

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nplate 125 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nplate 125 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 125 mcg romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 125 mcg romiplostim σε όγκο 0,25 ml ενέσιμου διαλύματος (500 mcg/ml). Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 125 mcg romiplostim.

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mcg romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 250 mcg romiplostim σε όγκο 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος (500 mcg/ml). Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 250 mcg romiplostim.

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mcg romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 500 mcg romiplostim σε όγκο 1 ml ενέσιμου διαλύματος (500 mcg/ml). Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 500 mcg romiplostim.

Το romiplostim παράγεται με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε *Escherichia coli* (*E. coli*).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ένεση).

Η κόνις είναι λευκή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες:

Το Nplate ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Το Nplate ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας πρωτοπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ενός έτους και άνω, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών νόσων.

Δοσολογία

Το Nplate πρέπει να χορηγείται μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

Αρχική δόση

Η αρχική δόση romiplostim είναι 1 mcg/kg πραγματικού σωματικού βάρους.

Υπολογισμός δόσης

Ο όγκος romiplostim προς χορήγηση υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος, την απαιτούμενη δόση και τη συγκέντρωση του προϊόντος.

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον υπολογισμό της ατομικής δόσης ασθενούς και του όγκου romiplostim προς χορήγηση

Ατομική δόση ασθενούς (mcg)	Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = σωματικό βάρος (kg) x δόση σε mcg/kg Για τον υπολογισμό της αρχικής δόσης θα πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται το πραγματικό σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας. • Στους ενήλικες, οι μελλοντικές δοσολογικές προσαρμογές βασίζονται μόνο σε μεταβολές του αριθμού αιμοπεταλίων. • Στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι μελλοντικές δοσολογικές προσαρμογές βασίζονται σε μεταβολές του αριθμού αιμοπεταλίων και σε μεταβολές του σωματικού βάρους. Συνιστάται επαναξιολόγηση του σωματικού βάρους κάθε 12 εβδομάδες.
Εάν η ατομική δόση ασθενούς είναι ≥ 23 mcg	Πραγματοποιήστε ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου προϊόντος όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Η τελική συγκέντρωση είναι 500 mcg/ml. Όγκος διαλύματος προς χορήγηση (ml) = Ατομική δόση ασθενούς (mcg) / 500 mcg/ml (Στρογγυλοποίηση δόσης στο πλησιέστερο εκατοστό του ml)
Εάν η ατομική δόση ασθενούς είναι < 23 mcg	Απαιτείται αραίωση για να διασφαλιστεί η ακριβής δοσολογία. Πραγματοποιήστε ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου προϊόντος και στη συνέχεια αραίωση του προϊόντος όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Η τελική συγκέντρωση είναι 125 mcg/ml. Όγκος διαλύματος προς χορήγηση (ml) = Ατομική δόση ασθενούς (mcg) / 125 mcg/ml (Στρογγυλοποίηση δόσης στο πλησιέστερο εκατοστό του ml)
Παράδειγμα	Ασθενής σωματικού βάρους 10 kg ξεκινά με δόση romiplostim 1 mcg/kg. Ατομική δόση ασθενούς (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Λόγω του ότι η δόση είναι < 23 mcg, απαιτείται αραίωση για να διασφαλιστεί η ακριβής δοσολογία. Πραγματοποιήστε ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου προϊόντος και στη συνέχεια αραίωση του προϊόντος όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Η τελική συγκέντρωση είναι 125 mcg/ml. Όγκος διαλύματος προς χορήγηση (ml) = 10 mcg / 125 mcg/ml = 0,08 ml

Προσαρμογές της δόσης

Χρησιμοποιήστε το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη της θεραπείας για να υπολογίσετε τη δόση. Η εβδομαδιαία δόση του romiplostim θα πρέπει να προσαρμόζεται με αυξήσεις κατά 1 mcg/kg έως ότου επιτευχθεί αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ στον ασθενή. Παρακολουθείτε τον αριθμό αιμοπεταλίων εβδομαδιαίως, μέχρις ότου αυτός σταθεροποιηθεί ($\geq 50 \times 10^9/l$ τουλάχιστον για 4 εβδομάδες χωρίς προσαρμογή της δόσης). Εν συνεχεία, αξιολογείτε τον αριθμό αιμοπεταλίων σε μηνιαία βάση και πραγματοποιείτε κατάλληλες προσαρμογές της δόσης σύμφωνα με τον πίνακα προσαρμογής της δόσης (πίνακας 2) προκειμένου να διατηρηθούν οι αριθμοί αιμοπεταλίων εντός του συνιστώμενου εύρους. Ανατρέξτε στον πίνακα 2 παρακάτω για την προσαρμογή και παρακολούθηση της δόσης. Η μέγιστη εβδομαδιαία δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mcg/kg.

Πίνακας 2. Οδηγίες προσαρμογής της δόσης με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων

Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$)	Ενέργεια
< 50	Αυξήστε τη δόση που χορηγείται μια φορά την εβδομάδα κατά 1 mcg/kg
> 150 για δύο συνεχόμενες εβδομάδες	Ελαττώστε τη δόση που χορηγείται μια φορά την εβδομάδα κατά 1 mcg/kg
> 250	Μη χορηγήσετε το φάρμακο και συνεχίστε να αξιολογείτε τον αριθμό αιμοπεταλίων εβδομαδιαίως Μετά τη μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων σε επίπεδα $< 150 \times 10^9/l$, επαναχορηγήστε τη δόση που χορηγείται μια φορά την εβδομάδα ελαττωμένη κατά 1 mcg/kg

Λόγω της διαφορετικής ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων μεταξύ των ατόμων, σε ορισμένους ασθενείς ο αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να υποχωρήσει απότομα σε επίπεδα χαμηλότερα από $50 \times 10^9/l$ μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, εάν ενδείκνυται από κλινικής άποψης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης υψηλότερου ορίου αριθμού αιμοπεταλίων για τη μείωση της δόσης ($200 \times 10^9/l$) και τη διακοπή της θεραπείας ($400 \times 10^9/l$), σύμφωνα με την κρίση του γιατρού.

Η απώλεια της ανταπόκρισης ή η αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά τη χορήγηση romiplostim εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.4, απώλεια της ανταπόκρισης στο romiplostim).

Διακοπή θεραπείας

Η θεραπεία με romiplostim θα πρέπει να διακοπεί εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδα ικανά να αποτρέψουν κλινικά σημαντική αιμορραγία μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με romiplostim στη μέγιστη εβδομαδιαία δόση των 10 mcg/kg.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά σε τακτά χρονικά διαστήματα και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται από το θεράποντα ιατρό, σε εξατομικευμένη βάση και για τους ασθενείς που δεν έχουν υποστεί σπληνεκτομή αυτό θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει αξιολόγηση σχετική με τη σπληνεκτομή. Επανεμφάνιση της θρομβοπενίας είναι πιθανή μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν έχουν παρατηρηθεί γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας < 65 και ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Μολονότι βάσει αυτών των δεδομένων δεν απαιτείται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς, εντούτοις, συνιστάται προσοχή λόγω του μικρού αριθμού ηλικιωμένων ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη βάση δεδομένων μέχρι τώρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το romiplostim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία ≥ 7 κατά Child–Pugh), εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του αναγνωρισμένου κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας σε ασθενείς με θρομβοπενία που σχετίζεται με ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές της θρομβοποιητίνης (ΤΡΟ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν η χρήση του romiplostim κριθεί απαραίτητη, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές δοκιμές σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Το Nplate θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Μετά την ανασύσταση της κόνεως, το ενέσιμο διάλυμα Nplate χορηγείται υποδορίως. Ο όγκος του ενέσιμου διαλύματος μπορεί να είναι πολύ μικρός. Κατά την παρασκευή του Nplate, προσοχή θα πρέπει να δίδεται στον υπολογισμό της δόσης και ανασύστασης με το σωστό όγκο του αποστειρωμένου υδάτος για ένεση. Εάν η υπολογισθείσα ατομική δόση ασθενούς είναι μικρότερη από 23 mcg, απαιτείται αραίωση με αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά για να διασφαλιστεί η ακριβής δοσολογία (βλ. παράγραφο 6.6). Ειδική μέριμνα πρέπει να ληφθεί για να εξασφαλιστεί ότι ο κατάλληλος όγκος του Nplate απομακρύνεται από το φιαλίδιο για υποδόρια χορήγηση – θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με διαβαθμίσεις της τάξεως του 0,01 ml.

Δεν επιτρέπεται αυτοχορήγηση του Nplate σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Για οδηγίες ανασύστασης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε παραγόμενες από την *E. coli* πρωτεΐνες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Επανεμφάνιση θρομβοπενίας και αιμορραγίας μετά από διακοπή της θεραπείας

Η θρομβοπενία είναι πιθανόν να επανεμφανιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας με romiplostim. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας εάν η θεραπεία με romiplostim διακοπεί ενώ χορηγούνται αντιπηκτικοί ή αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανή ελάττωση του αριθμού αιμοπεταλίων και να αντιμετωπίζονται ιατρικά προκειμένου να αποφευχθεί η αιμορραγία μετά τη διακοπή της θεραπείας με romiplostim. Εάν διακοπεί η θεραπεία με romiplostim, συνιστάται επανέναρξη της θεραπείας για την ΙΤΡ σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η πρόσθετη ιατρική αντιμετώπιση μπορεί να περιλαμβάνει διακοπή της αντιπηκτικής και/ή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης ή χορήγηση αιμοπεταλίων.

Αυξημένη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών

Η αυξημένη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών θεωρείται αποτέλεσμα διέγερσης του υποδοχέα της ΤΡΟ, η οποία οδηγεί σε αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών που μπορούν, ακολούθως, να απελευθερώσουν κυτταροκίνες. Η αύξηση της ρετικουλίνης μπορεί να υποδηλωθεί από μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού αίματος και να ανιχνευθεί με βιοψία μυελού των οστών. Κατά συνέπεια, συνιστώνται εξετάσεις για μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα σε επίχρισμα περιφερικού αίματος και γενική εξέταση αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με romiplostim. Βλ. παράγραφο 4.8 για πληροφορίες σχετικά με τις αυξήσεις της ρετικουλίνης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με romiplostim.

Εάν παρατηρηθεί απώλεια της αποτελεσματικότητας και παθολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος στους ασθενείς, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση romiplostim, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιηθεί φυσική εξέταση και να διερευνηθεί το ενδεχόμενο βιοψίας μυελού των οστών με κατάλληλη χρώση για ρετικουλίνη. Επίσης, θα πρέπει να γίνει σύγκριση με προηγούμενη βιοψία μυελού των οστών, εάν είναι διαθέσιμη. Εάν διατηρείται η αποτελεσματικότητα ενώ παρατηρείται παθολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος, ο ιατρός θα πρέπει να προβεί σε κατάλληλη κλινική εκτίμηση, συμπεριλαμβάνοντας το ενδεχόμενο βιοψίας μυελού των οστών, ενώ θα πρέπει να επαναξιολογήσει τη σχέση κινδύνου-οφέλους του romiplostim καθώς και εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για την ΙΤΡ.

Θρομβωτικές/Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Έχουν παρατηρηθεί θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, με τη χρήση romiplostim στον πληθυσμό ΙΤΡ. Τα συμβάντα αυτά προέκυψαν ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα των θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών συμβάντων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν 6,0% με το romiplostim και 3,6% με το εικονικό φάρμακο. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του romiplostim σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολισμό, συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι περιοριστικά, των κληρονομικών (π.χ. παράγοντας V Leiden) ή των επίκτητων παραγόντων κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), της προχωρημένης ηλικίας, των ασθενών με παρατεταμένες περιόδους ακινησίας, των κακοηθειών, των αντισυλληπτικών και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, της χειρουργικής επέμβασης / της ύπαρξης τραύματος, της παχυσαρκίας και του καπνίσματος. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών συμβάντων και η άμεση αντιμετώπιση, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες και την ιατρική πρακτική.

Περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων (TEE), συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που λάμβαναν romiplostim. Το romiplostim θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Λάθη κατά την φαρμακευτική αγωγή

Λάθη κατά την φαρμακευτική αγωγή συμπεριλαμβανομένης της υπερδοσολογίας και υποδοσολογίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Nplate, οι οδηγίες για τον υπολογισμό της δόσης και την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να ακολουθούνται. Σε ορισμένους παιδιατρικούς ασθενείς, η ακριβής δοσολογία βασίζεται σε ένα επιπρόσθετο βήμα αραίωσης μετά την ανασύσταση, το οποίο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λαθών κατά τη φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων που σχετίζονται με θρομβωτικές /θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αυξηθεί υπερβολικά, διακόψτε το Nplate και παρακολουθήστε τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Ξαναξεκινήστε την θεραπεία με Nplate σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας και χορήγησης. Η υποδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερο από τον αναμενόμενο αριθμό αιμοπεταλίων και στην εν δυνάμει αιμορραγία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν Nplate (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.9).

Εξέλιξη υπαρχόντων Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων (ΜΔΣ)

Θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για το romiplostim έχει αποδειχθεί μόνο για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που σχετίζεται με την ITP (βλ. παράγραφο 4.1) και το romiplostim δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με τη θρομβοπενία.

Η διάγνωση της ITP σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί μέσω του αποκλεισμού άλλων κλινικών παθήσεων που εκδηλώνονται με θρομβοπενία και, ιδιαίτερα, θα πρέπει να έχει αποκλειστεί η διάγνωση ΜΔΣ. Αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών θα πρέπει κανονικά να έχει πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου και της θεραπείας για εκείνους με συστηματικά συμπτώματα ή παθολογικά κλινικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων για τη θεραπεία με romiplostim σε ασθενείς με ΜΔΣ, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις παροδικής αύξησης βλαστικών κυττάρων και αναφέρθηκαν περιπτώσεις εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με ΜΔΣ, η θεραπεία με romiplostim διακόπηκε λόγω ύπαρξης αριθμητικά αυξημένων περιπτώσεων εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ και περιπτώσεων παροδικής αύξησης βλαστικών κυττάρων μεγαλύτερης του 10% σε ασθενείς που έλαβαν romiplostim. Από τις περιπτώσεις της εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς με κατηγοριοποίηση RAEB-1 των ΜΔΣ στην έναρξη της θεραπείας ήταν πιο πιθανό να έχουν εξέλιξη της νόσου σε ΟΜΛ συγκρινόμενοι με τα χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ.

Το romiplostim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της θρομβοπενίας λόγω ΜΔΣ ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας θρομβοπενίας πέραν της ITP εκτός του πλαισίου κλινικών δοκιμών.

Απώλεια της ανταπόκρισης στο romiplostim

Η απώλεια της ανταπόκρισης ή η αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με romiplostim εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ανοσογονικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και της αυξημένης ρετικουλίνης στο μυελό των οστών (βλ. παραπάνω).

Επίδραση του romiplostim στα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια

Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων (μείωση των ερυθρών και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων) σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες (σε αρουραίους και πιθήκους),

καθώς και σε ασθενείς με ITP. Μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομη αναιμία και λευκοκυττάρωση σε ασθενείς (εντός χρονικού παραθύρου 4 εβδομάδων) ανεξάρτητα από την κατάσταση σπληνεκτομής, αλλά έχει εμφανιστεί πιο συχνά σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης αυτών των παραμέτρων στους ασθενείς που λαμβάνουν romiplostim.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις του romiplostim με συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος παραμένουν άγνωστες.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με romiplostim για τη θεραπεία της ITP σε κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη και/ή αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) και αντι-D ανοσοσφαιρίνη. Ο αριθμός αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά το συνδυασμό romiplostim με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP προκειμένου να αποφευχθούν αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός των συνιστώμενων ορίων (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση κορτικοστεροειδών, δαναζόλης και αζαθειοπρίνης μπορεί να ελαττωθεί ή να διακοπεί όταν αυτά χορηγούνται σε συνδυασμό με romiplostim (βλ. παράγραφο 5.1). Ο αριθμός αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη μείωση ή διακοπή άλλων θεραπειών για την ITP προκειμένου να αποφευχθούν αριθμοί αιμοπεταλίων κάτω από τα συνιστώμενα όρια (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του romiplostim σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι το romiplostim διαπέρασε τον πλακούντα και αύξησε τον αριθμό αιμοπεταλίων σε έμβρυα. Επίσης υπήρξε μετεμφυτευτική απώλεια και ελαφρά αύξηση στην περιγεννητική θνησιμότητα νεογνών σε μελέτες ζώων (βλ παράγραφο 5.3).

Το romiplostim δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν το romiplostim / οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνα/ βρέφη. Θα πρέπει να παρθεί η απόφαση είτε να διακοπεί ο θηλασμός είτε να γίνει διακοπή/αποχή από την θεραπεία με romiplostim αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Nplate έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ορισμένοι ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές παρουσίασαν ήπιες έως μέτριες αλλά παροδικές κρίσεις ζάλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν romiplostim σε 4 ελεγχόμενες και 5 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συνολική συχνότητα όλων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που εμφανίστηκαν στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν romiplostim ήταν 91,5% (248/271). Η μέση διάρκεια έκθεσης στο romiplostim στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών ήταν 50 εβδομάδες.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Nplate συμπεριλαμβάνουν: επανεμφάνιση της θρομβοπενίας και αιμορραγίας μετά την διακοπή της θεραπείας, αυξημένη ρετικουκλίνη του μυελού των οστών, θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές, λάθη κατά την φαρμακευτική αγωγή και εξέλιξη υπαρχόντων ΜΔΣ σε ΟΜΛ. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί συμπεριλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών εξανθημάτων, κνίδωσης και αγγειοοιδημάτων) και πονοκεφάλους.

Ταξινομημένος σε πίνακα κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Ρινίτιδα***	Γαστρεντερίτιδα Φαρυγγίτιδα*** Επιπεφυκίτιδα*** Λοίμωξη του ωτός*** Παραρρινοκολπίτιδα***/ **** Βρογχίτιδα****	Γρίπη Εντοπισμένη λοίμωξη Ρινοφαρυγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Πολλαπλό μυέλωμα Μυελοϊνωση
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Διαταραχή του μυελού των οστών* Θρομβοπενία* Αναιμία	Απλαστική αναιμία Ανεπάρκεια του μυελού των οστών Λευκοκυττάρωση Σπληνομεγαλία Θρομβοκυτταραιμία Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων Αριθμός αιμοπεταλίων μη φυσιολογικός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία**	Αγγειοοίδημα	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Δυσανεξία στο αλκοόλ Ανορεξία Μειωμένη όρεξη Αφυδάτωση Ουρική αρθρίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Κατάθλιψη Ανώμαλα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος	Ζάλη Ημικρανία Παραισθησία	Κλόνος Δυσγευσία Υπαισθησία Υπογευσία Περιφερική νευροπάθεια Εγκάρσια θρόμβωση κόλπων
Διαταραχές του οφθαλμού			Αιμορραγία επιπεφυκότα Διαταραχή της προσαρμογής των οφθαλμών Τύφλωση Οφθαλμική διαταραχή Κνησμός του οφθαλμού Αυξημένη δακρύρροια Οίδημα οπτικής θηλής Διαταραχές όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Έμφραγμα του μυοκαρδίου Αυξημένος καρδιακός ρυθμός
Αγγειακές διαταραχές		Εξάψεις Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Υπόταση Περιφερική εμβολή Περιφερική ισχαιμία Φλεβίτιδα Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα Θρόμβωση Ερυθρομελαλγία
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Στοματοφαρυγγικό άλγος***	Πνευμονική εμβολή*	Βήχας Ρινόρροια Ξηρότητα του φάρυγγα Δύσπνοια Ρινική συμφόρηση Επώδυνη αναπνοή

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα***	Ναυτία Διάρροια Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία	Έμετος Αιμορραγία από το ορθό Δύσσοση αναπνοή Δυσφαγία Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης Αιματοχεσία Αιμορραγία από το στόμα Στομαχική ενόχληση Στοματίτιδα Αποχρωματισμός οδόντων
Ηπατοχολικές διαταραχές			Θρόμβωση πυλαίας φλέβας Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εκχύμωση Εξάνθημα	Αλωπεκία Αντίδραση φωτοευαισθησίας Ακμή Δερματίτιδα εξ επαφής Ξηροδερμία Έκζεμα Ερύθημα Απολεπιστικό εξάνθημα Παθολογική τριχοφυΐα Κνήφη Πορφύρα Εξάνθημα βλατιδώδες Κνησμώδες εξάνθημα Δερματικό οζίδιο Μη φυσιολογική οσμή δέρματος Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυαλγία Μυϊκοί σπασμοί Πόνος στα άκρα Οσφυαλγία Οστικό άλγος	Μυϊκή δυσκαμψία Μυϊκή αδυναμία Πόνος στους ώμους Μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Παρουσία λευκώματος στα ούρα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κολπική αιμορραγία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Κόπωση Περιφερικό οίδημα Γριπώδης συνδρομή Πόνος Εξασθένηση Πυρεξία Ρίγη Αντίδραση στη θέση της ένεσης Περιφερικό οίδημα***	Αιμορραγία στη θέση της ένεσης Θωρακικό άλγος Ευερεθιστότητα Κακουχία Οίδημα προσώπου Αίσθημα θερμού Νευρικότητα
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξημένη αρτηριακή πίεση Αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος Αυξημένη θερμοκρασία σώματος Μειωμένο σωματικό βάρος Αυξημένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπειών χειρισμών		Μώλωπες	

* βλ. παράγραφο 4.4

** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων εξανθήματος, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος

*** Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες

**** Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ITP για έως και 12 μήνες

Ενήλικος πληθυσμός με ITP για έως και 12 μήνες

Το προφίλ ασφαλείας του romiplostim ήταν παρόμοιο σε όλους τους ενήλικες ασθενείς, ανεξαρτήτως διάρκειας της ITP. Ειδικά στην ενοποιημένη ανάλυση της ITP για ≤ 12 μήνες ($n = 311$), συμπεριλήφθηκαν 277 ενήλικες ασθενείς με ITP για ≤ 12 μήνες οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του romiplostim από τους ασθενείς που είχαν λάβει μέρος στις 9 μελέτες της ITP (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Σε αυτήν την ενοποιημένη ανάλυση, οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 5% επίπτωση και τουλάχιστον 5% μεγαλύτερη συχνότητα με το Nplate σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την τρέχουσα ιατρική πρακτική) εμφανίστηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν romiplostim με ITP για έως και 12 μήνες, αλλά δεν παρατηρήθηκαν στους ενήλικες ασθενείς με ITP για > 12 μήνες: βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα (συχνή αναφορά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις παιδιατρικές μελέτες, 282 παιδιατρικοί ασθενείς με ITP έλαβαν θεραπεία με romiplostim σε 2 ελεγχόμενες και 3 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 65,4 εβδομάδες. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με εκείνο που έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες.

