- **Сменяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция.**



- **Не инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена и твърда.**
- **Не инжектирайте в области с белези или стрии.**
- Почистете мястото, където ще се инжектира Nplate, с тампон със спирт, като използвате въртеливи движения.
- **Не докосвайте тази област отново, преди да сте поставили инжекцията.**

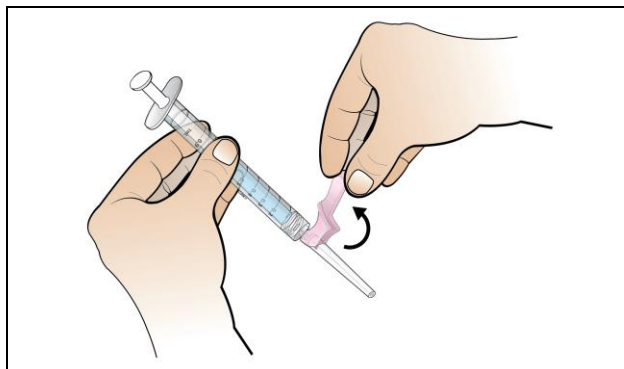


Стъпка 8. Инжектиране на разтвора Nplate

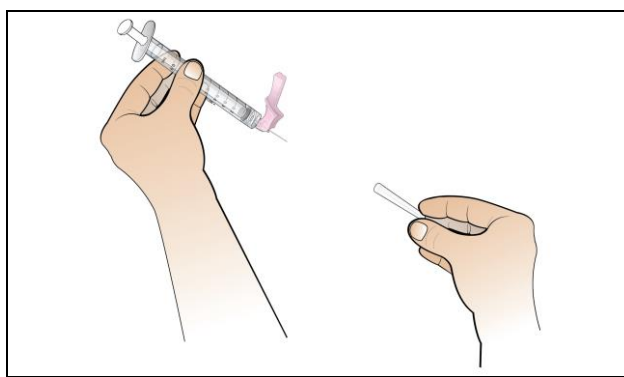
Използвайте: Пълната спринцовка с прикрепената игла.

Направете следното:

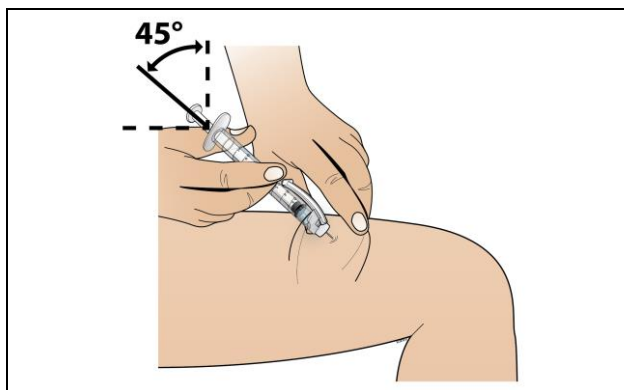
- **Изтеглете назад розовия предпазител** (в посока към спринцовката и в обратна посока на иглата).



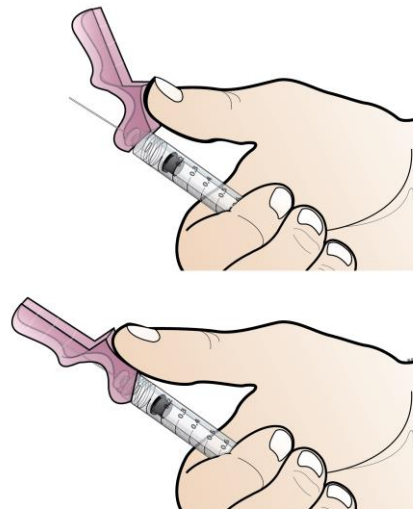
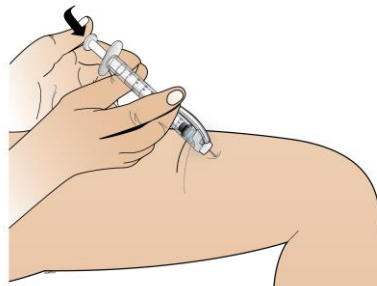
- **Отстранете прозрачното капаче от иглата**, като държите спринцовката с една ръка и внимателно издърпате капачето в права посока с другата ръка.
- **Отстранете прозрачното капаче от иглата** преди инжектиране.



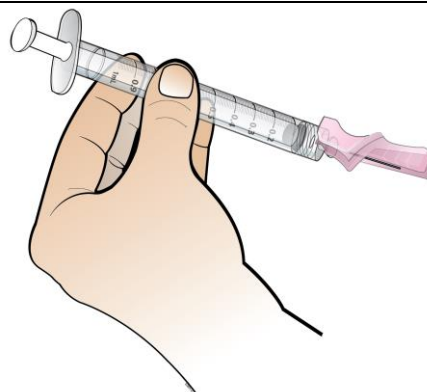
- С едната ръка **внимателно захванете почистената област** от кожата и я дръжте здраво. С другата ръка **дръжте спринцовката (като молив)** към кожата под ъгъл 45 градуса.
- С кратко и рязко движение, **вкарайте иглата в кожата.**



- Инжектирайте предписаната доза подкожно, както Ви е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Когато спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, **като внимавате да я държите под същия ъгъл като при вкарването.**
- Възможно е на мястото на инжектиране да има слабо кървене. Можете да притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране за 10 секунди.
- **Не разтривайте мястото на инжектиране.** Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с лейкопласт.
- **След инжектирането, използвайте палеца си (или върха на пръста си), за да активирате розовия предпазител** като го избутате напред, използвайки същата ръка, докато чуete и/или почувствате, че щраква и се затваря на място върху иглата.



- **Уверете се визуално, че върхът на иглата е покрит.** Винаги покривайте иглата с розовия предпазител преди изхвърляне.



Стъпка 9. Изхвърляне на използваните материали

Направете следното:

- **Незабавно изхвърлете спринцовката с покритата игла в контейнер за остри отпадъци.**
- **Незабавно изхвърлете използвания флакон от Nplate в подходящ контейнер за отпадъци.**
- **Уверете се, че всички останали материали са изхвърлени в подходящи контейнери.**

Наборът за инжектиране и флакона с Nplate не трябва **НИКОГА** да се използват повторно.

- **Изхвърляйте** използваната игла и спринцовка в защитен от пробиване контейнер.
- **Изхвърляйте** всеки остатък от Nplate в подходящ контейнер за отпадъци. **Остатъкът от Nplate във флакона не трябва НИКОГА да се използва повторно за друга инжекция.**