Οι παιδιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν τόσο από το τυχαιοποιημένο σύνολο ασφαλείας παιδιατρικών ασθενών με ITP (2 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές) όσο και από το υπερσύνολο ασφαλείας παιδιατρικών ασθενών με ITP (2 ελεγχόμενες και 3 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές), όπου η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς ήταν κατά τουλάχιστον 5% υψηλότερη

στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και όπου η επίπτωση ήταν τουλάχιστον 5% στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με romiplostim.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP ηλικίας άνω του 1 έτους ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η ρινίτιδα, ο βήχας, το στοματοφαρυγγικό άλγος, το άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, η διάρροια, το εξάνθημα, η πυρεξία, η εκχύμωση (πολύ συχνές αναφορές ($\geq 1/10$)) και η φαρυγγίτιδα, η επιπεφυκίτιδα, η λοίμωξη του ωτός, η γαστρεντερίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, η πορφύρα, η κνίδωση και περιφερικό οίδημα (συχνές αναφορές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)).

Το στοματοφαρυγγικό άλγος, το άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, η ρινίτιδα, η φαρυγγίτιδα, η επιπεφυκίτιδα, η λοίμωξη του ωτός, η παραρρινοκολπίτιδα και το περιφερικό οίδημα ήταν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες ενηλίκων.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αναφέρθηκαν συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς, όπως ο βήχας, η διάρροια, το εξάνθημα, η πυρεξία και η εκχύμωση, οι οποίες αναφέρθηκαν πολύ συχνά ($\geq 1/10$) σε παιδιατρικούς ασθενείς, και η πορφύρα και η κνίδωση, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιπροσθέτως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω θεωρείται ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με romiplostim.

Αιμορραγικά επεισόδια

Κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος για την ITP σε ενήλικες, παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των αιμορραγικών επεισοδίων και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Όλα τα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια (≥ 3 ου βαθμού) εμφανίστηκαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 30 \times 10^9/l$. Όλα τα αιμορραγικά επεισόδια ≥ 2 ου βαθμού εμφανίστηκαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη συνολική επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Nplate και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενηλίκων, 9 ασθενείς ανέφεραν ένα αιμορραγικό επεισόδιο το οποίο θεωρήθηκε σοβαρό (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] εικονικό φάρμακο, λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,59, 95% CI = (0,15, 2,31)). Αιμορραγικά επεισόδια 2ου ή υψηλότερου βαθμού αναφέρθηκαν στο 15% των ασθενών που λάμβαναν romiplostim και στο 34% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,35, 95% CI = (0,14, 0,85)).

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης 3, ο μέσος αριθμός (SD) σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν 1,9 (4,2) για την ομάδα του romiplostim και 4,0 (6,9) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Θρομβοκυττάρωση

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν romiplostim σε 4 ελεγχόμενες και 5 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν 3 περιπτώσεις θρομβοκυττάρωσης ($n = 271$), ενώ δεν αναφέρθηκαν κλινικές επιπτώσεις σε συσχέτισμό με τον αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων σε κανέναν από τους 3 ασθενείς.

Η εμφάνιση θρομβοκυττάρωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 'όχι συχνή' ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), με επίπτωση 1 (0,4%). Η επίπτωση ήταν 1 (0,4%) είτε για βαθμούς ≥ 3 είτε για σοβαρή θρομβοκυττάρωση.

Θρομβοπενία μετά τη διακοπή της θεραπείας

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν romiplostim σε 4 ελεγχόμενες και 5 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις θρομβοπενίας μετά τη διακοπή της θεραπείας (n = 271) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξέλιξη υπαρχόντων Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων (ΜΔΣ)

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ενήλικες ασθενείς με ΜΔΣ, η θεραπεία με romiplostim διακόπηκε πρόωρα λόγω αριθμητικά αυξημένων περιπτώσεων εξέλιξης ΜΔΣ σε ΟΜΛ και περιπτώσεις παροδικής αύξησης βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς που έλαβαν romiplostim σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Από τις περιπτώσεις της εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς με κατηγοριοποίηση RAEB-1 των ΜΔΣ στην έναρξη της θεραπείας ήταν πιο πιθανό να παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου σε ΟΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4) Η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια με αυτήν του εικονικού φαρμάκου.

Αυξημένη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών

Σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων, η θεραπεία με romiplostim διεκόπη σε 4 από τους 271 ασθενείς λόγω εναπόθεσης ρετικουλίνης στο μυελό των οστών. Σε 6 επιπλέον ασθενείς, παρατηρήθηκε η παρουσία ρετικουλίνης στη βιοψία μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία παιδιατρική κλινική δοκιμή (βλ. παράγραφο 5.1), από τους ασθενείς με αξιολογήσιμη βιοψία μυελού των οστών στο πλαίσιο της μελέτης, 5 από τους 27 ασθενείς (18,5%) ανέπτυξαν αυξημένη ρετικουλίνη στο έτος 1 μετά την έκθεση στο romiplostim (ομάδα 1) και 17 από τους 36 ασθενείς (47,2%) ανέπτυξαν αυξημένη ρετικουλίνη στο έτος 2 μετά την έκθεση στο romiplostim (ομάδα 2). Ωστόσο, κανένας ασθενής δεν σημείωσε ανωμαλία μυελού των οστών που να μην συνάδει με υποκείμενη διάγνωση ITP κατά την έναρξη της μελέτης ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης ανοσογονικότητας. Κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ITP εξέτασαν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του romiplostim και της ΤΡΟ. Ενώ το 5,7% (60/1.046) και το 3,2% (33/1.046) των ασθενών ήταν θετικοί στην ανάπτυξη δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του romiplostim και της ΤΡΟ αντίστοιχα, μόνο 4 ασθενείς ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim, αλλά αυτά τα αντισώματα δεν παρουσίασαν διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή ΤΡΟ. Από τους 4 ασθενείς, 2 ασθενείς βρέθηκαν αρνητικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim στο τελευταίο χρονικό σημείο του ασθενούς (μεταβατικό θετικό) και 2 ασθενείς παρέμειναν θετικοί στο τελευταίο χρονικό σημείο του ασθενούς (εμμένοντα αντισώματα). Η επίπτωση προϋπαρχόντων αντισωμάτων έναντι του romiplostim και της ΤΡΟ ήταν 3,3% (35/1.046) και 3,0% (31/1.046), αντίστοιχα.

Στις παιδιατρικές μελέτες, η επίπτωση δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του romiplostim σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο ήταν 9,6% (27/282). Από τους 27 ασθενείς, 2 ασθενείς είχαν προϋπάρχοντα δεσμευτικά, μη εξουδετερωτικά, αντισώματα έναντι του romiplostim κατά την έναρξη της μελέτης. Επιπροσθέτως, στο 2,8% (8/282) των ασθενών αναπτύχθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim. Συνολικά, στο 3,9% (11/282) των ασθενών αναπτύχθηκαν δεσμευτικά αντισώματα έναντι της ΤΡΟ σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με romiplostim. Από αυτούς τους 11 ασθενείς, 2 ασθενείς είχαν προϋπάρχοντα δεσμευτικά, μη εξουδετερωτικά, αντισώματα έναντι της ΤΡΟ. Ένας ασθενής (0,35%) είχε ένα ασθενώς θετικό αποτέλεσμα μετά την έναρξη της μελέτης για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της ΤΡΟ ενώ βρισκόταν στη μελέτη (συνακόλουθα αρνητικό για αντισώματα έναντι του romiplostim) με αρνητικό αποτέλεσμα κατά την έναρξη της μελέτης. Ο ασθενής παρουσίασε μεταβατική απόκριση αντισωμάτων για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της ΤΡΟ, με αρνητικό αποτέλεσμα στο τελευταίο χρονικό σημείο του ασθενούς που εξετάστηκε κατά την περίοδο μελέτης.

Στη μελέτη καταγραφής που πραγματοποιήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλήφθηκαν 19 επιβεβαιωμένοι παιδιατρικοί ασθενείς. Η επίπτωση δεσμευτικών αντισωμάτων μετά τη θεραπεία ήταν 16% (3/19) έναντι του romiplostim, από τους οποίους το 5,3% (1/19) ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim. Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της TPO. Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 184 επιβεβαιωμένοι ενήλικες ασθενείς. Για αυτούς τους ασθενείς, η επίπτωση δεσμευτικών αντισωμάτων μετά τη θεραπεία ήταν 3,8% (7/184) έναντι του romiplostim, από τους οποίους το 0,5% (1/184) ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim. Συνολικά στο 2,2% (4/184) των ενηλίκων ασθενών αναπτύχθηκαν δεσμευτικά, μη εξουδετερωτικά, αντισώματα έναντι της TPO.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 1.000 mcg/kg ή σε πιθήκους μετά από επανειλημμένη χορήγηση romiplostim σε δόση 500 mcg/kg (100 ή 50 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 10 mcg/kg, αντιστοίχως).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθεί υπερβολικά και να οδηγήσει σε θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Αν ο αριθμός αιμοπεταλίων αυξηθεί υπερβολικά, πρέπει να διακόπτεται το Nplate και να παρακολουθείται ο αριθμός αιμοπεταλίων. Η επανέναρξη της θεραπείας με Nplate πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας και χορήγησης (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντισταμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX04

Μηχανισμός δράσης

Το romiplostim είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης του Fc–πεπτιδίου (πεπτιδικό σωματίο) που μεταβιβάζει σήματα και ενεργοποιεί τα ενδοκυττάρια μεταγραφικά μονοπάτια μέσω του υποδοχέα της TPO (επίσης γνωστού ως cMpl) ώστε να αυξηθεί η παραγωγή αιμοπεταλίων. Το μόριο του πεπτιδικού σωματίου συνίσταται σε ένα τμήμα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1, ενώ κάθε υπομονάδα μονής αλυσίδας συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό στο C-τελικό άκρο μίας πεπτιδικής αλυσίδας που περιέχει δύο περιοχές σύνδεσης του υποδοχέα της TPO.

Το romiplostim δεν έχει ομόλογη, με την ενδογενή TPO, ακολουθία αμινοξέων. Σε προκλινικές και κλινικές δοκιμές, δεν παρουσιάστηκε διασταυρούμενη αντίδραση των αντισωμάτων έναντι του romiplostim με την ενδογενή TPO.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim έχει εκτιμηθεί για διάστημα έως 3 χρόνια συνεχόμενης θεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με romiplostim οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων. Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη του μέγιστου αποτελέσματος επί του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι περίπου 10–14 ημέρες και είναι ανεξάρτητος

της δόσης. Μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 1–10 mcg/kg romiplostim ανά κιλό βάρους σε ασθενείς με ITP, ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 1,3 έως 14,9 φορές υψηλότερος από τον αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας σε διάστημα 2 έως 3 εβδομάδων, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία διέφερε μεταξύ των ασθενών. Ο αριθμός αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ITP που έλαβαν 6 εβδομαδιαίες δόσεις του 1 ή των 3 mcg/kg romiplostim κυμαινόταν από 50 έως $450 \times 10^9/l$ για τους περισσότερους ασθενείς. Από τους 271 ασθενείς που έλαβαν romiplostim σε κλινικές δοκιμές της ITP, 55 (20%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ 27 (10%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Αποτελέσματα από κύριες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim αξιολογήθηκαν σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές μελέτες σε ενήλικες με ITP, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον μία θεραπεία πριν την εισαγωγή στη μελέτη και αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα ολόκληρου του φάσματος παρόμοιων ασθενών με ITP.

Η μελέτη S1 (20030212) αξιολόγησε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε προηγούμενες θεραπείες. Στους ασθενείς είχε διαγνωσθεί ITP για διάμεσο διάστημα 2,1 χρόνων (εύρος 0,1 έως 31,6) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν λάβει, κατά μέσο όρο, 3 θεραπείες για ITP (εύρος 1 έως 7) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (90% όλων των ασθενών), ανοσοσφαιρίνες (76%), rituximab (29%), κυτταροτοξικές θεραπείες (21%), δαναζόλη (11%) και αζαθειοπρίνη (5%). Οι ασθενείς είχαν μέσο αριθμό αιμοπεταλίων της τάξεως του $19 \times 10^9/l$ κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η μελέτη S2 (20030105) αξιολόγησε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν θρομβοπενία. Στους ασθενείς είχε διαγνωσθεί ITP για διάμεσο διάστημα 8 χρόνων (εύρος 0,6 έως 44,8) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Επιπροσθέτως της σπληνεκτομής, οι ασθενείς είχαν λάβει, κατά μέσο όρο, 6 θεραπείες για ITP (εύρος 3 έως 10) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (98% όλων των ασθενών), ανοσοσφαιρίνες (97%), rituximab (71%), δαναζόλη (37%), κυτταροτοξικές θεραπείες (68%) και αζαθειοπρίνη (24%). Οι ασθενείς είχαν μέσο αριθμό αιμοπεταλίων της τάξεως του $14 \times 10^9/l$ κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Αμφότερες οι μελέτες είχαν παρόμοιο σχεδιασμό. Οι ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν δόση έναρξης 1 mcg/kg romiplostim ανά κιλό βάρους ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς λάμβαναν μία υποδόρια ένεση εβδομαδιαίως επί 24 εβδομάδες. Οι δόσεις προσαρμόστηκαν έτσι ώστε ο αριθμός αιμοπεταλίων να διατηρείται από 50 έως $200 \times 10^9/l$. Σε αμφότερες τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα ορίστηκε ως αύξηση της αναλογίας ασθενών στους οποίους επετεύχθη σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων. Η μέση εβδομαδιαία δόση για τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ήταν 3 mcg/kg και για τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή 2 mcg/kg.

Μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών που λάμβαναν romiplostim σημείωσε σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε αμφότερες τις μελέτες. Μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες μελέτης, το romiplostim οδήγησε σε διατήρηση του αριθμού αιμοπεταλίων σε επίπεδα $\geq 50 \times 10^9/l$ σε ποσοστό από 50% έως 70% των ασθενών κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου θεραπείας στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0% έως 7% των ασθενών κατάφεραν να επιτύχουν ανταπόκριση ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Ακολουθώς παρατίθεται μία περίληψη των κυρίων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας.

Περίληψη των κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες

	Μελέτη 1 Ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή		Μελέτη 2 Ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή		Συνδυασμένες μελέτες 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Εικονικό φάρμακο (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Εικονικό φάρμακο (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Εικονικό φάρμακο (n = 42)
Αριθμός (%) ασθενών με σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων^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%)
Τιμή p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών με συνολική ανταπόκριση αιμοπεταλίων^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%)
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Μέσος αριθμός εβδομάδων με ανταπόκριση αιμοπεταλίων^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών που απαιτούσαν θεραπείες διάσωσης^d	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%)
Τιμή p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών με σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων κατά τη χορήγηση σταθερής δόσης^e	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%)
Τιμή p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Ως σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε εβδομαδιαίος αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για 6 ή περισσότερες φορές κατά τις εβδομάδες 18–25 της μελέτης χωρίς ανάγκη θεραπείας διάσωσης (ανακουφιστικής) σε οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

^b Ως συνολική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκαν σταθερές ή παροδικές ανταποκρίσεις των αιμοπεταλίων. Η παροδική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε ως εβδομαδιαίος αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για 4 ή περισσότερες φορές, κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 2–25 της μελέτης, χωρίς όμως σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων. Ο ασθενής μπορεί να μην έχει εβδομαδιαία ανταπόκριση εντός 8 εβδομάδων μετά τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης (ανακουφιστικής).

^γ Ως αριθμός των εβδομάδων με ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε ο αριθμός των εβδομάδων με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 2-25 της μελέτης. Ο ασθενής μπορεί να μην έχει εβδομαδιαία ανταπόκριση εντός 8 εβδομάδων μετά τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης (ανακουφιστικής).

^δ Ως θεραπεία διάσωσης (ανακουφιστική) ορίστηκε οποιαδήποτε θεραπεία που χορηγείται για να αυξηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς στους οποίους χρειάστηκε να χορηγηθεί θεραπεία διάσωσης (ανακουφιστική) δεν αξιολογήθηκαν ως προς την επίτευξη σταθερής ανταπόκρισης αιμοπεταλίων. Οι θεραπείες διάσωσης που επιτράπησαν στη μελέτη ήταν IVIG, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, αντι-D ανοσοσφαιρίνη και κορτικοστεροειδή.

^ε Ως σταθερή ορίστηκε η δόση που διατηρήθηκε εντός $\pm 1 \text{ mcg/kg}$ κατά τη διάρκεια των 8 τελευταίων εβδομάδων της θεραπείας.

Αποτελέσματα μελετών σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα και εμμένουσα ITP

Η μελέτη S3 (20080435) ήταν μια μονού σκέλους, ανοιχτή μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 30 \times 10^9/l$) στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Στη μελέτη εντάχθηκαν 75 ασθενείς, η διάμεση ηλικία των οποίων ήταν τα 39 έτη (εύρος 19 έως 85) και το 59% εκ των οποίων ήταν γυναίκες.

Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση της ITP έως την ένταξη στη μελέτη ήταν 2,2 μήνες (εύρος 0,1 έως 6,6). Το εξήντα τοις εκατό των ασθενών ($n = 45$) είχαν ITP για < 3 μήνες και το 40% ($n = 30$) είχαν ITP για ≥ 3 μήνες. Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων κατά τη διαλογή ήταν $20 \times 10^9/l$. Οι προηγούμενες θεραπείες για την ITP περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες και αντι-D ανοσοσφαιρίνες. Οι ασθενείς που λάμβαναν ήδη ιατρικές θεραπείες για την ITP σε συνεχές δοσολογικό σχήμα επιτράπη να συνεχίσουν αυτές τις θεραπείες καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών. Επιτρέπονταν οι θεραπείες διάσωσης (δηλ. κορτικοστεροειδή, IVIG, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, αντι-D ανοσοσφαιρίνη, δαψόνη, δαναζόλη και αζαθειοπρίνη).

Οι ασθενείς λάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες υποδόριες (SC) ενέσεις του romiplostim εντός μιας 12μηνιας περιόδου θεραπείας, με μεμονωμένες προσαρμογές της δόσης για τη διατήρηση των αριθμών αιμοπεταλίων ($50 \times 10^9/l$ έως $200 \times 10^9/l$). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η διάμεση εβδομαδιαία δόση του romiplostim ήταν 3 mcg/kg (250-750 εκατοστημόριο: 2-4 mcg/kg).

Εκ των 75 ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη 20080435, οι 70 (93%) είχαν ανταπόκριση των αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου θεραπείας. Ο μέσος αριθμός μηνών με ανταπόκριση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου θεραπείας ήταν 9,2 (95% CI: 8,3, 10,1) μήνες, ενώ ο διάμεσος αριθμός ήταν 11 (95% CI: 10, 11) μήνες. Η κατά Kaplan Meier εκτίμηση του διάρκειου χρόνου έως την πρώτη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ήταν 2,1 εβδομάδες (95% CI: 1,1, 3,0). Είκοσι τέσσερις (32%) ασθενείς είχαν σταθερή, ελεύθερη θεραπείας ύφεση όπως οριζόταν από τη διατήρηση κάθε μέτρησης αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον 6 μήνες απουσία λήψης romiplostim και οποιουδήποτε φαρμάκου για την ITP (συγχωρηγούμενου ή διάσωσης). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της διατήρησης κάθε μέτρησης αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον 6 μήνες ήταν 27 εβδομάδες (εύρος 6 έως 57).

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση της αποτελεσματικότητας, συμπεριλήφθηκαν 277 ενήλικες ασθενείς με ITP για ≤ 12 μήνες οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του romiplostim από τους ασθενείς που είχαν λάβει μέρος στις 9 μελέτες της ITP (συμπεριλαμβανομένης της μελέτης S3). Εκ των 277 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με romiplostim, οι 140 ασθενείς είχαν νεοδιαγνωσθείσα ITP (διάρκεια ITP < 3 μήνες) και οι 137 ασθενείς είχαν εμμένουσα ITP (διάρκεια ITP ≥ 3 έως ≤ 12 μήνες). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων, το οποίο οριζόταν ως τουλάχιστον 6 εβδομαδιαίες μετρήσεις αριθμών αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 18 έως 25 της θεραπείας, ήταν 50% (95% CI: 41,4% έως 58,6%) για τους 140 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και 55% (95% CI: 46,7% έως 64,0%) για τους 137 ασθενείς με εμμένουσα ITP. Ο διάμεσος (Q1, Q3) ποσοστιαίος χρόνος με ανταπόκριση αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ ήταν 100,0% (70,3%, 100,0%) για τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και 93,5% (72,2%, 100,0%) για τους ασθενείς με εμμένουσα ITP, αντίστοιχα. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους χρειάστηκε να χορηγηθούν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης ήταν 47,4% για τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και 44,9% για τους ασθενείς με εμμένουσα ITP.

Αποτελέσματα μελετών σε σύγκριση με την τρέχουσα ιατρική πρακτική (standard of care – SOC) σε ασθενείς που δεν έχουν υποστεί σπληνεκτομή

Η μελέτη S4 (20060131) ήταν μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη 52 εβδομάδων σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με romiplostim ή την τρέχουσα ιατρική πρακτική (SOC). Στους ασθενείς είχε διαγνωσθεί ITP για διάμεσο διάστημα 2 χρόνων (εύρος 0,01 έως 44,2) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή με ITP και τιμές αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$. Το romiplostim χορηγήθηκε σε 157 ασθενείς με υποδόρια ένεση (SC) άπαξ εβδομαδιαίως με δόση έναρξης 3 mcg/kg και προσαρμογή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης εντός του εύρους των 1-10 mcg/kg ώστε να διατηρηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταξύ 50 και $200 \times 10^9/l$. Οι 77 ασθενείς έλαβαν θεραπεία SOC σύμφωνα με την τρέχουσα ιατρική πρακτική ή τα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Ο συνολικός δείκτης επίπτωσης των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ήταν 8,9% (14 από τους 157 ασθενείς) στην ομάδα που έλαβε romiplostim σε σύγκριση με 36,4% (28 από τους 77 ασθενείς) στην ομάδα που έλαβε SOC με λόγο πιθανοτήτων (romiplostim έναντι SOC) 0,17 (95% CI: 0,08, 0,35).

Η συνολική επίπτωση αποτυχίας στη θεραπεία των ασθενών ήταν 11,5% (18 από τους 157 ασθενείς) στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με 29,9% (23 από τους 77 ασθενείς) στην ομάδα του SOC με λόγο πιθανοτήτων (romiplostim έναντι SOC) 0,31 (95% CI: 0,15, 0,61).

Από τους 157 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε romiplostim, οι τρεις ασθενείς δεν έλαβαν romiplostim. Από τους 154 ασθενείς που έλαβαν romiplostim η συνολική διάμεση έκθεση στο romiplostim ήταν 52,0 εβδομάδες και κυμάνθηκε από 2 έως 53 εβδομάδες. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εβδομαδιαία δόση ήταν μεταξύ 3-5 mcg/kg (250-750 εκατοστημόριο αντίστοιχα, διάμεση 3 mcg/kg).

Από τους 77 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε SOC, δύο ασθενείς δεν έλαβαν καθόλου SOC. Από τους 75 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση SOC, η συνολική διάμεση έκθεση στο romiplostim ήταν 51 εβδομάδες και κυμάνθηκε από 0,4 έως 52 εβδομάδες.

Μείωση στις επιτρεπόμενες ταυτόχρονες ιατρικές θεραπείες για την ITP

Στους ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν ήδη ιατρικές θεραπείες για την ITP σε συνεχές δοσολογικό σχήμα σε αμφοτέρους τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές μελέτες, επιτράπη να συνεχίσουν αυτές τις θεραπείες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (κορτικοστεροειδή, δαναζόλη και/ή αζαθειοπρίνη). Είκοσι ένας ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και 18 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή έλαβαν, κατά την έναρξη της μελέτης, ιατρικές θεραπείες για ITP (κυρίως κορτικοστεροειδή) στο πλαίσιο διεξαγωγής της. Όλοι (100%) οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και λάμβαναν romiplostim κατάφεραν να ελαττώσουν τη δόση περισσότερο από 25% ή να διακόψουν τις ταυτόχρονες ιατρικές θεραπείες για την ITP μέχρι το τέλος της περιόδου θεραπείας σε σύγκριση με το 17% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ενώ το 73% των ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και λάμβαναν romiplostim κατάφεραν να ελαττώσουν τη δόση περισσότερο από 25% ή να διακόψουν τις ταυτόχρονες ιατρικές θεραπείες για την ITP μέχρι το τέλος της μελέτης σε σύγκριση με το 50% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αιμορραγικά επεισόδια

Στη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος για την ITP σε ενήλικες ασθενείς, παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ αιμορραγικών επεισοδίων και αριθμού αιμοπεταλίων. Όλα τα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια (≥ 3 ου βαθμού) συνέβησαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 30 \times 10^9/l$, ενώ όλα τα αιμορραγικά επεισόδια ≥ 2 ου βαθμού συνέβησαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη συνολική συχνότητα

αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν romiplostim και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες, 9 ασθενείς ανέφεραν ένα αιμορραγικό επεισόδιο το οποίο θεωρήθηκε σοβαρό (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] εικονικό φάρμακο, λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,59, 95% CI = (0,15, 2,31)). Αιμορραγικά επεισόδια 2ου ή υψηλότερου βαθμού αναφέρθηκαν στο 15% των ασθενών που λάμβαναν romiplostim και στο 34% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,35, 95% CI = (0,14, 0,85)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής δεδομένων για παιδιά ηλικίας < 1 έτους.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim αξιολογήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές μελέτες. Η μελέτη S5 (20080279) ήταν μία μελέτη φάσης 3 με 24 εβδομάδες θεραπείας με romiplostim και η μελέτη S6 (20060195) ήταν μία μελέτη φάσης 1/2 με 12 εβδομάδες θεραπείας με romiplostim (έως και 16 εβδομάδες για κατάλληλους ανταποκριθέντες που εισέρχονται σε μία περίοδο αξιολόγησης της φαρμακοκινητικής 4 εβδομάδων).

Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας ≥ 1 έτους έως < 18 ετών) με θρομβοκυτταροπενία (ορίζεται ως μέσος αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 30 \times 10^9/l$ από 2 μετρήσεις απουσία μέτρησης $> 35 \times 10^9/l$ και στις δύο μελέτες) και ITP, ανεξάρτητα από την κατάσταση σπληνεκτομής.

Στη μελέτη S5, 62 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν romiplostim (n = 42) ή εικονικό φάρμακο (n = 20) και διαστρωματώθηκαν σε 1 από 3 ηλικιακές ομάδες. Η δόση έναρξης 1 mcg/kg του romiplostim και οι δόσεις προσαρμόστηκαν με σκοπό τη διατήρηση του αριθμού αιμοπεταλίων (50 έως $200 \times 10^9/l$). Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη εβδομαδιαία δόση ήταν 3-10 mcg/kg και η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση στο πλαίσιο της μελέτης ήταν 10 mcg/kg. Οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ εβδομαδιαίες ενέσεις υποδορίως για 24 εβδομάδες. Από τους 62 ασθενείς, οι 48 ασθενείς είχαν ITP για > 12 μήνες (32 ασθενείς έλαβαν romiplostim και 16 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επίπτωση σταθερής ανταπόκρισης, η οποία ορίζεται ως επίτευξη τουλάχιστον 6 εβδομαδιαίων μετρήσεων αριθμών αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 18 έως 25 της θεραπείας. Συνολικά, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του romiplostim πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p = 0,0018). Συνολικά 22 ασθενείς (52%) είχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με 2 ασθενείς (10%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου: ≥ 1 έως < 6 ετών - 38% έναντι 25%, ≥ 6 έως < 12 ετών - 56% έναντι 11%, ≥ 12 έως < 18 ετών - 56% έναντι 0.

Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, η επίπτωση σταθερής ανταπόκρισης ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p = 0,0022). Συνολικά 17 ασθενείς (53,1%) είχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με 1 ασθενή (6,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου: ≥ 1 έως < 6 ετών - 28,6% έναντι 25%, ≥ 6 έως < 12 ετών - 63,6% έναντι 0%, ≥ 12 έως < 18 ετών - 57,1% έναντι 0%.

Το σύνθετο αιμορραγικό επεισόδιο ορίστηκε ως κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια ή χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης για την πρόληψη ενός κλινικά σημαντικού αιμορραγικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 2 έως 25 της περιόδου θεραπείας. Ένα κλινικά σημαντικό αιμορραγικό επεισόδιο ορίστηκε ως αιμορραγικό επεισόδιο βαθμού ≥ 2 σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE), έκδοση 3.0. Ο μέσος (SD) αριθμός σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 1,9 (4,2) για την ομάδα του romiplostim και 4,0 (6,9) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με διάμεσο (Q1, Q3) αριθμό αιμορραγικών επεισοδίων

0,0 (0, 2) για την ομάδα του romiplostim και 0,5 (0, 4,5) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, ο μέσος (SD) αριθμός σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 2,1 (4,7) για την ομάδα του romiplostim και 4,2 (7,5) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με διάμεσο (Q1, Q3) αριθμό αιμορραγικών επεισοδίων 0,0 (0, 2) για την ομάδα του romiplostim και 0,0 (0, 4) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Λόγω του ότι ο στατιστικός έλεγχος για την επίπτωση της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης δεν ήταν σημαντικός, δεν πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος για το καταληκτικό σημείο του αριθμού σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων.

Στη μελέτη S6, 22 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν romiplostim (n = 17) ή εικονικό φάρμακο (n = 5). Οι δόσεις αυξάνονταν κατά 2 mcg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ο στοχευόμενος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν $\geq 50 \times 10^9/l$. Η θεραπεία με το romiplostim είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0008$). Από τους 22 ασθενείς, οι 17 ασθενείς είχαν ITP για > 12 μήνες (14 ασθενείς λάμβαναν romiplostim και 3 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Η θεραπεία με το romiplostim είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0147$).

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη συμμετοχή τους σε μία προηγούμενη μελέτη του romiplostim (συμπεριλαμβανομένης της μελέτης S5) μπορούσαν να ενταχθούν στη μελέτη S7 (20090340), μία μελέτη επέκτασης ανοιχτού σχεδιασμού για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας χορήγησης romiplostim σε θρομβοκυτταροπενικούς παιδιατρικούς ασθενείς με ITP.

Συνολικά 66 ασθενείς εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 54 ασθενών (82%) που είχαν ολοκληρώσει τη μελέτη S5. Από αυτούς, οι 65 ασθενείς (98,5%) έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση romiplostim. Η διάμεση (Q1, Q3) διάρκεια της θεραπείας ήταν 135,0 εβδομάδες (95,0 εβδομάδες, 184,0 εβδομάδες). Η διάμεση (Q1, Q3) μέση εβδομαδιαία δόση ήταν 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Η διάμεση (Q1, Q3) συχνότερα ληφθείσα δόση από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Από τους 66 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 63 ασθενείς είχαν ITP για > 12 μήνες. Και οι 63 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση romiplostim. Η διάμεση (Q1, Q3) διάρκεια της θεραπείας ήταν 138,0 εβδομάδες (91,1 εβδομάδες, 186,0 εβδομάδες). Η διάμεση (Q1, Q3) μέση εβδομαδιαία δόση ήταν 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Η διάμεση (Q1, Q3) συχνότερα ληφθείσα δόση από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

Σε ολόκληρη τη μελέτη, η συνολική επίπτωση ανταπόκρισης αιμοπεταλίων στους ασθενείς (1 ή περισσότερες μετρήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ χωρίς τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) ήταν 93,8% (n = 61) και ήταν παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Σε όλους τους ασθενείς, ο διάμεσος (Q1, Q3) αριθμός μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 30,0 μήνες (13,0 μήνες, 43,0 μήνες) και το διάμεσο (Q1, Q3) χρονικό διάστημα παραμονής στη μελέτη ήταν 34,0 μήνες (24,0 μήνες, 46,0 μήνες). Σε όλους τους ασθενείς, το διάμεσο (Q1, Q3) ποσοστό μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 93,33% (67,57%, 100,00%) και ήταν παρόμοιο μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, η συνολική επίπτωση ανταπόκρισης αιμοπεταλίων στους ασθενείς ήταν 93,7% (n = 59) και ήταν παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Σε όλους τους ασθενείς, ο διάμεσος (Q1, Q3) αριθμός μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 30,0 μήνες (13,0 μήνες, 43,0 μήνες) και το διάμεσο (Q1, Q3) χρονικό διάστημα παραμονής στη μελέτη ήταν 35,0 μήνες (23,0 μήνες, 47,0 μήνες). Σε όλους τους ασθενείς, το διάμεσο (Q1, Q3) ποσοστό μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 93,33% (67,57%, 100,00%) και ήταν παρόμοιο μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Συνολικά 31 ασθενείς (47,7%) έλαβαν συγχρηγούμενη θεραπεία για την ITP κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων 23 ασθενών (35,4%) που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης και 5 ασθενών (7,7%) που λάμβαναν συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή για την ITP κατά την έναρξη της μελέτης. Ο επιπολασμός συγχρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής για την ITP από τους ασθενείς

παρουσίασε μία τάση μείωσης στη διάρκεια της μελέτης: από 30,8% (εβδομάδες 1 έως 12) σε < 20,0% (εβδομάδες 13 έως 240) και στη συνέχεια 0% από την εβδομάδα 240 έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, 29 ασθενείς (46,0%) έλαβαν συγχρηματοδοτούμενη θεραπεία για την ITP κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων 21 ασθενών (33,3%) που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης και 5 ασθενών (7,9%) που λάμβαναν συγχρηματοδοτούμενη φαρμακευτική αγωγή για την ITP κατά την έναρξη της μελέτης. Ο επιπολασμός συγχρηματοδοτούμενης φαρμακευτικής αγωγής για την ITP από τους ασθενείς παρουσίασε μία τάση μείωσης στη διάρκεια της μελέτης: από 31,7% (εβδομάδες 1 έως 12) σε < 20,0% (εβδομάδες 13 έως 240) και στη συνέχεια 0% από την εβδομάδα 240 έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Ο επιπολασμός χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης από τους ασθενείς παρουσίασε μία τάση μείωσης στη διάρκεια της μελέτης: από 24,6% (εβδομάδες 1 έως 12) σε < 13,0% (εβδομάδες 13 έως 216), στη συνέχεια 0% μετά την εβδομάδα 216 έως την ολοκλήρωση της μελέτης. Παρόμοια μείωση του επιπολασμού χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης από τους ασθενείς στη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκε στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες: από 25,4% (εβδομάδες 1 έως 12) σε ≤ 13,1% (εβδομάδες 13 έως 216), στη συνέχεια 0% μετά την εβδομάδα 216 έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Η μελέτη S8 (20101221) ήταν μια φάσης 3, μακροπρόθεσμη, μονού σκέλους, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη που διενεργήθηκε σε 203 παιδιατρικούς ασθενείς με ITP διαγνωσθείσα για τουλάχιστον 6 μήνες και οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία για την ITP (εξαιρουμένου του romiplostim) ή δεν ήταν επιλέξιμοι για άλλες θεραπείες της ITP. Το romiplostim χορηγούνταν εβδομαδιαίως με υποδόρια ένεση με δόση έναρξης 1 mcg/kg και εβδομαδιαίες προσαυξήσεις έως μια μέγιστη δόση 10 mcg/kg για την επίτευξη ενός στοχευόμενου αριθμού αιμοπεταλίων μεταξύ $50 \times 10^9/l$ και $200 \times 10^9/l$. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 10 έτη (εύρος 1 έως 17 έτη) και η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 155,9 (εύρος, 8,0 έως 163,0) εβδομάδες.

Το μέσο (SD) και το διάμεσο ποσοστό του χρόνου με ανταπόκριση αιμοπεταλίων (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$) εντός των πρώτων 6 μηνών από την έναρξη του romiplostim χωρίς τη χρήση φαρμάκου διάσωσης για τις προηγούμενες 4 εβδομάδες ήταν 50,57% (37,01) και 50,0%, αντίστοιχα. Εξήντα (29,6%) ασθενείς συνολικά έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης. Επιτρέπονταν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης (δηλ. κορτικοστεροειδή, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, IVIG, αζαθειοπρίνη, αντι-D ανοσοσφαιρίνη και δαναζόλη).

Η μελέτη S8 αξιολόγησε επίσης τον μυελό των οστών ως προς τον σχηματισμό ρετικουλίνης και κολλαγόνου, καθώς και για ανωμαλίες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με romiplostim. Η τροποποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης Bauermeister χρησιμοποιήθηκε για τις αξιολογήσεις της ρετικουλίνης και του κολλαγόνου, ενώ για την κατάδειξη ανωμαλιών στον μυελό των οστών χρησιμοποιήθηκαν κυτταρογενετική και φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH). Με βάση την ομάδα στην οποία εκχωρήθηκαν κατά τον χρόνο ένταξης στη μελέτη, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς τον σχηματισμό ρετικουλίνης και κολλαγόνου στο έτος 1 (ομάδα 1) ή στο έτος 2 (ομάδα 2) σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς του μυελού των οστών κατά την έναρξη της μελέτης. Από το σύνολο των 79 ασθενών που εντάχθηκαν στις 2 ομάδες, οι 27 από τους 30 (90%) ασθενείς στην ομάδα 1 και οι 36 από τους 49 (73,5%) ασθενείς στην ομάδα 2 είχαν αξιολογήσιμες βιοψίες μυελού των οστών κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αυξημένος σχηματισμός ινών ρετικουλίνης αναφέρθηκε για το 18,5% (5 εκ των 27) ασθενών στην ομάδα 1 και το 47,2% (17 εκ των 36) ασθενών στην ομάδα 2. Κανένας ασθενής σε οποιαδήποτε εκ των δύο ομάδων δεν ανέπτυξε ίνωση κολλαγόνου ή ανωμαλία του μυελού των οστών η οποία να μη συνάδει με υποκείμενη διάγνωση ITP.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του romiplostim περιελάμβανε διαμεσολαβούμενη από το φαρμακολογικό στόχο διάθεση στον οργανισμό η οποία ενδεχομένως διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς θρομβοποιητίνης (TPO) στα αιμοπετάλια και σε άλλα κύτταρα της θρομβοποιητικής σειράς, όπως τα megakaryocytes.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση 3 έως 15 mcg/kg, τα μέγιστα επίπεδα romiplostim στον ορό ασθενών με ITP σημειώθηκαν μετά από 7-50 ώρες (μέσος όρος 14 ώρες). Οι συγκεντρώσεις στον ορό ποικίλαν μεταξύ των ασθενών και δε συσχετίζονταν με τη δόση που είχε χορηγηθεί. Τα επίπεδα romiplostim στον ορό φαίνεται πως είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του romiplostim μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ελαττώθηκε μη γραμμικά από 122 σε 78,8 και, εν συνεχεία, σε 48,2 ml/kg για ενδοφλέβιες δόσεις 0,3, 1,0 και 10 mcg/kg, αντιστοίχως, σε υγιή άτομα. Αυτή η μη γραμμική ελάττωση του όγκου κατανομής συνάδει με τη διαμεσολαβούμενη από το φαρμακολογικό στόχο σύνδεση του romiplostim (στα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια) που μπορεί να κορεστεί στις υψηλότερες δόσεις που χορηγούνται.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του romiplostim σε ασθενείς με ITP κυμαινόταν από 1 έως 34 ημέρες (μέσος όρος 3,5 ημέρες).

Η απέκκριση του romiplostim ορού εξαρτάται εν μέρει από τον υποδοχέα θρομβοποιητίνης (TPO) στα αιμοπετάλια. Ως αποτέλεσμα μίας χορηγηθείσας δόσης, οι ασθενείς με υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων παρουσιάζουν χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό και *το αντίστροφο*. Σε μία άλλη κλινική δοκιμή της ITP, δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση υψηλών συγκεντρώσεων στον ορό μετά από 6 εβδομαδιαίες δόσεις romiplostim (3 mcg/kg).

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του romiplostim σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί, ενώ φαίνεται να μην επηρεάζεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από την ηλικία, το βάρος και το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα φαρμακοκινητικής του romiplostim συλλέχθηκαν από δύο μελέτες σε 21 παιδιατρικούς ασθενείς με ITP. Στη μελέτη S6 (20060195), οι συγκεντρώσεις του romiplostim ήταν διαθέσιμες από 17 ασθενείς σε δόσεις που κυμαίνονταν από 1 έως 10 mcg/kg. Στη Μελέτη S7 (20090340), οι εντατικές συγκεντρώσεις του romiplostim ήταν διαθέσιμες από 4 ασθενείς (2 σε δόση 7 mcg/kg και 2 σε δόση 9 mcg/kg). Οι συγκεντρώσεις του romiplostim στον ορό παιδιατρικών ασθενών με ITP ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ITP που λάμβαναν romiplostim στο ίδιο δοσολογικό εύρος. Παρομοίως με τις παρατηρήσεις σε ενήλικες με ITP, η φαρμακοκινητική του romiplostim παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP, δεν είναι αξιόπιστη και δεν έχει προγνωστική αξία. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθεί οποιοδήποτε ουσιαστικό συμπέρασμα σε σχέση με την επίδραση της δόσης και της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του romiplostim.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διενεργήθησαν τοξικολογικές μελέτες πολλαπλών δόσεων romiplostim σε αρουραίους για 4 εβδομάδες και σε πιθήκους για διάστημα έως και 6 μήνες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τις μελέτες αυτές σχετίζονταν με τη θρομβοποιητική δράση του romiplostim και ήταν παρεμφερείς, ανεξαρτήτως της διάρκειας της μελέτης. Η χορήγηση romiplostim σχετίστηκε επίσης με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Παρατηρήθηκε μυελοϊνωση στο μυελό των οστών αρουραίων σε όλα τα ελεγχθέντα επίπεδα δόσεων. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκε μυελοϊνωση σε πειραματόζωα μετά από περίοδο ανάρρωσης μετά τη θεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων, γεγονός που υποδηλώνει ότι το σύμβαμα (μυελοϊνωση) είναι αναστρέψιμο.

Σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας ενός μηνός που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους παρατηρήθηκε ήπια μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Σημειώθηκε επίσης διεγερτική δράση στην παραγωγή λευκοκυττάρων, καθώς προκλήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων, των μονοπύρηνων και των ηωσινόφιλων στο περιφερικό αίμα. Στη χρόνια μελέτη πιθήκων η οποία είχε μεγαλύτερη διάρκεια δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα κύτταρα της ερυθράς και της λευκής σειράς όταν το romiplostim χορηγήθηκε για 6 μήνες, ενώ η χορήγησή του μειώθηκε από τρεις σε μία φορά την εβδομάδα. Επιπροσθέτως, στις βασικές μελέτες φάσης 3, το romiplostim δεν επηρέασε τα κύτταρα της ερυθράς και της λευκής σειράς σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Λόγω του σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα του romiplostim σε αρουραίους συχνά ελαττώνονταν κατά την παρατεταμένη διάρκεια χορήγησης. Τοξικοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν αλληλεπίδραση των αντισωμάτων με τις μετρούμενες συγκεντρώσεις. Μολονότι ερευνήθηκαν υψηλές δόσεις στις μελέτες με ζώα, λόγω των διαφορών μεταξύ πειραματόζων και ανθρώπων αναφορικά με την ευαισθησία του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος του romiplostim και τη δράση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων, δε μπορούν να εκτιμηθούν αξιόπιστα τα όρια ασφάλειας.

Καρκινογένεση

Η πιθανότητα καρκινογένεσης του romiplostim δεν έχει αξιολογηθεί. Συνεπώς, ο κίνδυνος πιθανής καρκινογένεσης από το romiplostim στον άνθρωπο παραμένει άγνωστος.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε όλες τις μελέτες ανάπτυξης, σχηματίστηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα, γεγονός το οποίο μπορεί να ανέστειλε τις επιδράσεις του romiplostim. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντίκια και αρουραίους, σημειώθηκε μείωση του μητρικού σωματικού βάρους μόνο στα ποντίκια. Στα ποντίκια υπήρχαν ενδείξεις αυξημένης απώλειας του κύηματος μετά την εμφύτευση. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας κύησης και ελαφρά αύξηση της συχνότητας περιγεννητικής θνησιμότητας. Είναι γνωστό ότι το romiplostim διαπερνά το φραγμό του πλακούντα στους αρουραίους και μπορεί να μεταφερθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο διεγείροντας, με αυτόν τον τρόπο, την εμβρυϊκή παραγωγή αιμοπεταλίων. Δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση του romiplostim στη γονιμότητα των αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Σουκρόζη
L-ιστιδίνη
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Πολυσορβικό 20

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση: Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση επί 24 ώρες στους 25°C και για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, όταν το προϊόν προστατεύεται από το φως και διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 25°C ή τις 24 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C), μακριά από το φως.

Μετά την αραίωση: Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση καταγράφηκε για 4 ώρες στους 25°C όταν το αραιωμένο προϊόν διατηρήθηκε σε σύριγγα μίας χρήσης ή για 4 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C) όταν το αραιωμένο προϊόν διατηρήθηκε στο αρχικό φιαλίδιο.

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το χρονικό διάστημα φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση εναπόκεινται στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25°C σε σύριγγες μίας χρήσης ή τις 4 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C) στα αρχικά φιαλίδια, προστατευμένα από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

Μπορεί να αφαιρεθεί από το ψυγείο για χρονικό διάστημα 30 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. Παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο μίας δόσης (τύπου I διαφανές γυάλινο) με πώμα (ελαστικό από χλωροβουτύλιο), κάλυμμα (αλουμινίου) και αποσπώμενο προστατευτικό περίβλημα (από πολυπροπυλένιο). Το καπάκι του φιαλιδίου των 125 mcg είναι μπλε, το καπάκι του φιαλιδίου των 250 mcg είναι κόκκινο και το καπάκι του φιαλιδίου των 500 mcg είναι μπλε.

Το κουτί περιέχει 1 ή 4 φιαλίδια romiplostim.

Μπορεί να μη διατεθούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση

Το Nplate είναι ένα αποστειρωμένο φαρμακευτικό προϊόν χωρίς συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η ανασύστασή του θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την ορθή πρακτική άσηπτης παρασκευής.

Nplate 125 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Η ανασύσταση της κόνεως Nplate 125 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος θα πρέπει να γίνεται με 0,44 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα όγκου 0,25 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 125 mcg romiplostim (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Η ανασύσταση της κόνεως Nplate 250 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος θα πρέπει να γίνεται με 0,72 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 0,5 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 250 mcg romiplostim (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Η ανασύσταση της κόνεως Nplate 500 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος θα πρέπει να γίνεται με 1,2 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 1 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 500 mcg romiplostim (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

Περιεχόμενο Φιαλιδίου:

Nplate φιαλίδιο μιας χρήσης	Συνολικό περιεχόμενο φιαλιδίου σε romiplostim		Όγκος ενέσιμου αποστειρωμένου ύδατος		Προϊόν προς χορήγηση και όγκος	Τελική συγκέντρωση
125 mcg	230 mcg	+	0,44 ml	=	125 mcg σε 0,25 ml	500 mcg/ml
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg σε 0,50 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,20 ml	=	500 mcg σε 1,00 ml	500 mcg/ml

Μόνο αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα χλωριούχου νατρίου ή βακτηριοστατικό ύδωρ για την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Το ύδωρ για ενέσιμα θα πρέπει να ενίεται μέσα στο φιαλίδιο. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ανακατεύεται με ήπια αναστροφή κατά τη διάρκεια της διάλυσης. Μην ανακινείτε ή αναταράσσετε βίαια το φιαλίδιο. Συνήθως, η διάλυση του Nplate διαρκεί λιγότερο από 2 λεπτά. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο και δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν είναι αλλοιωμένο το χρώμα του ή/και εάν υπάρχουν σωματίδια.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. Παράγραφο 6.3

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αραίωση (απαιτείται όταν η υπολογισθείσα ατομική δόση του ασθενούς είναι μικρότερη από 23 mcg)

Η αρχική ανασύσταση του romiplostim με τους καθορισμένους όγκους αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έχει ως αποτέλεσμα συγκέντρωση 500 mcg/ml σε όλα τα μεγέθη φιαλιδίων. Εάν η υπολογισθείσα ατομική δόση ασθενούς είναι μικρότερη από 23 mcg (βλ. παράγραφο 4.2), απαιτείται επιπρόσθετο βήμα αραίωσης με **στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά** για να προκύψουν 125 mcg/ml και για να διασφαλιστεί ο ακριβής όγκος διαλύματος (βλ. κάτωθι τον πίνακα).

Κατευθυντήριες Οδηγίες Αραίωσης:

Φιαλίδιο μίας χρήσης Nplate	Προσθέστε αυτόν τον όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά στο ανασυσταθέν φιαλίδιο	Συγκέντρωση μετά την αραίωση
125 mcg	1,38 ml	125 mcg/ml

Φιαλίδιο μίας χρήσης Nplate	Προσθέστε αυτόν τον όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά στο ανασυσταθέν φιαλίδιο	Συγκέντρωση μετά την αραίωση
250 mcg	2,25 ml	125 mcg/ml
500 mcg	3,75 ml	125 mcg/ml

Μόνο στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραίωση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται δεξτρόζη (5%) σε ύδωρ ή αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ για την αραίωση. Δεν έχει δοκιμαστεί άλλο μέσο αραίωσης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Φεβρουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mcg romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 250 mcg romiplostim σε όγκο 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος (500 mcg/ml). Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 250 mcg romiplostim.

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mcg romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 500 mcg romiplostim σε όγκο 1 ml ενέσιμου διαλύματος (500 mcg/ml). Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 500 mcg romiplostim.

Το romiplostim παράγεται με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε *Escherichia coli* (*E. coli*).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ένεση).

Η κόνις είναι λευκή.

Ο διαλύτης είναι ένα διάφανο, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nplate ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών νόσων.

Δοσολογία

Το Nplate πρέπει να χορηγείται μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

Αρχική δόση

Η αρχική δόση romiplostim είναι 1 mcg/kg τρέχοντος σωματικού βάρους.

Υπολογισμός δόσης

Αρχική ή επακόλουθη δόση χορηγούμενη μια φορά την εβδομάδα:	Βάρος σώματος* σε kg x Δόση σε mcg/kg = Ατομική δόση ασθενούς σε mcg
Όγκος διαλύματος προς χορήγηση:	Δόση σε mcg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}}$ = Ποσότητα προς ένεση σε ml
Παράδειγμα:	Ασθενής βάρους 75 kg ξεκινά με 1 mcg/kg romiplostim ανά κιλό βάρους. Ατομική δόση ασθενούς = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ mcg/kg} = 75 \text{ mcg}$ Αντίστοιχη ποσότητα Nplate προς ένεση = $75 \text{ mcg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}} = 0,15 \text{ ml}$

* Για τον υπολογισμό της δόσης του romiplostim θα πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείται το τρέχον σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας. Μελλοντικές δοσολογικές προσαρμογές θα πρέπει να βασίζονται μόνο σε μεταβολές του αριθμού αιμοπεταλίων και να γίνονται με αυξήσεις κατά 1 mcg/kg (βλ. τον κάτωθι πίνακα).

Προσαρμογές της δόσης

Χρησιμοποιήστε το τρέχον σωματικό βάρος του ασθενούς κατά την έναρξη της θεραπείας για να υπολογίσετε τη δόση. Η εβδομαδιαία δόση του romiplostim θα πρέπει να προσαρμόζεται με αυξήσεις κατά 1 mcg/kg έως ότου επιτευχθεί αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ στον ασθενή. Παρακολουθείτε τον αριθμό αιμοπεταλίων εβδομαδιαίως, μέχρις ότου αυτός σταθεροποιηθεί ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ τουλάχιστον για 4 εβδομάδες χωρίς προσαρμογή της δόσης). Εν συνεχεία, αξιολογείτε τον αριθμό αιμοπεταλίων σε μηνιαία βάση. Η μέγιστη εβδομαδιαία δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mcg/kg.

Προσαρμόστε τη δόση ως ακολούθως:

Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/\text{l}$)	Ενέργεια
< 50	Αυξήστε τη δόση που χορηγείται μια φορά την εβδομάδα κατά 1 mcg/kg
> 150 για δύο συνεχόμενες εβδομάδες	Ελαττώστε τη δόση που χορηγείται μια φορά την εβδομάδα κατά 1 mcg/kg
> 250	Μη χορηγήσετε το φάρμακο και συνεχίστε να αξιολογείτε τον αριθμό αιμοπεταλίων εβδομαδιαίως Αφού ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί σε επίπεδα $< 150 \times 10^9/\text{l}$, επαναχορηγήστε τη δόση που χορηγείται μια φορά την εβδομάδα ελαττωμένη κατά 1 mcg/kg

Λόγω της διαφορετικής ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων μεταξύ των ατόμων, σε ορισμένους ασθενείς ο αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να υποχωρήσει απότομα σε επίπεδα χαμηλότερα από $50 \times 10^9/\text{l}$ μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, εάν ενδείκνυται από κλινικής άποψης, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης υψηλότερου ορίου του αριθμού των αιμοπεταλίων για τη μείωση της δόσης ($200 \times 10^9/\text{l}$) και τη διακοπή της θεραπείας ($400 \times 10^9/\text{l}$), σύμφωνα με την κρίση του γιατρού.

Η απώλεια της ανταπόκρισης ή η αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά τη χορήγηση romiplostim εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.4, απώλεια της ανταπόκρισης στο romiplostim).

Διακοπή θεραπείας

Η θεραπεία με romiplostim θα πρέπει να διακοπεί εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδα ικανά να αποτρέψουν κλινικά σημαντική αιμορραγία μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με romiplostim στη μέγιστη εβδομαδιαία δόση των 10 mcg/kg.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά σε τακτά χρονικά διαστήματα και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται από το θεράποντα ιατρό, σε εξατομικευμένη βάση και για τους ασθενείς που δεν έχουν υποστεί σπληνεκτομή αυτό θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει αξιολόγηση σχετική με τη σπληνεκτομή. Επανεμφάνιση της θρομβοπενίας είναι πιθανή μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν έχουν παρατηρηθεί γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας < 65 και ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Μολονότι βάσει αυτών των δεδομένων δεν απαιτείται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς, εντούτοις, συνιστάται προσοχή λόγω του μικρού αριθμού ηλικιωμένων ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη βάση δεδομένων μέχρι τώρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim 250/500 mcg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, που χρησιμοποιείται επίσης για αυτοχορήγηση σε επιλέξιμους ενήλικες ασθενείς, δεν έχει καθοριστεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η αυτοχορήγηση του romiplostim δεν επιτρέπεται σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Άλλες φαρμακευτικές μορφές / περιεκτικότητες μπορεί να είναι περισσότερο κατάλληλες για χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το romiplostim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία ≥ 7 κατά Child-Pugh), εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του αναγνωρισμένου κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας σε ασθενείς με θρομβοπενία που σχετίζεται με ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές της θρομβοποιητίνης (TPO) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν η χρήση του romiplostim κριθεί απαραίτητη, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές δοκιμές σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Το Nplate θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Μετά την ανασύσταση της κόνεως, το ενέσιμο διάλυμα Nplate χορηγείται υποδορίως. Ο όγκος της ένεσης μπορεί να είναι πολύ μικρός. Κατά την παρασκευή του Nplate προσοχή θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της δόσης και ανασύστασης με το σωστό όγκο του αποστειρωμένου ύδατος για ένεση. Ειδικά μέριμνα πρέπει να ληφθεί για να εξασφαλιστεί ότι ο κατάλληλος όγκος του

Nplate απομακρύνεται από το φιαλίδιο για υποδόρια χορήγηση – θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με διαβαθμίσεις της τάξεως του 0,01 ml.

Σε ασθενείς που έχουν ένα σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον 4 εβδομάδες χωρίς προσαρμογή της δόσης μπορεί, κατά την κρίση του επιβλέποντος ιατρού, να αυτοχορηγείται ενέσιμο διάλυμα Nplate. Οι ασθενείς που επιλέγονται για την αυτοχορήγηση του Nplate πρέπει να εκπαιδεύονται σε αυτές τις διαδικασίες.

Μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες της αυτοχορήγησης, ο ασθενής θα πρέπει και πάλι να επιβλέπεται, κατά την ανασύσταση και τη χορήγηση Nplate. Μόνο οι ασθενείς που αποδεικνύουν την ικανότητα για την ανασύσταση και την αυτοχορήγηση του Nplate επιτρέπεται να συνεχίσουν να το κάνουν.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε παραγόμενες από την *E. coli* πρωτεΐνες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Επανεμφάνιση θρομβοπενίας και αιμορραγίας μετά από διακοπή της θεραπείας

Η θρομβοπενία είναι πιθανόν να επανεμφανιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας με romiplostim. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας εάν η θεραπεία με romiplostim διακοπεί ενώ χορηγούνται αντιπηκτικοί ή αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανή ελάττωση του αριθμού αιμοπεταλίων και να αντιμετωπίζονται ιατρικά προκειμένου να αποφευχθεί η αιμορραγία μετά τη διακοπή της θεραπείας με romiplostim. Εάν διακοπεί η θεραπεία με romiplostim, συνιστάται επανέναρξη της θεραπείας για την ΙΤΡ σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η πρόσθετη ιατρική αντιμετώπιση μπορεί να περιλαμβάνει διακοπή της αντιπηκτικής και/ή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης ή χορήγηση αιμοπεταλίων.

Αυξημένη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών

Η αυξημένη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών θεωρείται αποτέλεσμα διέγερσης του υποδοχέα της ΤΡΟ, η οποία οδηγεί σε αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών που μπορούν, ακολούθως, να απελευθερώσουν κυτταροκίνες. Η αύξηση της ρετικουλίνης μπορεί να υποδηλωθεί από μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού αίματος και να ανιχνευθεί με βιοψία μυελού των οστών. Κατά συνέπεια, συνιστώνται εξετάσεις για μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα σε επίχρισμα περιφερικού αίματος και γενική εξέταση αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με romiplostim. Βλ. παράγραφο 4.8 για πληροφορίες σχετικά με τις αυξήσεις της ρετικουλίνης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με romiplostim.

Εάν παρατηρηθεί απώλεια της αποτελεσματικότητας και παθολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος στους ασθενείς, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση romiplostim, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιηθεί φυσική εξέταση και να διερευνηθεί το ενδεχόμενο βιοψίας μυελού των οστών με κατάλληλη χρώση για ρετικουλίνη. Επίσης, θα πρέπει να γίνει σύγκριση με προηγούμενη βιοψία μυελού των οστών, εάν είναι διαθέσιμη. Εάν διατηρείται η αποτελεσματικότητα ενώ παρατηρείται παθολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος, ο ιατρός θα πρέπει να προβεί σε κατάλληλη κλινική εκτίμηση, συμπεριλαμβάνοντας το ενδεχόμενο βιοψίας μυελού των οστών, ενώ θα πρέπει να επαναξιολογήσει

τη σχέση κινδύνου-οφέλους του romiplostim καθώς και εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για την ITP.

Θρομβωτικές/Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Έχουν παρατηρηθεί θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, με τη χρήση romiplostim στον πληθυσμό ITP. Τα συμβάντα αυτά προέκυψαν ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα των θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών συμβάντων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν 6.0% με το romiplostim και 3.6% με το εικονικό φάρμακο. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του romiplostim σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολισμό, συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι περιοριστικά, των κληρονομικών (π.χ. παράγοντας V Leiden) ή των επίκτητων παραγόντων κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), της προχωρημένης ηλικίας, των ασθενών με παρατεταμένες περιόδους ακινησίας, των κακοηθειών, των αντισυλληπτικών και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, της χειρουργικής επέμβασης / της ύπαρξης τραύματος, της παχυσαρκίας και του καπνίσματος. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών συμβάντων και η άμεση αντιμετώπιση, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες και την ιατρική πρακτική.

Περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΤΕΕ), συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που λάμβαναν romiplostim. Το romiplostim θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Λάθη κατά την φαρμακευτική αγωγή

Λάθη κατά την φαρμακευτική αγωγή συμπεριλαμβανομένης της υπερδοσολογίας και υποδοσολογίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Nplate, οι οδηγίες για τον υπολογισμό της δόσης και την προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2).

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων που σχετίζονται με θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αυξηθεί υπερβολικά, διακόψτε το Nplate και παρακολουθήστε τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Ξαναξεκινήστε την θεραπεία με Nplate σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας και χορήγησης. Η υποδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερο από τον αναμενόμενο αριθμό αιμοπεταλίων και στην εν δυνάμει αιμορραγία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν Nplate (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.9).

Εξέλιξη υπαρχόντων Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων (ΜΔΣ)

Θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για το romiplostim έχει διαπιστωθεί μόνο για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που σχετίζεται με την ITP (βλ. παράγραφο 4.1) και το romiplostim δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με τη θρομβοπενία.

Η διάγνωση της ITP σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί μέσω του αποκλεισμού άλλων κλινικών παθήσεων που εκδηλώνονται με θρομβοπενία και, ιδιαίτερα, θα πρέπει να έχει αποκλειστεί η διάγνωση ΜΔΣ. Αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών θα πρέπει κανονικά να έχει πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου και της θεραπείας για εκείνους με συστηματικά συμπτώματα ή παθολογικά κλινικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία με romiplostim σε ασθενείς με ΜΔΣ, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις παροδικής αύξησης βλαστικών κυττάρων και αναφέρθηκαν περιπτώσεις εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, σε ασθενείς με ΜΔΣ, η θεραπεία με romiplostim διακόπηκε πρόωρα λόγω αριθμητικά αυξημένων περιπτώσεων εξέλιξης σε ασθενείς με ΜΔΣ και περιπτώσεων παροδικής αύξησης βλαστικών κυττάρων μεγαλύτερης

του 10%. Από τις περιπτώσεις της εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς με κατηγοριοποίηση RAEB-1 των ΜΔΣ στην έναρξη της θεραπείας ήταν πιο πιθανό να έχουν εξέλιξη της νόσου σε ΟΜΛ συγκρινόμενοι με τα χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ.

Το romiplostim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της θρομβοπενίας λόγω ΜΔΣ ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας θρομβοπενίας πέραν της ΙΤΡ εκτός του πλαισίου κλινικών δοκιμών.

Απώλεια της ανταπόκρισης στο romiplostim

Η απώλεια της ανταπόκρισης ή η αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με romiplostim εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ανοσογονικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και της αυξημένης ρετικυλίνης στο μυελό των οστών (βλ. παραπάνω).

Επίδραση του romiplostim στα ερυθρά και τα λευκά αιμοσφαίρια

Έχουν παρατηρηθεί μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων (μείωση των ερυθρών και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων) σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες (σε αρουραίους και πιθήκους), καθώς και σε ασθενείς με ΙΤΡ. Μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομη αναιμία και λευκοκυττάρωση σε ασθενείς (εντός χρονικού παραθύρου 4 εβδομάδων) ανεξάρτητα από την κατάσταση σπληνεκτομής, αλλά έχει εμφανιστεί πιο συχνά σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης αυτών των παραμέτρων στους ασθενείς που λαμβάνουν romiplostim.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις του romiplostim με συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος παραμένουν άγνωστες.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με romiplostim για τη θεραπεία της ΙΤΡ σε κλινικές δοκιμές περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη και/ή αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) και αντι-D ανοσοσφαιρίνη. Ο αριθμός αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά το συνδυασμό romiplostim με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ΙΤΡ προκειμένου να αποφευχθούν αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός των συνιστώμενων ορίων (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση κορτικοστεροειδών, δαναζόλης και αζαθειοπρίνης μπορεί να ελαττωθεί ή να διακοπεί όταν αυτά χορηγούνται σε συνδυασμό με romiplostim (βλ. παράγραφο 5.1). Ο αριθμός αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη μείωση ή διακοπή άλλων θεραπειών για την ΙΤΡ προκειμένου να αποφευχθούν αριθμοί αιμοπεταλίων κάτω από τα συνιστώμενα όρια (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του romiplostim σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι το romiplostim διαπέρασε τον πλακούντα και αύξησε τον αριθμό αιμοπεταλίων σε έμβρυα. Επίσης υπήρξε μετεμφυτευτική απώλεια και ελαφρά αύξηση στην περιγεννητική θνησιμότητα νεογνών σε μελέτες ζώων (βλ. παράγραφο 5.3).

Το romiplostim δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν το romiplostim / οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνα/ βρέφη. Θα πρέπει να παρθεί η απόφαση είτε να διακοπεί ο θηλασμός είτε η διακοπή/αποχή από την θεραπεία με romiplostim αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Nplate έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ορισμένοι ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές παρουσίασαν ήπιες έως μέτριες αλλά παροδικές κρίσεις ζάλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν romiplostim σε 4 ελεγχόμενες και 5 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συνολική συχνότητα όλων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που εμφανίστηκαν στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν romiplostim ήταν 91,5% (248/271). Η μέση διάρκεια έκθεσης στο romiplostim στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών ήταν 50 εβδομάδες.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Nplate συμπεριλαμβάνουν: επανεμφάνιση της θρομβοπενίας και αιμορραγίας μετά την διακοπή της θεραπείας, αυξημένη ρετικουκλίνη του μυελού των οστών, θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές, λάθη κατά την φαρμακευτική αγωγή και εξέλιξη υπαρχόντων ΜΔΣ σε ΟΜΛ. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί συμπεριλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών εξανθημάτων, κνίδωσης και αγγειοοιδημάτων) και πονοκεφάλους.

Ταξινομημένος σε πίνακα κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος Ρινίτιδα***	Γαστρεντερίτιδα Φαρυγγίτιδα*** Επιπεφυκίτιδα*** Λοίμωξη του ωτός*** Παραρρινοκολπίτιδα***/ **** Βρογχίτιδα****	Γρίπη Εντοπισμένη λοίμωξη ΡΙνοφαρυγγίτιδα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Πολλαπλό μυέλωμα Μυελοϊνωση
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Διαταραχή του μυελού των οστών* Θρομβοπενία* Αναιμία	Απλαστική αναιμία Ανεπάρκεια του μυελού των οστών Λευκοκυττάρωση Σπληνομεγαλία Θρομβοκυτταραιμία Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων Αριθμός αιμοπεταλίων μη φυσιολογικός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία**	Αγγειοοίδημα	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Δυσανεξία στο αλκοόλ Ανορεξία Μειωμένη όρεξη Αφυδάτωση Ουρική αρθρίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Κατάθλιψη Ανώμαλα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Ημικρανία Παραισθησία	Μυόκλονος Δυσγευσία Υπαισθησία Υπογευσία Περιφερική νευροπάθεια Θρόμβωση εγκάρσιου κόλπου
Διαταραχές του οφθαλμού			Αιμορραγία επιπεφυκότα Διαταραχή της προσαρμογής των οφθαλμών Τύφλωση Οφθαλμική διαταραχή Κνησμός του οφθαλμού Αυξημένη δακρύρροια Οίδημα οπτικής θηλής Διαταραχές της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Έμφραγμα του μυοκαρδίου Αυξημένος καρδιακός ρυθμός

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές		Εξάνγεις Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Υπόταση Περιφερική εμβολή Περιφερική ισχαιμία Φλεβίτιδα Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα Θρόμβωση Ερυθρομελαλγία
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Στοματοφαρυγγικό άλγος***	Πνευμονική εμβολή*	Βήχας Ρινόρροια Ξηρότητα του φάρυγγα Δύσπνοια Ρινική συμφόρηση Επώδυνη αναπνοή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα***	Ναυτία Διάρροια Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία	Έμετος Αιμορραγία από το ορθό Δύσσομη αναπνοή Δυσφαγία Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης Αιματοχεσία Αιμορραγία από το στόμα Στομαχική ενόχληση Στοματίτιδα Αποχρωματισμός οδόντων
Ηπατοχολικές διαταραχές			Θρόμβωση πυλαίας φλέβας Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εκχύμωση Εξάνθημα	Αλωπεκία Αντίδραση φωτοευαισθησίας Ακμή Δερματίτιδα εξ επαφής Ξηροδερμία Έκζεμα Ερύθημα Απολεπιστικό εξάνθημα Παθολογική τριχοφυΐα Κνήφη Πορφύρα Εξάνθημα βλατιδώδες Κνησμώδες εξάνθημα Δερματικό οξίδιο Μη φυσιολογική οσμή δέρματος Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυαλγία Μυϊκοί σπασμοί Πόνος στα άκρα Οσφυαλγία Οστικό άλγος	Μυϊκή δυσκαμνία Μυϊκή αδυναμία Πόνος στους ώμους Μυϊκοί σπασμοί

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Παρουσία λευκόματος στα ούρα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Κολπική αιμορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Κόπωση Περιφερικό οίδημα Γριππώδης συνδρομή Πόνος Εξασθένηση Πυρεξία Ρίγη Αντίδραση στη θέση της ένεσης Περιφερικό οίδημα***	Αιμορραγία στη θέση της ένεσης Θωρακικό άλγος Ευερεθιστότητα Κακουχία Οίδημα προσώπου Αίσθημα θερμού Νευρική κατάσταση
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξημένη αρτηριακή πίεση Αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος Αυξημένη θερμοκρασία σώματος Μειωμένο σωματικό βάρος Αυξημένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπες	

* βλ. παράγραφο 4.4

** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων εξανθήματος, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος

*** Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες

**** Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ITP για έως και 12 μήνες

Ενήλικος πληθυσμός με ITP για έως και 12 μήνες

Το προφίλ ασφάλειας του romiplostim ήταν παρόμοιο σε όλους τους ενήλικες ασθενείς, ανεξαρτήτως διάρκειας της ITP. Ειδικά στην ενοποιημένη ανάλυση της ITP για ≤ 12 μήνες ($n = 311$), συμπεριλήφθηκαν 277 ενήλικες ασθενείς με ITP για ≤ 12 μήνες οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του romiplostim από τους ασθενείς που είχαν λάβει μέρος στις 9 μελέτες της ITP (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Σε αυτήν την ενοποιημένη ανάλυση, οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες (τουλάχιστον 5% επίπτωση και τουλάχιστον 5% μεγαλύτερη συχνότητα με το Nplate σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την τρέχουσα ιατρική πρακτική) εμφανίστηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν romiplostim με ITP για έως και 12 μήνες, αλλά δεν παρατηρήθηκαν στους ενήλικες ασθενείς με ITP για > 12 μήνες: βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα (συχνή αναφορά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις παιδιατρικές μελέτες, 282 παιδιατρικοί ασθενείς με ITP έλαβαν θεραπεία με romiplostim σε 2 ελεγχόμενες και 3 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 65,4 εβδομάδες. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με εκείνο που έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες.

Οι παιδιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν τόσο από το τυχαιοποιημένο σύνολο ασφαλείας παιδιατρικών ασθενών με ITP (2 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές) όσο και από το υπερσύνολο ασφαλείας παιδιατρικών ασθενών με ITP (2 ελεγχόμενες και 3 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές), όπου η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς ήταν κατά τουλάχιστον 5% υψηλότερη στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και όπου η επίπτωση ήταν τουλάχιστον 5% στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με romiplostim.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP ηλικίας άνω του 1 έτους ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η ρινίτιδα, ο βήχας, το στοματοφαρυγγικό άλγος, το άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, η διάρροια, το εξάνθημα, η πυρεξία, η εκχύμωση (πολύ συχνές αναφορές ($\geq 1/10$)) και η φαρυγγίτιδα, η επιπεφυκίτιδα, η λοίμωξη του ωτός, η γαστρεντερίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, η πορφύρα, η κνίδωση και περιφερικό οίδημα (συχνές αναφορές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)).

Το στοματοφαρυγγικό άλγος, το άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, η ρινίτιδα, η φαρυγγίτιδα, η επιπεφυκίτιδα, η λοίμωξη του ωτός, η παραρρινοκολπίτιδα και το περιφερικό οίδημα ήταν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες ενηλίκων.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αναφέρθηκαν συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς, όπως ο βήχας, η διάρροια, το εξάνθημα, η πυρεξία και η εκχύμωση, οι οποίες αναφέρθηκαν πολύ συχνά ($\geq 1/10$) σε παιδιατρικούς ασθενείς και η πορφύρα και η κνίδωση, οι οποίες αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Επιπροσθέτως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω θεωρείται ότι σχετίζονται με τη θεραπεία με romiplostim.

Αιμορραγικά επεισόδια

Στη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος για την ITP σε ενήλικες ασθενείς, παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ αιμορραγικών επεισοδίων και αριθμού αιμοπεταλίων. Όλα τα κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια (≥ 3 ου βαθμού) εμφανίστηκαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 30 \times 10^9/l$. Όλα τα αιμορραγικά επεισόδια ≥ 2 ου βαθμού εμφανίστηκαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη συνολική επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν Nplate και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ενηλίκων, 9 ασθενείς ανέφεραν ένα αιμορραγικό επεισόδιο το οποίο θεωρήθηκε σοβαρό (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] εικονικό φάρμακο, λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,59, 95% CI = (0,15, 2,31)). Αιμορραγικά επεισόδια 2ου ή υψηλότερου βαθμού αναφέρθηκαν στο 15% των ασθενών που λάμβαναν romiplostim και στο 34% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,35, 95% CI = (0,14, 0,85)).

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης 3, ο μέσος αριθμός (SD) σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν 1,9 (4,2) για την ομάδα του romiplostim και 4,0 (6,9) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Θρομβοκυττάρωση

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν romiplostim σε 4 ελεγχόμενες και 5 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν 3 περιπτώσεις θρομβοκυττάρωσης ($n = 271$), ενώ δεν αναφέρθηκαν κλινικές επιπτώσεις σε συσχετισμό με τον αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων σε κανέναν από τους 3 ασθενείς.

Η εμφάνιση θρομβοκυττάρωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 'όχι συχνή' ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), με επίπτωση 1 (0,4%). Η επίπτωση ήταν 1 (0,4%) είτε για βαθμού ≥ 3 είτε για σοβαρή θρομβοκυττάρωση.

Θρομβοπενία μετά τη διακοπή της θεραπείας

Βάσει μίας ανάλυσης όλων των ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν romiplostim σε 4 ελεγχόμενες και 5 μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις θρομβοπενίας μετά τη διακοπή της θεραπείας ($n = 271$) (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξέλιξη υπαρχόντων Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων (ΜΔΣ)

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΜΔΣ, η θεραπεία με romiplostim διακόπηκε πρόωρα λόγω ύπαρξης αριθμητικά αυξημένων περιπτώσεων εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ και περιπτώσεων παροδικής αύξησης βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς που έλαβαν romiplostim σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Από τις περιπτώσεις της εξέλιξης των ΜΔΣ σε ΟΜΛ που παρατηρήθηκαν, οι ασθενείς με κατηγοριοποίηση RAEB-1 των ΜΔΣ στην έναρξη της θεραπείας ήταν πιο πιθανό να έχουν εξέλιξη της νόσου σε ΟΜΛ (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνολικός χρόνος επιβίωσης ήταν συγκρίσιμος με αυτόν του εικονικού φαρμάκου.

Αυξημένη ρετικουλίνη στο μυελό των οστών

Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με romiplostim διεκόπη σε 4 από τους 271 ασθενείς λόγω εναπόθεσης ρετικουλίνης στο μυελό των οστών. Σε 6 επιπλέον ασθενείς, παρατηρήθηκε η παρουσία ρετικουλίνης στη βιοψία μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια παιδιατρική κλινική δοκιμή (βλ. παράγραφο 5.1), από τους ασθενείς με αξιολογήσιμη βιοψία μυελού των οστών στο πλαίσιο της μελέτης, 5 από τους 27 ασθενείς (18,5%) ανέπτυξαν αυξημένη ρετικουλίνη στο έτος 1 μετά την έκθεση στο romiplostim (ομάδα 1) και 17 από τους 36 ασθενείς (47,2%) ανέπτυξαν αυξημένη ρετικουλίνη στο έτος 2 μετά την έκθεση στο romiplostim (ομάδα 2). Ωστόσο, κανένας ασθενής δεν σημείωσε ανωμαλία μυελού των οστών που να μην συνάδει με υποκείμενη διάγνωση ITP κατά την έναρξη της μελέτης ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης ανοσογονικότητας. Κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ITP εξέτασαν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του romiplostim και της ΤΡΟ. Ενώ το 5,7% (60/1.046) και το 3,2% (33/1.046) των ασθενών ήταν θετικοί στην ανάπτυξη δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του romiplostim και της ΤΡΟ αντίστοιχα, μόνο 4 ασθενείς ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim, αλλά αυτά τα αντισώματα δεν παρουσίασαν διασταυρούμενη αντίδραση με την ενδογενή ΤΡΟ. Από τους 4 ασθενείς, 2 ασθενείς βρέθηκαν αρνητικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim στο τελευταίο χρονικό σημείο του ασθενούς (μεταβατικό θετικό) και 2 ασθενείς παρέμειναν θετικοί στο τελευταίο χρονικό σημείο του ασθενούς (εμμένοντα αντισώματα). Η επίπτωση προϋπαρχόντων αντισωμάτων έναντι του romiplostim και της ΤΡΟ ήταν 3,3% (35/1.046) και 3,0% (31/1.046), αντίστοιχα.

Στις παιδιατρικές μελέτες, η επίπτωση δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του romiplostim σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο ήταν 9,6% (27/282). Από τους 27 ασθενείς, 2 ασθενείς είχαν προϋπάρχοντα δεσμευτικά, μη εξουδετερωτικά, αντισώματα έναντι του romiplostim κατά την έναρξη

της μελέτης. Επιπροσθέτως, στο 2,8% (8/282) των ασθενών αναπτύχθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim. Συνολικά, στο 3,9% (11/282) των ασθενών αναπτύχθηκαν δεσμευτικά αντισώματα έναντι της TPO σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με romiplostim. Από αυτούς τους 11 ασθενείς, 2 ασθενείς είχαν προϋπάρχοντα δεσμευτικά, μη εξουδετερωτικά, αντισώματα έναντι της TPO. Ένας ασθενής (0,35%) είχε ένα ασθενώς θετικό αποτέλεσμα μετά την έναρξη της μελέτης για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της TPO ενώ βρισκόταν στη μελέτη (συνακόλουθα αρνητικό για αντισώματα έναντι του romiplostim) με αρνητικό αποτέλεσμα κατά την έναρξη της μελέτης. Ο ασθενής παρουσίασε μεταβατική απόκριση αντισωμάτων για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της TPO, με αρνητικό αποτέλεσμα στο τελευταίο χρονικό σημείο του ασθενούς που εξετάστηκε κατά την περίοδο μελέτης.

Στη μελέτη καταγραφής που πραγματοποιήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, συμπεριλήφθηκαν 19 επιβεβαιωμένοι παιδιατρικοί ασθενείς. Η επίπτωση δεσμευτικών αντισωμάτων μετά τη θεραπεία ήταν 16% (3/19) έναντι του romiplostim, από τους οποίους το 5,3% (1/19) ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim. Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της TPO. Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 184 επιβεβαιωμένοι ενήλικες ασθενείς. Για αυτούς τους ασθενείς, η επίπτωση δεσμευτικών αντισωμάτων μετά τη θεραπεία ήταν 3,8% (7/184) έναντι του romiplostim, από τους οποίους το 0,5% (1/184) ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του romiplostim. Συνολικά στο 2,2% (4/184) των ενηλίκων ασθενών αναπτύχθηκαν δεσμευτικά, μη εξουδετερωτικά, αντισώματα έναντι της TPO.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 1.000 mcg/kg ή σε πιθήκους μετά από επανειλημμένη χορήγηση romiplostim σε δόση 500 mcg/kg (100 ή 50 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης κλινικής δόσης των 10 mcg/kg, αντιστοίχως).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθεί υπερβολικά και να οδηγήσει σε θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Αν ο αριθμός αιμοπεταλίων αυξηθεί υπερβολικά, πρέπει να διακόπτεται το Nplate και να παρακολουθείται ο αριθμός αιμοπεταλίων. Η επανέναρξη της θεραπείας με Nplate πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας και χορήγησης (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντ αιμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX04

Μηχανισμός δράσης

Το romiplostim είναι μία πρωτεΐνη σύντηξης του Fc-πεπτιδίου (πεπτιδικό σωματίο) που μεταβιβάζει σήματα και ενεργοποιεί τα ενδοκυττάρια μεταγραφικά μονοπάτια μέσω του υποδοχέα της TPO (επίσης γνωστού ως cMpl) ώστε να αυξηθεί η παραγωγή αιμοπεταλίων. Το μόριο του πεπτιδικού σωματίου συνίσταται σε ένα τμήμα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1, ενώ κάθε υπομονάδα μονής αλυσίδας συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό στο C-τελικό άκρο μίας πεπτιδικής αλυσίδας που περιέχει δύο περιοχές σύνδεσης του υποδοχέα της TPO.

Το romiplostim δεν έχει ομόλογη, με την ενδογενή ΤΡΟ, ακολουθία αμινοξέων. Σε προκλινικές και κλινικές δοκιμές, δεν παρουσιάστηκε διασταυρούμενη αντίδραση των αντισωμάτων έναντι του romiplostim με την ενδογενή ΤΡΟ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim έχει εκτιμηθεί για διάστημα έως 3 χρόνια συνεχόμενης θεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με romiplostim οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων. Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη του μέγιστου αποτελέσματος επί του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι περίπου 10-14 ημέρες και είναι ανεξάρτητος της δόσης. Μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 1 -10 mcg/kg romiplostim ανά κιλό βάρους σε ασθενείς με ΙΤΡ, ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 1,3 έως 14,9 φορές υψηλότερος από τον αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας σε διάστημα 2 έως 3 εβδομάδων, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία διέφερε μεταξύ των ασθενών. Ο αριθμός αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ΙΤΡ που έλαβαν 6 εβδομαδιαίες δόσεις του 1 ή των 3 mcg/kg romiplostim κυμαινόταν από 50 έως $450 \times 10^9/l$ για τους περισσότερους ασθενείς. Από τους 271 ασθενείς που έλαβαν romiplostim σε κλινικές δοκιμές της ΙΤΡ, 55 (20%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ 27 (10%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Αποτελέσματα από κύριες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim αξιολογήθηκαν σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές μελέτες σε ενήλικες με ΙΤΡ, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον μία θεραπεία πριν την εισαγωγή στη μελέτη και αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα ολόκληρου του φάσματος παρόμοιων ασθενών με ΙΤΡ.

Η μελέτη S1 (20030212) αξιολόγησε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε προηγούμενες θεραπείες. Στους ασθενείς είχε διαγνωσθεί ΙΤΡ για διάμεσο διάστημα 2,1 χρόνων (εύρος 0,1 έως 31,6) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν λάβει, κατά μέσο όρο, 3 θεραπείες για ΙΤΡ (εύρος 1 έως 7) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (90% όλων των ασθενών), ανοσοσφαιρίνες (76%), rituximab (29%), κυτταροτοξικές θεραπείες (21%), δαναζόλη (11%) και αζαθειοπρίνη (5%). Οι ασθενείς είχαν μέσο αριθμό αιμοπεταλίων της τάξεως του $19 \times 10^9/l$ κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η μελέτη S2 (20030105) αξιολόγησε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν θρομβοπενία. Στους ασθενείς είχε διαγνωσθεί ΙΤΡ για διάμεσο διάστημα 8 χρόνων (εύρος 0,6 έως 44,8) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Επιπροσθέτως της σπληνεκτομής, οι ασθενείς είχαν λάβει, κατά μέσο όρο, 6 θεραπείες για ΙΤΡ (εύρος 3 έως 10) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν κορτικοστεροειδή (98% όλων των ασθενών), ανοσοσφαιρίνες (97%), rituximab (71%), δαναζόλη (37%), κυτταροτοξικές θεραπείες (68%) και αζαθειοπρίνη (24%). Οι ασθενείς είχαν μέσο αριθμό αιμοπεταλίων της τάξεως του $14 \times 10^9/l$ κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Αμφότερες οι μελέτες είχαν παρόμοιο σχεδιασμό. Οι ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν δόση έναρξης 1 mcg/kg romiplostim ανά κιλό βάρους ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς λάμβαναν μία υποδόρια ένεση εβδομαδιαίως επί 24 εβδομάδες. Οι δόσεις προσαρμόστηκαν έτσι ώστε ο αριθμός αιμοπεταλίων να διατηρείται από 50 έως $200 \times 10^9/l$. Σε αμφότερες τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα ορίστηκε ως αύξηση της αναλογίας ασθενών στους οποίους επετεύχθη σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων. Η μέση εβδομαδιαία δόση για τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ήταν 3 mcg/kg και για τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή 2 mcg/kg.

Μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών που λάμβαναν romiplostim σημείωσε σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε

αμφότερες τις μελέτες. Μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες μελέτης, το romiplostim οδήγησε σε διατήρηση του αριθμού αιμοπεταλίων σε επίπεδα $\geq 50 \times 10^9/l$ σε ποσοστό από 50% έως 70% των ασθενών κατά τη διάρκεια της 6μηνης περιόδου θεραπείας στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0% έως 7% των ασθενών κατάφεραν να επιτύχουν ανταπόκριση ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Ακολουθώς παρατίθεται μία περίληψη των κυρίων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας.

Περίληψη των κύριων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες

	Μελέτη 1 Ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή		Μελέτη 2 Ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή		Συνδυασμένες μελέτες 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Εικονικό φάρμακο (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Εικονικό φάρμακο (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Εικονικό φάρμακο (n = 42)
Αριθμός (%) ασθενών με σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων^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%)
Τιμή p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών με συνολική ανταπόκριση αιμοπεταλίων^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%)
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Μέσος αριθμός εβδομάδων με ανταπόκριση αιμοπεταλίων^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών που απαιτούσαν θεραπείες διάσωσης^d	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%)
Τιμή p	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Μελέτη 1 Ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή		Μελέτη 2 Ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή		Συνδυασμένες μελέτες 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Εικονικό φάρμακο (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Εικονικό φάρμακο (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Εικονικό φάρμακο (n = 42)
Αριθμός (%) ασθενών με σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων κατά τη χορήγηση σταθερής δόσης^ε	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%)
Τιμή p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^α Ως σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε εβδομαδιαίος αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για 6 ή περισσότερες φορές κατά τις εβδομάδες 18-25 της μελέτης χωρίς ανάγκη θεραπείας διάσωσης (ανακουφιστικής) σε οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας.

^β Ως συνολική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκαν σταθερές ή παροδικές ανταποκρίσεις των αιμοπεταλίων. Η παροδική ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε ως εβδομαδιαίος αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για 4 ή περισσότερες φορές, κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 2-25 της μελέτης, χωρίς όμως σταθερή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων. Ο ασθενής μπορεί να μην έχει εβδομαδιαία ανταπόκριση εντός 8 εβδομάδων μετά τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης (ανακουφιστικής).

^γ Ως αριθμός των εβδομάδων με ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ορίστηκε ο αριθμός των εβδομάδων με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 2-25 της μελέτης. Ο ασθενής μπορεί να μην έχει εβδομαδιαία ανταπόκριση εντός 8 εβδομάδων μετά τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης (ανακουφιστικής).

^δ Ως θεραπεία διάσωσης (ανακουφιστική) ορίστηκε οποιαδήποτε θεραπεία που χορηγείται για να αυξηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς στους οποίους χρειάστηκε να χορηγηθεί θεραπεία διάσωσης (ανακουφιστική) δεν αξιολογήθηκαν ως προς την επίτευξη σταθερής ανταπόκρισης αιμοπεταλίων. Οι θεραπείες διάσωσης που επετράπησαν στη μελέτη ήταν IVIG, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, αντι-D ανοσοσφαιρίνη και κορτικοστεροειδή.

^ε Ως σταθερή ορίστηκε η δόση που διατηρήθηκε εντός ± 1 mcg/kg κατά τη διάρκεια των 8 τελευταίων εβδομάδων της θεραπείας.

Αποτελέσματα μελετών σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα και εμμένουσα ITP

Η μελέτη S3 (20080435) ήταν μια μονού σκέλους, ανοιχτή μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 30 \times 10^9/l$) στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Στη μελέτη εντάχθηκαν 75 ασθενείς, η διάμεση ηλικία των οποίων ήταν τα 39 έτη (εύρος 19 έως 85) και το 59% εκ των οποίων ήταν γυναίκες.

Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση της ITP έως την ένταξη στη μελέτη ήταν 2,2 μήνες (εύρος 0,1 έως 6,6). Το εξήντα τοις εκατό των ασθενών (n = 45) είχαν ITP για < 3 μήνες και το 40% (n = 30) είχαν ITP για ≥ 3 μήνες. Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων κατά τη διαλογή ήταν $20 \times 10^9/l$. Οι προηγούμενες θεραπείες για την ITP περιλάμβαναν κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες και αντι-D ανοσοσφαιρίνες. Οι ασθενείς που λάμβαναν ήδη ιατρικές θεραπείες για την ITP σε συνεχές δοσολογικό σχήμα επετράπη να συνεχίσουν αυτές τις θεραπείες καθ' όλη τη διάρκεια των μελετών. Επιτρέπονταν οι θεραπείες διάσωσης (δηλ. κορτικοστεροειδή, IVIG, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, αντι-D ανοσοσφαιρίνη, δαψόνη, δαναζόλη και αζαθειοπρίνη).

Οι ασθενείς λάμβαναν εφάπαξ εβδομαδιαίες υποδόριες (SC) ενέσεις του romiplostim εντός μιας 12μηνης περιόδου θεραπείας, με μεμονωμένες προσαρμογές της δόσης για τη διατήρηση των αριθμών αιμοπεταλίων ($50 \times 10^9/l$ έως $200 \times 10^9/l$). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η διάμεση εβδομαδιαία δόση του romiplostim ήταν 3 mcg/kg (250-750 εκατοστημόριο: 2-4 mcg/kg).

Εκ των 75 ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη 20080435, οι 70 (93%) είχαν ανταπόκριση των αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου θεραπείας. Ο μέσος αριθμός μηνών με ανταπόκριση των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου θεραπείας ήταν 9,2 (95% CI: 8,3, 10,1) μήνες, ενώ ο διάμεσος αριθμός ήταν 11 (95% CI: 10, 11) μήνες. Η κατά Kaplan Meier εκτίμηση του διάμεσου χρόνου έως την πρώτη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων ήταν 2,1 εβδομάδες (95% CI: 1,1, 3,0). Είκοσι τέσσερις (32%) ασθενείς είχαν σταθερή, ελεύθερη θεραπείας ύφεση όπως οριζόταν από τη διατήρηση κάθε μέτρησης αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον 6 μήνες απουσία λήψης romiplostim και οποιουδήποτε φαρμάκου για την ITP (συγχωρηγούμενου ή διάσωσης). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της διατήρησης κάθε μέτρησης αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ για τουλάχιστον 6 μήνες ήταν 27 εβδομάδες (εύρος 6 έως 57).

Σε μια ενοποιημένη ανάλυση της αποτελεσματικότητας, συμπεριλήφθηκαν 277 ενήλικες ασθενείς με ITP για ≤ 12 μήνες οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του romiplostim από τους ασθενείς που είχαν λάβει μέρος στις 9 μελέτες της ITP (συμπεριλαμβανομένης της μελέτης S3). Εκ των 277 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με romiplostim, οι 140 ασθενείς είχαν νεοδιαγνωσθείσα ITP (διάρκεια ITP < 3 μήνες) και οι 137 ασθενείς είχαν εμμένουσα ITP (διάρκεια ITP ≥ 3 έως ≤ 12 μήνες). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων, το οποίο οριζόταν ως τουλάχιστον 6 εβδομαδιαίες μετρήσεις αριθμών αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 18 έως 25 της θεραπείας, ήταν 50% (95% CI: 41,4% έως 58,6%) για τους 140 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και 55% (95% CI: 46,7% έως 64,0%) για τους 137 ασθενείς με εμμένουσα ITP. Ο διάμεσος (Q1, Q3) ποσοστιαίος χρόνος με ανταπόκριση αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ ήταν 100,0% (70,3%, 100,0%) για τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και 93,5% (72,2%, 100,0%) για τους ασθενείς με εμμένουσα ITP, αντίστοιχα. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους χρειάστηκε να χορηγηθούν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης ήταν 47,4% για τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και 44,9% για τους ασθενείς με εμμένουσα ITP.

Αποτελέσματα μελετών σε σύγκριση με την τρέχουσα ιατρική πρακτική (standard of care – SOC) σε ασθενείς που δεν έχουν υποστεί σπληνεκτομή

Η μελέτη S4 (20060131) ήταν μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη 52 εβδομάδων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με romiplostim ή την τρέχουσα ιατρική πρακτική (SOC). Στους ασθενείς είχε διαγνωσθεί ITP για διάμεσο διάστημα 2 χρόνων (εύρος 0,01 έως 44,2) πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή με ITP και τιμές αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$. Το romiplostim χορηγήθηκε σε 157 ασθενείς με υποδόρια ένεση (SC) άπαξ εβδομαδιαίως με δόση έναρξης 3 mcg/kg και προσαρμογή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης εντός του εύρους των 1-10 mcg/kg ώστε να διατηρηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταξύ 50 και $200 \times 10^9/l$. Οι 77 ασθενείς έλαβαν θεραπεία SOC σύμφωνα με την τρέχουσα ιατρική πρακτική ή τα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Ο συνολικός δείκτης επίπτωσης των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ήταν 8,9% (14 από τους 157 ασθενείς) στην ομάδα που έλαβε romiplostim σε σύγκριση με 36,4% (28 από τους 77 ασθενείς) στην ομάδα που έλαβε SOC με λόγο πιθανοτήτων (romiplostim έναντι SOC) 0,17 (95% CI: 0,08, 0,35).

Η συνολική επίπτωση αποτυχίας στη θεραπεία των ασθενών ήταν 11,5% (18 από τους 157 ασθενείς) στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με 29,9% (23 από τους 77 ασθενείς) στην ομάδα του SOC με λόγο πιθανοτήτων (romiplostim έναντι SOC) 0,31 (95% CI: 0,15, 0,61).

Από τους 157 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε romiplostim, οι τρεις ασθενείς δεν έλαβαν romiplostim. Από τους 154 ασθενείς που έλαβαν romiplostim η συνολική διάμεση έκθεση στο romiplostim ήταν 52,0 εβδομάδες και κυμάνθηκε από 2 έως 53 εβδομάδες. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εβδομαδιαία δόση ήταν μεταξύ 3-5 mcg/kg (250-750 εκατοστημόριο αντίστοιχα, διάμεση 3 mcg/kg).

Από τους 77 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε SOC, δύο ασθενείς δεν έλαβαν καθόλου SOC. Από τους 75 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μια δόση SOC, η συνολική διάμεση έκθεση στο romiplostim ήταν 51 εβδομάδες και κυμάνθηκε από 0,4 έως 52 εβδομάδες.

Μείωση στις επιτρεπόμενες ταυτόχρονες ιατρικές θεραπείες για την ITP

Στους ασθενείς που λάμβαναν ήδη ιατρικές θεραπείες για την ITP σε συνεχές δοσολογικό σχήμα σε αμφοτέρους τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές μελέτες, επιτράπη να συνεχίσουν αυτές τις θεραπείες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (κορτικοστεροειδή, δαναζόλη και/ή αζαθειοπρίνη). Είκοσι ένας ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και 18 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή έλαβαν, κατά την έναρξη της μελέτης, ιατρικές θεραπείες για ITP (κυρίως κορτικοστεροειδή) στο πλαίσιο διεξαγωγής της. Όλοι (100%) οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και λάμβαναν romiplostim κατάφεραν να ελαττώσουν τη δόση περισσότερο από 25% ή να διακόψουν τις ταυτόχρονες ιατρικές θεραπείες για την ITP μέχρι το τέλος της περιόδου θεραπείας σε σύγκριση με το 17% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ενώ το 73% των ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και λάμβαναν romiplostim κατάφεραν να ελαττώσουν τη δόση περισσότερο από 25% ή να διακόψουν τις ταυτόχρονες ιατρικές θεραπείες για την ITP μέχρι το τέλος της μελέτης σε σύγκριση με το 50% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αιμορραγικά επεισόδια

Στη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος για την ITP, παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ αιμορραγικών επεισοδίων και αριθμού αιμοπεταλίων. Όλα τα κλινικώς σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια (≥ 3 ου βαθμού) συνέβησαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 30 \times 10^9/l$, ενώ όλα τα αιμορραγικά επεισόδια ≥ 2 ου βαθμού συνέβησαν με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη συνολική συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν romiplostim και των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 9 ασθενείς ανέφεραν ένα αιμορραγικό επεισόδιο το οποίο θεωρήθηκε σοβαρό (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] εικονικό φάρμακο, λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,59, 95% CI = (0,15, 2,31)). Αιμορραγικά επεισόδια 2ου ή υψηλότερου βαθμού αναφέρθηκαν στο 15% των ασθενών που λάμβαναν romiplostim και στο 34% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων [romiplostim/εικονικό φάρμακο] = 0,35, 95% CI = (0,14, 0,85)).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής δεδομένων για παιδιά ηλικίας < 1 έτους.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του romiplostim αξιολογήθηκε σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλές μελέτες. Η μελέτη S5 (20080279) ήταν μία μελέτη φάσης 3 με 24 εβδομάδες θεραπείας με romiplostim και η μελέτη S6 (20060195) ήταν μία μελέτη φάσης 1/2 με 12 εβδομάδες θεραπείας με romiplostim (έως και 16 εβδομάδες για κατάλληλους ανταποκριθέντες που εισέρχονται σε μία περίοδο αξιολόγησης της φαρμακοκινητικής 4 εβδομάδων).

Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας ≥ 1 έτους έως < 18 ετών) με θρομβοκυτταροπενία (ορίζεται ως μέσος αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 30 \times 10^9/l$ από 2 μετρήσεις απουσία μέτρησης $> 35 \times 10^9/l$ και στις δύο μελέτες) και ITP, ανεξάρτητα από την κατάσταση σπληνεκτομής.

Στη μελέτη S5, 62 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν romiplostim ($n = 42$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 20$) και διαστρωματώθηκαν σε 1 από 3 ηλικιακές ομάδες. Η δόση έναρξης 1 mcg/kg του romiplostim και οι δόσεις προσαρμόστηκαν με σκοπό τη διατήρηση του αριθμού αιμοπεταλίων (50 έως $200 \times 10^9/l$). Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη εβδομαδιαία δόση ήταν 3-10 mcg/kg και η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση στο πλαίσιο της μελέτης ήταν 10 mcg/kg. Οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ εβδομαδιαίες ενέσεις υποδορίως για 24 εβδομάδες. Από τους 62 ασθενείς, οι 48 ασθενείς είχαν ITP για > 12 μήνες (32 ασθενείς έλαβαν romiplostim και 16 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επίπτωση σταθερής ανταπόκρισης, η οποία ορίζεται ως επίτευξη τουλάχιστον 6 εβδομαδιαίων μετρήσεων αριθμών αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 18 έως 25 της θεραπείας. Συνολικά, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του romiplostim πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,0018$). Συνολικά 22 ασθενείς (52%) είχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με 2 ασθενείς (10%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου: ≥ 1 έως < 6 ετών - 38% έναντι 25%, ≥ 6 έως < 12 ετών - 56% έναντι 11%, ≥ 12 έως < 18 ετών - 56% έναντι 0.

Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, η επίπτωση σταθερής ανταπόκρισης ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,0022$). Συνολικά 17 ασθενείς (53,1%) είχαν σταθερή ανταπόκριση αιμοπεταλίων στην ομάδα του romiplostim σε σύγκριση με 1 ασθενή (6,3%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου: ≥ 1 έως < 6 ετών - 28,6% έναντι 25%, ≥ 6 έως < 12 ετών - 63,6% έναντι 0%, ≥ 12 έως < 18 ετών - 57,1% έναντι 0%.

Το σύνθετο αιμορραγικό επεισόδιο ορίστηκε ως κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια ή χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης για την πρόληψη ενός κλινικά σημαντικού αιμορραγικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 2 έως 25 της περιόδου θεραπείας. Ένα κλινικά σημαντικό αιμορραγικό επεισόδιο ορίστηκε ως αιμορραγικό επεισόδιο βαθμού ≥ 2 σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE), έκδοση 3.0. Ο μέσος (SD) αριθμός σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 1,9 (4,2) για την ομάδα του romiplostim και 4,0 (6,9) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με διάμεσο (Q1, Q3) αριθμό αιμορραγικών επεισοδίων 0,0 (0, 2) για την ομάδα του romiplostim και 0,5 (0, 4,5) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, ο μέσος (SD) αριθμός σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 2,1 (4,7) για την ομάδα του romiplostim και 4,2 (7,5) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με διάμεσο (Q1, Q3) αριθμό αιμορραγικών επεισοδίων 0,0 (0, 2) για την ομάδα του romiplostim και 0,0 (0, 4) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Λόγω του ότι ο στατιστικός έλεγχος για την επίπτωση της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης δεν ήταν σημαντικός, δεν πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος για το καταληκτικό σημείο του αριθμού σύνθετων αιμορραγικών επεισοδίων.

Στη μελέτη S6, 22 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν romiplostim ($n = 17$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 5$). Οι δόσεις αυξάνονταν κατά 2 mcg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ο στοχευόμενος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν $\geq 50 \times 10^9/l$. Η θεραπεία με το romiplostim είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0008$). Από τους 22 ασθενείς, οι 17 ασθενείς είχαν ITP για > 12 μήνες (14 ασθενείς λάμβαναν romiplostim και 3 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Η θεραπεία με το romiplostim είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0147$).

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη συμμετοχή τους σε μία προηγούμενη μελέτη του romiplostim (συμπεριλαμβανομένης της μελέτης S5) μπορούσαν να ενταχθούν στη μελέτη S7 (20090340), μία μελέτη επέκτασης ανοιχτού σχεδιασμού για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας χορήγησης romiplostim σε θρομβοκυτταροπενικούς παιδιατρικούς ασθενείς με ITP.

Συνολικά 66 ασθενείς εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 54 ασθενών (82%) που είχαν ολοκληρώσει τη μελέτη S5. Από αυτούς, οι 65 ασθενείς (98,5%) έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση romiplostim. Η διάμεση (Q1, Q3) διάρκεια της θεραπείας ήταν 135,0 εβδομάδες (95,0 εβδομάδες, 184,0 εβδομάδες). Η διάμεση (Q1, Q3) μέση εβδομαδιαία δόση ήταν 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Η διάμεση (Q1, Q3) συχνότερα ληφθείσα δόση από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Από τους 66 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 63 ασθενείς είχαν ITP για > 12 μήνες. Και οι 63 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση romiplostim. Η διάμεση (Q1, Q3) διάρκεια της θεραπείας ήταν 138,0 εβδομάδες (91,1 εβδομάδες, 186,0 εβδομάδες). Η διάμεση (Q1, Q3) μέση εβδομαδιαία δόση ήταν 4,82 mcg/kg

(1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Η διάμεση (Q1, Q3) συχνότερα ληφθείσα δόση από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ήταν 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

Σε ολόκληρη τη μελέτη, η συνολική επίπτωση ανταπόκρισης αιμοπεταλίων στους ασθενείς (1 ή περισσότερες μετρήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ χωρίς τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης) ήταν 93,8% (n = 61) και ήταν παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Σε όλους τους ασθενείς, ο διάμεσος (Q1, Q3) αριθμός μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 30,0 μήνες (13,0 μήνες, 43,0 μήνες) και το διάμεσο (Q1, Q3) χρονικό διάστημα παραμονής στη μελέτη ήταν 34,0 μήνες (24,0 μήνες, 46,0 μήνες). Σε όλους τους ασθενείς, το διάμεσο (Q1, Q3) ποσοστό μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 93,33% (67,57%, 100,00%) και ήταν παρόμοιο μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, η συνολική επίπτωση ανταπόκρισης αιμοπεταλίων στους ασθενείς ήταν 93,7% (n = 59) και ήταν παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Σε όλους τους ασθενείς, ο διάμεσος (Q1, Q3) αριθμός μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 30,0 μήνες (13,0 μήνες, 43,0 μήνες) και το διάμεσο (Q1, Q3) χρονικό διάστημα παραμονής στη μελέτη ήταν 35,0 μήνες (23,0 μήνες, 47,0 μήνες). Σε όλους τους ασθενείς, το διάμεσο (Q1, Q3) ποσοστό μηνών με ανταπόκριση αιμοπεταλίων ήταν 93,33% (67,57%, 100,00%) και ήταν παρόμοιο μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Συνολικά 31 ασθενείς (47,7%) έλαβαν συγχρηγούμενη θεραπεία για την ITP κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων 23 ασθενών (35,4%) που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης και 5 ασθενών (7,7%) που λάμβαναν συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή για την ITP κατά την έναρξη της μελέτης. Ο επιπολασμός συγχρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής για την ITP από τους ασθενείς παρουσίασε μία τάση μείωσης στη διάρκεια της μελέτης: από 30,8% (εβδομάδες 1 έως 12) σε < 20,0% (εβδομάδες 13 έως 240) και στη συνέχεια 0% από την εβδομάδα 240 έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες, 29 ασθενείς (46,0%) έλαβαν συγχρηγούμενη θεραπεία για την ITP κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων 21 ασθενών (33,3%) που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης και 5 ασθενών (7,9%) που λάμβαναν συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή για την ITP κατά την έναρξη της μελέτης. Ο επιπολασμός συγχρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής για την ITP από τους ασθενείς παρουσίασε μία τάση μείωσης στη διάρκεια της μελέτης: από 31,7% (εβδομάδες 1 έως 12) σε < 20,0% (εβδομάδες 13 έως 240) και στη συνέχεια 0% από την εβδομάδα 240 έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Ο επιπολασμός χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης από τους ασθενείς παρουσίασε μία τάση μείωσης στη διάρκεια της μελέτης: από 24,6% (εβδομάδες 1 έως 12) σε < 13,0% (εβδομάδες 13 έως 216), στη συνέχεια 0% μετά την εβδομάδα 216 έως την ολοκλήρωση της μελέτης. Παρόμοια μείωση του επιπολασμού χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης από τους ασθενείς στη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκε στο υποσύνολο των ασθενών με ITP για > 12 μήνες: από 25,4% (εβδομάδες 1 έως 12) σε $\leq 13,1\%$ (εβδομάδες 13 έως 216), στη συνέχεια 0% μετά την εβδομάδα 216 έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Η μελέτη S8 (20101221) ήταν μια φάσης 3, μακροπρόθεσμη, μονού σκέλους, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη που διενεργήθηκε σε 203 παιδιατρικούς ασθενείς με ITP διαγνωσθείσα για τουλάχιστον 6 μήνες και οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία για την ITP (εξαιρουμένου του romiplostim) ή δεν ήταν επιλέξιμοι για άλλες θεραπείες της ITP. Το romiplostim χορηγούνταν εβδομαδιαίως με υποδόρια ένεση με δόση έναρξης 1 mcg/kg και εβδομαδιαίες προσαυξήσεις έως μια μέγιστη δόση 10 mcg/kg για την επίτευξη ενός στοχευόμενου αριθμού αιμοπεταλίων μεταξύ $50 \times 10^9/l$ και $200 \times 10^9/l$. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 10 έτη (εύρος 1 έως 17 έτη) και η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 155,9 (εύρος, 8,0 έως 163,0) εβδομάδες.

Το μέσο (SD) και το διάμεσο ποσοστό του χρόνου με ανταπόκριση αιμοπεταλίων (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$) εντός των πρώτων 6 μηνών από την έναρξη του romiplostim χωρίς τη χρήση φαρμάκου διάσωσης για τις προηγούμενες 4 εβδομάδες ήταν 50,57% (37,01) και 50,0%, αντίστοιχα. Εξήντα (29,6%) ασθενείς συνολικά έλαβαν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης.

Επιτρέπονταν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης (δηλ. κορτικοστεροειδή, μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, IVIG, αζαθειοπρίνη, αντι-D ανοσοσφαιρίνη και δαναζόλη).

Η μελέτη S8 αξιολόγησε επίσης τον μυελό των οστών ως προς τον σχηματισμό ρετικουλίνης και κολλαγόνου, καθώς και για ανωμαλίες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με romiplostim. Η τροποποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης Bauermeister χρησιμοποιήθηκε για τις αξιολογήσεις της ρετικουλίνης και του κολλαγόνου, ενώ για την κατάδειξη ανωμαλιών στον μυελό των οστών χρησιμοποιήθηκαν κυτταρογενετική και φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH). Με βάση την ομάδα στην οποία εκχωρήθηκαν κατά τον χρόνο ένταξης στη μελέτη, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς τον σχηματισμό ρετικουλίνης και κολλαγόνου στο έτος 1 (ομάδα 1) ή στο έτος 2 (ομάδα 2) σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς του μυελού των οστών κατά την έναρξη της μελέτης. Από το σύνολο των 79 ασθενών που εντάχθηκαν στις 2 ομάδες, οι 27 από τους 30 (90%) ασθενείς στην ομάδα 1 και οι 36 από τους 49 (73,5%) ασθενείς στην ομάδα 2 είχαν αξιολογήσιμες βιοψίες μυελού των οστών κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αυξημένος σχηματισμός ινών ρετικουλίνης αναφέρθηκε για το 18,5% (5 εκ των 27) ασθενών στην ομάδα 1 και το 47,2% (17 εκ των 36) ασθενών στην ομάδα 2. Κανένας ασθενής σε οποιαδήποτε εκ των δύο ομάδων δεν ανέπτυξε ίνωση κολλαγόνου ή ανωμαλία του μυελού των οστών η οποία να μη συνάδει με υποκείμενη διάγνωση ITP.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του romiplostim περιελάμβανε διαμεσολαβούμενη από το φαρμακολογικό στόχο διάθεση στον οργανισμό η οποία ενδεχομένως διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς θρομβοποιητίνης (TPO) στα αιμοπετάλια και σε άλλα κύτταρα της θρομβοποιητικής σειράς, όπως τα μεγακαρυοκύτταρα.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση 3 έως 15 mcg/kg, τα μέγιστα επίπεδα romiplostim στον ορό ασθενών με ITP σημειώθηκαν μετά από 7- 50 ώρες (μέσος όρος 14 ώρες). Οι συγκεντρώσεις στον ορό ποικίλαν μεταξύ των ασθενών και δε συσχετίζονταν με τη δόση που είχε χορηγηθεί. Τα επίπεδα romiplostim στον ορό φαίνεται πως είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του romiplostim μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ελαττώθηκε μη γραμμικά από 122 σε 78,8 και, εν συνεχεία, σε 48,2 ml/kg για ενδοφλέβιες δόσεις 0,3, 1,0 και 10 mcg/kg, αντιστοίχως, σε υγιή άτομα. Αυτή η μη γραμμική ελάττωση του όγκου κατανομής συνάδει με τη διαμεσολαβούμενη από το φαρμακολογικό στόχο σύνδεση του romiplostim (στα μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια) που μπορεί να κορεστεί στις υψηλότερες δόσεις που χορηγούνται.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του romiplostim σε ασθενείς με ITP κυμαινόταν από 1 έως 34 ημέρες (μέσος όρος 3,5 ημέρες).

Η απέκκριση του romiplostim ορού εξαρτάται εν μέρει από τον υποδοχέα θρομβοποιητίνης (TPO) στα αιμοπετάλια. Ως αποτέλεσμα μίας χορηγηθείσας δόσης, οι ασθενείς με υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων παρουσιάζουν χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό και *το αντίστροφο*. Σε μία άλλη κλινική δοκιμή της ITP, δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση υψηλών συγκεντρώσεων στον ορό μετά από 6 εβδομαδιαίες δόσεις romiplostim (3 mcg/kg).

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική του romiplostim σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί, ενώ φαίνεται να μην επηρεάζεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από την ηλικία, το βάρος και το φύλο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διενεργήθηκαν τοξικολογικές μελέτες πολλαπλών δόσεων romiplostim σε αρουραίους για 4 εβδομάδες και σε πιθήκους για διάστημα έως και 6 μήνες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τις μελέτες αυτές σχετίζονταν με τη θρομβοποιητική δράση του romiplostim και ήταν παρεμφερείς, ανεξαρτήτως της διάρκειας της μελέτης. Η χορήγηση romiplostim σχετίστηκε επίσης με αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Παρατηρήθηκε μυελοϊνώση στο μυελό των οστών αρουραίων σε όλα τα ελεγχθέντα επίπεδα δόσεων. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκε μυελοϊνώση σε πειραματόζωα μετά από περίοδο ανάρρωσης μετά τη θεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων, γεγονός που υποδηλώνει ότι το σύμβαμα (μυελοϊνώση) είναι αναστρέψιμο.

Σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας ενός μηνός που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους παρατηρήθηκε ήπια μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Σημειώθηκε επίσης διεγερτική δράση στην παραγωγή λευκοκυττάρων, καθώς προκλήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων, των μονοπύρηνων και των ηωσινόφιλων στο περιφερικό αίμα. Στη χρόνια μελέτη πιθήκων η οποία είχε μεγαλύτερη διάρκεια δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα κύτταρα της ερυθράς και της λευκής σειράς όταν το romiplostim χορηγήθηκε για 6 μήνες, ενώ η χορήγησή του μειώθηκε από τρεις σε μία φορά την εβδομάδα. Επιπροσθέτως, στις βασικές μελέτες φάσης 3, το romiplostim δεν επηρέασε τα κύτταρα της ερυθράς και της λευκής σειράς σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Λόγω του σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα του romiplostim σε αρουραίους συχνά ελαττώνονταν κατά την παρατεταμένη διάρκεια χορήγησης. Τοξικοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν αλληλεπίδραση των αντισωμάτων με τις μετρούμενες συγκεντρώσεις. Μολονότι ερευνήθηκαν υψηλές δόσεις στις μελέτες με ζώα, λόγω των διαφορών μεταξύ πειραματόζωων και ανθρώπων αναφορικά με την ευαισθησία του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος του romiplostim και τη δράση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων, δε μπορούν να εκτιμηθούν αξιόπιστα τα όρια ασφάλειας.

Καρκινογένεση

Η πιθανότητα καρκινογένεσης του romiplostim δεν έχει αξιολογηθεί. Συνεπώς, ο κίνδυνος πιθανής καρκινογένεσης από το romiplostim στον άνθρωπο παραμένει άγνωστος.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε όλες τις μελέτες ανάπτυξης, σχηματίστηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα, γεγονός το οποίο μπορεί να ανέστειλε τις επιδράσεις του romiplostim. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντίκια και αρουραίους, σημειώθηκε μείωση του μητρικού σωματικού βάρους μόνο στα ποντίκια. Στα ποντίκια υπήρχαν ενδείξεις αυξημένης απώλειας του κύηματος μετά την εμφύτευση. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας κύησης και ελαφρά αύξηση της συχνότητας περιγεννητικής θνησιμότητας. Είναι γνωστό ότι το romiplostim διαπερνά το φραγμό του πλακούντα στους αρουραίους και μπορεί να μεταφερθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο διεγείροντας, με αυτόν τον τρόπο, την εμβρυϊκή παραγωγή αιμοπεταλίων. Δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση του romiplostim στη γονιμότητα των αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Σουκρόζη

L-ιστιδίνη

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Πολυσορβικό 20

Διαλύτης:
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση: Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση επί 24 ώρες στους 25°C και για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, όταν το προϊόν προστατεύεται από το φως και διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 25°C ή τις 24 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C), μακριά από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

Μπορεί να αφαιρεθεί από το ψυγείο για χρονικό διάστημα 30 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανακίνηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις:

Φιαλίδιο 5 ml μιας χρήσης (τύπου I διαφανές γυάλινο) με πώμα (ελαστικό από χλωροβουτύλιο), κάλυμμα (αλουμινίου) και αποσπώμενο προστατευτικό περίβλημα (από πολυπροπυλένιο).

Διαλύτης:

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Προγεμισμένη σύριγγα (από διαφανές γυαλί τύπου I με ελαστικό έμβολο από βρωμοβουτύλιο) που περιέχει 0,72 ml ενέσιμου ύδατος για ανασύσταση.

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Προγεμισμένη σύριγγα (από διαφανές γυαλί τύπου I με ελαστικό έμβολο από βρωμοβουτύλιο) που περιέχει 1,2 ml ενέσιμου ύδατος για ανασύσταση.

Μέγεθος συσκευασίας:

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

Το Nplate κυκλοφορεί σε μονή ή τετραπλή συσκευασία. Κάθε συσκευασία περιέχει:

1 φιαλίδιο 250 μικρογραμμάρων romiplostim.

1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 0,72 ml ενέσιμου ύδατος για ανασύσταση.

1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.

1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.

1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.

- 1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
- 4 τολύπια με οινόπνευμα.

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

Το Nplate κυκλοφορεί σε μονή ή τετραπλή συσκευασία. Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 1 φιαλίδιο 500 μικρογραμμάρων romiplostim.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 1,2 ml ενέσιμου ύδατος για ανασύσταση.
- 1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.
- 1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
- 4 τολύπια με οινόπνευμα.

Μπορεί να μη διατεθούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Nplate είναι ένα αποστειρωμένο φαρμακευτικό προϊόν χωρίς συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η ανασύστασή του θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την ορθή πρακτική άσηπτης παρασκευής.

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Η ανασύσταση της κόνεως Nplate 250 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος θα πρέπει να γίνεται με 0,72 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 0,5 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 250 mcg romiplostim. (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

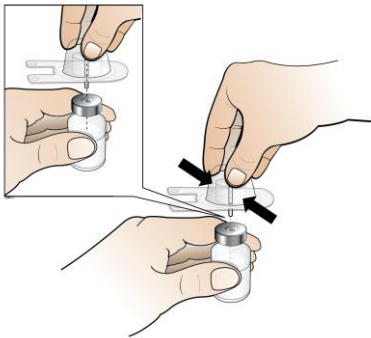
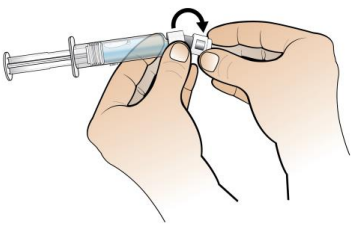
Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

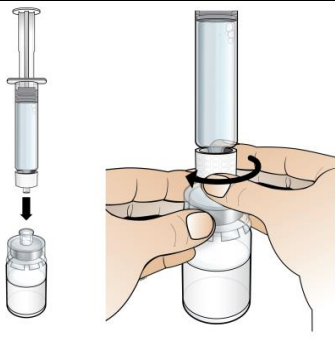
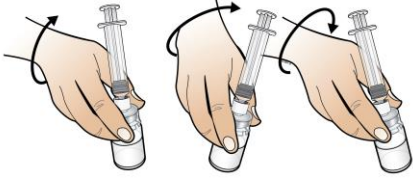
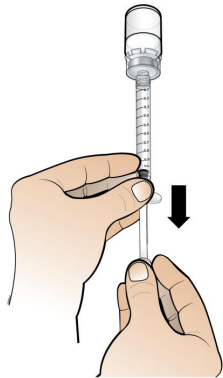
Η ανασύσταση της κόνεως Nplate 500 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος θα πρέπει να γίνεται με 1,2 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 1 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 500 mcg romiplostim. (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

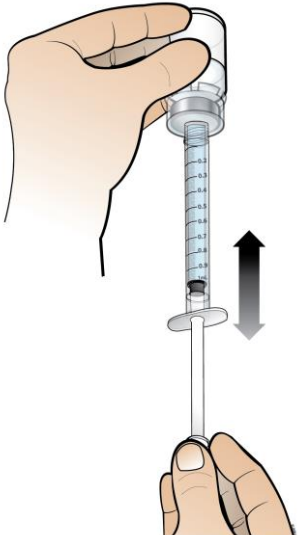
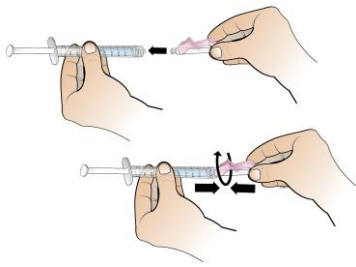
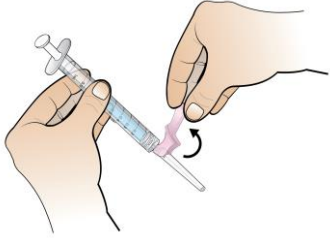
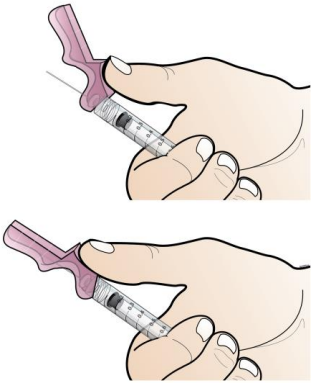
Περιεχόμενο Φιαλιδίου:

Nplate φιαλίδιο μιας χρήσης	Συνολικό περιεχόμενο φιαλιδίου σε romiplostim		Όγκος ενέσιμου αποστειρωμένου ύδατος		Προϊόν προς χορήγηση και όγκος	Τελική συγκέντρωση
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg σε 0,50 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,20 ml	=	500 mcg σε 1,00 ml	500 mcg/ml

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 25°C ή τις 24 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C), μακριά από το φως.

1. Αφαιρέστε το πλαστικό καπάκι από το φιαλίδιο κόνεως Nplate και καθαρίστε το ελαστικό πώμα χρησιμοποιώντας το τολύπιο με οινόπνευμα που περιέχεται στη συσκευασία.	
2. Εφαρμόστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στο φιαλίδιο του Nplate αφαιρώντας το χάρτινο περιτύλιγμα από τον προσαρμογέα και αφήνοντάς τον μέσα στη συσκευασία του. Κρατώντας το φιαλίδιο πάνω στον πάγκο, πιέστε τον προσαρμογέα προς το κέντρο του φιαλιδίου ώσπου να κουμπώσει. Σημείωση: Για να προληφθεί η μόλυνση του προϊόντος, μην αγγίζετε την ακίδα του προσαρμογέα ή τον σύνδεσμο luer.	
3. Αφαιρέστε τη συσκευασία του προσαρμογέα του φιαλιδίου και απορρίψτε την.	
4. Τοποθετήστε το ραβδοειδές έμβολο στην προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα περιστρέφοντάς το δεξιόστροφα πάνω στο έμβολο της σύριγγας μέχρι να νιώσετε μια ελαφρά αντίσταση.	
5. Κρατώντας την προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα με το ένα χέρι, πιέστε το άκρο του λευκού πλαστικού καλύμματος προς τα κάτω με το άλλο σας χέρι. Με αυτόν τον τρόπο θα σπάσει ο δακτύλιος ασφάλειας του λευκού πλαστικού καλύμματος. Μόλις γίνει αυτό, αφαιρέστε το κάλυμμα για να διαχωριστεί το γκρι λαστιχένιο καπάκι από το διάφανο πλαστικό άκρο της σύριγγας.	

6. Κρατώντας το φιαλίδιο πάνω στον πάγκο, εφαρμόστε την προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου: κρατήστε το εξωτερικό άκρο του προσαρμογέα του φιαλιδίου με το ένα χέρι και περιστρέψτε το άκρο της σύριγγας δεξιόστροφα πάνω στον προσαρμογέα με το άλλο χέρι μέχρι να νιώσετε μια ελαφρά αντίσταση.	
7. <u>Με αργές και απαλές κινήσεις, εγγύστε όλο το ύδωρ</u> στο φιαλίδιο της κόνεως. Το ύδωρ θα πρέπει να κυλήσει αργά πάνω στη σκόνη. Ανακινήστε ΗΠΙΑ το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί όλη η σκόνη και το υγρό στο φιαλίδιο να είναι διαυγές και άχρωμο. <u>Μην ανακινείτε το φιαλίδιο</u> Σημείωση: Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Αν το ανασυσταθέν προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η σύριγγα δεν θα πρέπει να απομακρυνθεί από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου προκειμένου να διατηρηθεί η μικροβιολογική ακεραιότητα.	 Σημείωση: Μπορεί να χρειαστούν έως και 2 λεπτά για την πλήρη διάλυση της σκόνης.
Προτού συνεχίσετε: Μην ξεχάσετε να επιθεωρήσετε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για ξένα σωματίδια ή/και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο και δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν είναι αλλοιωμένο το χρώμα του ή/και εάν υπάρχουν σωματίδια. Επιβεβαιωθείτε ότι η σκόνη έχει διαλυθεί πλήρως προτού απομακρύνετε τη σύριγγα.	
8. Απομακρύνετε την άδεια προγεμισμένη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.	
9. Αφαιρέστε μία σύριγγα του 1 ml που θα χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση από τη συσκευασία και εφαρμόστε την στον προσαρμογέα του φιαλιδίου με το ανασυσταθέν διάλυμα περιστρέφοντας το άκρο της πάνω στον προσαρμογέα του φιαλιδίου μέχρι να νιώσετε μια ελαφρά αντίσταση.	
10. Αναποδογυρίστε τη διάταξη σύριγγας-φιαλιδίου, έτσι ώστε το φιαλίδιο που περιέχει το ανασυσταμένο διάλυμα να βρίσκεται σε κατακόρυφη θέση πάνω από τη σύριγγα. Αναρροφήστε όλο το διάλυμα του προϊόντος μέσα στη σύριγγα που θα χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση. Βεβαιωθείτε ότι το έμβολο παραμένει στη σύριγγα.	

11. Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα για τη χορήγηση περιέχει τη σωστή ποσότητα διαλύματος για τη δόση του ασθενή εγχέοντας την περίσσεια ποσότητα πίσω στο φιαλίδιο. Σημείωση: Απομακρύνετε όλες τις φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα ώστε να διασφαλιστεί ότι περιέχει την ακριβή ποσότητα διαλύματος που απαιτείται.	
12. Αποσυνδέστε τη σύριγγα που θα χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου περιστρέφοντάς την. Προσαρμόστε τη βελόνα ασφάλειας στη γεμάτη σύριγγα για τη χορήγηση με μία ελαφρά περιστροφική κίνηση κατά την φορά των δεικτών του ρολογιού στο σημείο σύνδεσης luer.	
13. Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης με ένα νέο τολύπιο με οινόπνευμα. Ξεκουμπώστε το ροζ κάλυμμα ασφαλείας τραβώντας το με κατεύθυνση προς τη σύριγγα και μακριά από τη βελόνα. Τραβήξτε και αφαιρέστε το καπάκι από τη βελόνα κρατώντας τη σύριγγα με το ένα χέρι και αφαιρώντας προσεκτικά το καπάκι με το άλλο χέρι.	
14. Χορηγήστε την υποδόρια ένεση σύμφωνα με τα τοπικά πρωτόκολλα και την ορθή άσηπτη τεχνική.	
15. Μετά την ένεση, επανατοποθετήστε το ροζ κάλυμμα ασφαλείας πιέζοντάς το προς τα εμπρός με το ίδιο χέρι μέχρι να ακούσετε και/ή να νιώσετε ένα κλικ/να κουμπώνει.	
16. Απορρίψτε αμέσως τη σύριγγα και τη βελόνα σε έναν ειδικό περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.	

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Φεβρουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα καταθέτει PSURs για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει στις λεπτομέρειες του ακόλουθου εκπαιδευτικού εργαλείου με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές και να εφαρμόσει το σχετικό πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο.

Υπολογιστής δόσης

- Στους γιατρούς οι οποίοι εμπλέκονται στην συνταγογράφηση του romiplostim θα παρέχεται ένας υπολογιστής δόσης για απλούστευση του υπολογισμού της σωστής δόσης και ως οδηγός για τις διαδικασίες της σωστής ανασύστασης, αραίωσης (εάν απαιτείται) και χορήγησης.

Πακέτο Χορήγησης στο Σπίτι

- Στους γιατρούς οι οποίοι εκφράζουν ενδιαφέρον για την έναρξη αυτοχορήγησης για συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται το πακέτο χορήγησης στο σπίτι για τους ασθενείς αυτούς. Το πακέτο χορήγησης στο σπίτι για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης περιλαμβάνει υλικά για το πώς θα επιλέγουν και πως θα εκπαιδεύουν τους ασθενείς για τη αυτοχορήγηση του romiplostim και για τους ασθενείς υλικά ώστε να τους βοηθήσουν με τη διαδικασία της προετοιμασίας και της αυτοχορήγησης της σωστής δόσης του romiplostim.
- Καθώς δεν επιτρέπεται η αυτοχορήγηση του Nplate από παιδιατρικούς ασθενείς, η συσκευασία HAT προορίζεται για χρήση από ενήλικες ασθενείς και όχι από παιδιατρικούς ασθενείς.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nplate 125 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 125 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 125 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 0,25 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (Ε421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσорβικό 20.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο.

4 φιαλίδια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 125 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nplate 125 µg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

125 µg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Amgen Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 250 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 250 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (Ε421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσорβικό 20.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο

4 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 250 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nplate 250 mcg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 mcg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Amgen Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 500 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 500 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 1 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (Ε421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσорβικό 20.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο

4 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 500 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Nplate 500 µg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 µg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Amgen Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 250 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 250 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: Μαννιτόλη (E421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσορβικό 20.
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μέρος της πολυσυσκευασίας, να μη πωλείται ξεχωριστά.

Μία συσκευασία περιέχει:

- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 0,72 ml διαλύτη.
- 1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.
- 1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
- 4 τολύπια με οινόπνευμα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/006 – μονή συσκευασία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 250 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ ΜΕ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 250 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 250 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: Μαννιτόλη (E421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσορβικό 20.
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μονή συσκευασία που περιέχει:

Πολυσυσκευασία: αποτελείται από 4 συσκευασίες

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 0,72 ml διαλύτη.
- 1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.
- 1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
- 4 τολύπια με οινόπνευμα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/005 – μονή συσκευασία
EU/1/08/497/006 – τετραπλή συσκευασία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 250 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΑΜΠΟΥΛΑΣ ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Nplate
Υδωρ για ενέσιμα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,72 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κιτ για 250 µg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 500 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 500 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 1 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: Μαννιτόλη (E421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσορβικό 20.
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μέρος της πολυσυσκευασίας, να μη πωλείται ξεχωριστά.

Μία συσκευασία περιέχει:

- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 1,2 ml διαλύτη.
- 1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.
- 1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
- 4 τολύπια με οινόπνευμα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/008 – μονή συσκευασία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 500 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ ΜΕ ΜΠΛΕ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα romiplostim

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Φιαλίδιο που περιέχει 500 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, περιέχονται 500 μικρογραμμάρια romiplostim σε όγκο 1 ml ενέσιμου διαλύματος (500 μικρογραμμάρια/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: Μαννιτόλη (E421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσορβικό 20.
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μονή συσκευασία που περιέχει:

Πολυσυσκευασία: αποτελείται από 4 συσκευασίες

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 1 φιαλίδιο κόνεως για ενέσιμο διάλυμα.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 1,2 ml διαλύτη.
- 1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.
- 1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
- 4 τολύπια με οινόπνευμα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Λήξη

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες αν φυλάσσεται στους 25°C ή στο ψυγείο (2°C – 8°C), εφόσον διατηρείται στο αρχικό φιαλίδιο προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/497/007 – μονή συσκευασία
EU/1/08/497/008 – τετραπλή συσκευασία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Nplate 500 μικρογραμμάρια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΑΜΠΟΥΛΑΣ ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Nplate
Υδωρ για ενέσιμα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,2 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κιτ για 500 µg

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Nplate 125 μικρογραμμαρία κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Nplate 250 μικρογραμμαρία κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Nplate 500 μικρογραμμαρία κόνις για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Nplate και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nplate
3. Πώς να πάρετε το Nplate
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nplate
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nplate και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Nplate είναι το romiplostim που είναι μία πρωτεΐνη η οποία χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει το χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (για συντομία αναφέρεται ως ITP). Η ITP είναι μία νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας καταστρέφει τα ίδια του τα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια είναι τα κύτταρα του αίματός σας τα οποία βοηθούν να επουλώνονται οι πληγές και σχηματίζουν θρόμβους. Πολύ χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει μώλωπες και σοβαρή αιμορραγία.

Το Nplate χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ITP, με ή χωρίς σπληνεκτομή, οι οποίοι και έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες αυτές οι θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές. Το Nplate χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 1 έτους και άνω με χρόνια ITP, με ή χωρίς σπληνεκτομή, τα οποία έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες αυτές οι θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές.

Το Nplate δρα διεγείροντας το μυελό των οστών (τμήμα του οστού το οποίο παράγει αιμοσφαίρια) ώστε να παράγει περισσότερα αιμοπετάλια. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει να αποφευχθούν οι μώλωπες και οι αιμορραγίες που σχετίζονται με την ITP.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nplate

Μην πάρετε το Nplate:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο romiplostim ή οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα που παράγονται με τεχνολογία DNA χρησιμοποιώντας τον μικροοργανισμό *Escherichia coli* (*E. coli*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Αν σταματήσετε να παίρνετε το Nplate, η θρομβοπενία σας (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων) μπορεί να επανεμφανιστεί. Επίσης, αν σταματήσετε να παίρνετε Nplate, ο αριθμός αιμοπεταλίων σας θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λάβετε.
- Εάν διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος ή εάν η εμφάνιση θρόμβων αίματος είναι συχνή στην οικογένειά σας. Ο κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος μπορεί επίσης να είναι αυξημένος εάν:
 - έχετε ηπατικά προβλήματα,
 - είστε ηλικιωμένος (≥ 65 ετών),
 - είστε κατάκοιτος,
 - έχετε καρκίνο,
 - παίρνετε αντισυλληπτικά χάπια ή λαμβάνετε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης,
 - υποβλήθήκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή υποστήκατε τραυματισμό,
 - είστε παχύσαρκος (υπέρβαρος),
 - είστε καπνιστής.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Nplate.

Εάν έχετε πολύ υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων, αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση του Nplate που λαμβάνετε ώστε να διασφαλίσει ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας δεν θα αυξηθεί υπερβολικά.

Αλλοιώσεις στο μυελό των οστών (αυξημένη ρετικουλίνη και πιθανή ίνωση του μυελού των οστών)

Η μακροχρόνια χρήση του Nplate ενδέχεται να προκαλέσει αλλοιώσεις στο μυελό των οστών σας, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη παθολογικών κυττάρων του αίματος ή στην παραγωγή λιγότερων κυττάρων του αίματος από τον οργανισμό σας. Η ήπια μορφή αυτών των αλλοιώσεων στο μυελό των οστών ονομάζεται «αυξημένη ρετικουλίνη» και έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες του Nplate. Δεν είναι γνωστό εάν η κατάσταση αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε πιο σοβαρή μορφή η οποία ονομάζεται «ίνωση». Σημεία αλλοιώσεων στο μυελό των οστών μπορεί να εμφανιστούν ως παθολογικές τιμές αιματολογικών εξετάσεων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν τα παθολογικά ευρήματα στις αιματολογικές εξετάσεις σημαίνουν ότι πρέπει να υποβληθείτε σε εξετάσεις του μυελού των οστών ή αν θα πρέπει να διακόψετε το Nplate.

Επιδείνωση καρκίνων του αίματος

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει βιοψία μυελού των οστών εάν κρίνει ότι είναι απαραίτητο να διασφαλίσει ότι πάσχετε από ITP και όχι από κάποια άλλη πάθηση όπως το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ). Αν έχετε ΜΔΣ και λάβετε Nplate, μπορεί να εμφανίσετε αύξηση του αριθμού των βλαστικών σας κυττάρων, ενώ το ΜΔΣ από το οποίο πάσχετε ενδέχεται να επιδεινωθεί και να εξελιχθεί σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, η οποία είναι ένας τύπος καρκίνου του αίματος.

Απώλεια της ανταπόκρισης στο romiplostim

Αν παρουσιάσετε απώλεια της ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με romiplostim, ο γιατρός σας θα ερευνήσει τους λόγους για τους οποίους συμβαίνει αυτό, συμπεριλαμβανομένου του εάν έχετε αυξημένες ίνες (ρετικουλίνη) στο μυελό ή εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα που εξουδετερώνουν τη δράση του romiplostim.

Παιδιά και έφηβοι

Το Nplate δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Άλλα φάρμακα και Nplate

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αν παίρνετε φάρμακα που παρεμποδίζουν το σχηματισμό θρόμβων (αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά), τότε υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει την περίπτωση αυτή μαζί σας.

Αν παίρνετε κορτικοστεροειδή, δαναζόλη και/ή αζαθειοπρίνη για τη θεραπεία της ITP, ενδέχεται να σας χορηγηθεί μειωμένη δόση ή να πρέπει να διακόψετε τελείως τη λήψη τους κατά το διάστημα που παίρνετε και Nplate.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η χρήση του Nplate δε συνιστάται εάν είστε έγκυος, εκτός και αν το υποδείξει ο γιατρός σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το romiplostim απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η χρήση του Nplate δε συνιστάται εάν θηλάζετε. Η απόφαση διακοπής του θηλασμού ή διακοπής της θεραπείας με romiplostim θα πρέπει να λαμβάνεται αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας με romiplostim για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα, καθώς μερικές παρενέργειες (π.χ. προσωρινές κρίσεις ζάλης) μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε με ασφάλεια.

3. Πώς να πάρετε το Nplate

Ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 1 έως 17 ετών):

Το Nplate θα χορηγείται υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας, ο οποίος θα παρακολουθεί από κοντά την ποσότητα του φαρμάκου που σας χορηγείται.

Το Nplate χορηγείται μια φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια).

Η αρχική σας δόση θα είναι 1 μικρογραμμάριο Nplate ανά κιλό σωματικού βάρους, μία φορά την εβδομάδα. Ο γιατρός σας θα σας ορίσει τη δόση που πρέπει να παίρνετε. Το Nplate θα πρέπει να σας χορηγείται με ένεση μία φορά την εβδομάδα προκειμένου να διατηρηθεί ο αριθμός αιμοπεταλίων σας σε ικανοποιητικά επίπεδα. Ο γιατρός σας θα παίρνει τακτικά δείγματα αίματος για να μετρήσει το πώς τα αιμοπετάλιά σας ανταποκρίνονται και ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση, εάν χρειάζεται.

Εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας τεθεί υπό έλεγχο, ο γιατρός σας θα εξακολουθήσει να ελέγχει τακτικά το αίμα σας. Η δόση που παίρνετε μπορεί να τροποποιηθεί περαιτέρω προκειμένου να επιτευχθεί μακροχρόνιος έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων σας.

Παιδιά (1 έως 17 ετών): επιπροσθέτως της προσαρμογής της δόσης σας με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων σας, ο γιατρός σας θα επαναξιολογεί επίσης τακτικά το σωματικό σας βάρος για να προσαρμόζει τη δόση σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nplate από την κανονική

Ο γιατρός σας θα φροντίσει να παίρνετε τη σωστή ποσότητα Nplate. Σε περίπτωση που σας δοθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική, δεν αναμένεται να εμφανίσετε οργανικά συμπτώματα, αλλά ο αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα γεγονός που ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Επομένως, εάν ο γιατρός σας υποψιάζεται ότι σας έχει δοθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική, συνιστάται να υποβληθείτε σε έλεγχο για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Εάν πάρετε λιγότερη δόση Nplate από την κανονική

Ο γιατρός σας θα φροντίσει να παίρνετε τη σωστή ποσότητα Nplate. Σε περίπτωση που σας δοθεί μικρότερη δόση Nplate από την κανονική, δεν αναμένεται να εμφανίσετε οργανικά συμπτώματα, αλλά ο αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί γεγονός που ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επομένως, εάν ο γιατρός σας υποψιάζεται ότι σας έχει δοθεί μικρότερη δόση Nplate από την κανονική, συνιστάται να υποβληθείτε σε έλεγχο για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nplate

Αν παραλείψετε να πάρετε μία δόση Nplate, ο γιατρός σας θα σας πει πότε πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nplate

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Nplate, η θρομβοπενία σας (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων) μπορεί να επανεμφανιστεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Nplate.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες με ITP

Πολύ συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς

- Πονοκέφαλος,
- Αλλεργική αντίδραση,
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς

- Διαταραχή του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ινών στο μυελό των οστών (ρετικουλίνη),
- Διαταραχές του ύπνου (αϋπνία),
- Ζάλη,
- Μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια ή τα πόδια (παραισθησία),
- Ημικρανία,
- Ερυθρότητα του δέρματος (έξαψη),
- Θρόμβος στην πνευμονική αρτηρία (πνευμονική εμβολή),
- Ναυτία,
- Διάρροια,
- Κοιλιακός πόνος,
- Δυσπηνία,
- Δυσκοιλιότητα,
- Φαγούρα στο δέρμα (κνησμός),

- Αιμορραγία κάτω από το δέρμα (εκχύμωση),
- Μώλωπες,
- Εξάνθημα,
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία),
- Μυϊκός πόνος ή μυϊκή αδυναμία (μυαλγία),
- Πόνος στα χέρια και τα πόδια,
- Μυϊκός σπασμός,
- Οσφυαλγία,
- Οστικός πόνος,
- Κούραση (κόπωση),
- Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης,
- Πρήξιμο στα χέρια και στα πόδια (οίδημα περιφερικό),
- Συμπτώματα τύπου γρίπης (γριπώδης συνδρομή),
- Πόνος,
- Αδυναμία (εξασθένιση),
- Πυρετός (πυρεξία),
- Ρίγος,
- Μώλωπας,
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα),
- Γαστρεντερίτιδα,
- Αίσθημα παλμών,
- Φλεγμονή των παραρρίνιων κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα),
- Φλεγμονή των οδών που μεταφέρουν αέρα στους πνεύμονες (βρογχίτιδα),
- Θρόμβος αίματος στις φλέβες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση).

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς (μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων)

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) μετά από τη διακοπή του Nplate,
- Υψηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων από τον φυσιολογικό (θρομβοκυττάρωση),
- Αναιμία.

Μη συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς

- ανεπάρκεια του μυελού των οστών, διαταραχή του μυελού των οστών που προκαλεί ουλοποίηση (μυελοϊνώση), διογκωμένος σπλήνας (σπληνομεγαλία), κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από το ορθό, αιμορραγία από το στόμα, αιμορραγία στη θέση της ένεσης,
- καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου), αυξημένος καρδιακός ρυθμός,
- ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος),
- προβλήματα με τους οφθαλμούς, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: αιμορραγία από τους οφθαλμούς (αιμορραγία επιπεφυκότα), δυσκολία εστίασης ή θολή όραση (διαταραχή της προσαρμογής των οφθαλμών, οίδημα οπτικής θηλής ή οφθαλμική διαταραχή), τύφλωση, κνησμός στους οφθαλμούς, πολλά δάκρυα (αυξημένη δακρύρροια) ή διαταραχές της όρασης,
- προβλήματα με το πεπτικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: έμετος, δύσσομη αναπνοή, δυσκολία κατάποσης (δυσφαγία), δυσπεψία ή αίσθημα καύσου (νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης), αίμα στα κόπρανα (αιματοχεσία), στομαχικές ενοχλήσεις, στοματικά έλκη ή εμφάνιση φλυκταινών στο στόμα (στοματίτιδα), αποχρωματισμός των οδόντων,
- μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, δυσανεξία στο αλκοόλ, απώλεια όρεξης (ανορεξία ή μειωμένη όρεξη), αφυδάτωση,
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία), θωρακικός πόνος, ευερεθιστότητα, οίδημα προσώπου, αίσθημα θερμού, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, νευρικότητα,
- γρίπη, εντοπισμένη λοίμωξη, φλεγμονή των αεραγωγών στη μύτη και τον φάρυγγα (ρινοφαρυγγίτιδα),

- προβλήματα με τη μύτη και τον φάρυγγα, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: βήχας, καταρροή (ρινόρροια), ξηρότητα του φάρυγγα, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), ρινική συμφόρηση, επώδυνη αναπνοή,
- επώδυνες οίδηματώδεις (πρησμένες) αρθρώσεις που προκαλούνται από το ουρικό οξύ (προϊόν αποσύνθεσης των τροφών) (ουρική αρθρίτιδα),
- μυϊκή δυσκαμψία, μυϊκή αδυναμία, πόνος στους ώμους, μυϊκοί σπασμοί,
- προβλήματα με το νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων ακούσιων μυϊκών συσπάσεων (μυόκλονος), διαταραγμένης αίσθησης της γεύσης (δυσγευσία), μειωμένης αίσθησης της γεύσης (υπογευσία), μειωμένης ευαισθησίας, ιδιαίτερα στο δέρμα (υπαισθησία), διαταραχής της νευρικής λειτουργίας στα άνω και τα κάτω άκρα (περιφερική νευροπάθεια), θρόμβου αίματος στον εγκάρσιο κόλπο (θρόμβωση εγκάρσιου κόλπου),
- κατάθλιψη, ανώμαλα όνειρα,
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία), ευαισθησία στο φως (αντίδραση φωτοευαισθησίας), ακμή, αλλεργική αντίδραση στο δέρμα μετά από επαφή με αλλεργιογόνο (δερματίτιδα εξ επαφής), δερματικό σύμβαμα με εξάνθημα και φλύκταινες (έκζεμα), ξηροδερμία, ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), σοβαρό απολεπιστικό εξάνθημα, παθολογική τριχοφυΐα, πάχυνση και κνησμός του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενου ξυσίματος (κνήφη), αιμορραγία κάτω από την επιφάνεια του δέρματος ή εκχύμωση κάτω από το δέρμα (πορφύρα), εξογκωμένο δερματικό εξάνθημα (βλατιδώδες εξάνθημα), κνησμώδες δερματικό εξάνθημα, γενικευμένο κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση), εξόγκωμα στο δέρμα (δερματικό οζίδιο), μη φυσιολογική οσμή δέρματος,
- προβλήματα με το κυκλοφορικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θρόμβου αίματος στη φλέβα του ήπατος (θρόμβωση πυλαίας φλέβας), χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπόταση), υψηλής αρτηριακής πίεσης, απόφραξης ενός αιμοφόρου αγγείου (περιφερική εμβολή), μειωμένης αιματικής ροής στα χέρια, τους αστραγάλους ή τα πόδια (περιφερική ισχαιμία), οίδηματος και θρόμβωσης μίας φλέβας, η οποία μπορεί να εμφανίζει εξαιρετική ευαισθησία στο άγγιγμα (φλεβίτιδα ή επιπολής θρομβοφλεβίτιδα), θρόμβου αίματος (θρόμβωση),
- μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από περιόδους πόνου με κάψιμο, ερυθρότητας και ζέστης στα πόδια και χέρια (ερυθρομελαλία).

Μη συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς (που μπορεί να διαπιστωθούν μέσω εξετάσεων αίματος ή ούρων)

- ένας σπάνιος τύπος αναιμίας στον οποίο παρατηρείται μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (απλαστική αναιμία),
- αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρωση),
- υπερβολική παραγωγή αιμοπεταλίων (θρομβοκυτταραιμία), αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, παθολογικός αριθμός των κυττάρων του αίματος που προλαμβάνουν την αιμορραγία (παθολογικός αριθμός αιμοπεταλίων),
- μεταβολές σε κάποιες αιματολογικές εξετάσεις (αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος),
- ή καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων (πολλαπλό μυέλωμα),
- λεύκωμα στα ούρα.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά με ITP

Πολύ συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς

- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος,
- πόνος στη μύση και τον φάρυγγα (στοματοφαρυγγικός πόνος),
- κνησμός (φαγούρα) στη μύτη, ρινική καταρροή ή συμφόρηση (ρινίτιδα),
- βήχας,
- πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα,
- διάρροια,
- εξάνθημα,
- πυρετός (πυρεξία),
- μώλωπες (εκχύμωση).

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς

- γαστρεντερίτιδα,
- πονόλαιμος και ενόχληση κατά την κατάποση (φαρυγγίτιδα),
- φλεγμονή στα μάτια (επιπεφυκίτιδα),
- λοίμωξη του ωτός,
- φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα),
- οίδημα στα άκρα/χέρια/πόδια,
- αιμορραγία κάτω από την επιφάνεια του δέρματος ή μώλωπες κάτω από το δέρμα (πορφύρα),
- κνησμός/εξάνθημα (κνίδωση).

Μη συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς

- υψηλότερος από τον φυσιολογικό αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυττάρωση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nplate

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου για 30 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nplate

- Η δραστική ουσία είναι το romiplostim.

Κάθε φιαλίδιο Nplate 125 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει συνολικά 230 μικρογραμμάρια romiplostim. Περιλαμβάνεται πρόσθετη υπερπλήρωση σε κάθε φιαλίδιο ώστε να διασφαλιστεί ότι μπορούν να χορηγηθούν 125 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την αραιώση, η έτοιμη ποσότητα των 0,25 ml διαλύματος περιέχει 125 μικρογραμμάρια romiplostim (500 μικρογραμμάρια/ml).

Κάθε φιαλίδιο Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει συνολικά 375 μικρογραμμάρια romiplostim. Περιλαμβάνεται πρόσθετη υπερπλήρωση σε κάθε φιαλίδιο

ώστε να διασφαλιστεί ότι μπορούν να χορηγηθούν 250 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την αραίωση, η έτοιμη ποσότητα των 0,5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια romiplostim (500 μικρογραμμάρια/ml).

Κάθε φιαλίδιο Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει συνολικά 625 μικρογραμμάρια romiplostim. Περιλαμβάνεται πρόσθετη υπερπλήρωση σε κάθε φιαλίδιο ώστε να διασφαλιστεί ότι μπορούν να χορηγηθούν 500 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την αραίωση, η έτοιμη ποσότητα 1 ml διαλύματος, περιέχει 500 μικρογραμμάρια romiplostim (500 μικρογραμμάρια/ml).

- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσορβικό 20.

Εμφάνιση του Nplate και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Nplate είναι μια λευκή κόνις για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος που διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο μίας δόσης.

Κουτί που περιέχει 1 ή 4 φιαλίδια των 125 μικρογραμμάτων (μπεζ καπάκι), των 250 μικρογραμμάτων (κόκκινο καπάκι) ή των 500 μικρογραμμάτων romiplostim (μπλε καπάκι).

Μπορεί να μη διατεθούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ανασύσταση:

Το Nplate είναι ένα αποστειρωμένο προϊόν χωρίς συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η ανασύστασή του θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την ορθή πρακτική άσηπτης παρασκευής.

- Η ανασύσταση της **κόνεως Nplate 125 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος** θα πρέπει να γίνεται με 0,44 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 0,25 ml. περιλαμβάνεται πρόσθετη υπερπλήρωση σε κάθε φιαλίδιο για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 125 mcg romiplostim (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

ή

- Η ανασύσταση της **κόνεως Nplate 250 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος** θα πρέπει να γίνεται με 0,72 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 0,5 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 250 mcg romiplostim. (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

ή

- Η ανασύσταση της **κόνεως Nplate 500 μικρογραμμάρια για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος** θα πρέπει να γίνεται με 1,2 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έτσι ώστε να προκύψει ενέσιμο διάλυμα 1 ml. Σε κάθε φιαλίδιο περιέχεται επιπλέον όγκος υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 500 mcg romiplostim. (βλ. κάτωθι τον πίνακα περιεχομένου φιαλιδίου).

Περιεχόμενο Φιαλιδίου:

Nplate φιαλίδιο μιας χρήσης	Συνολικό περιεχόμενο φιαλιδίου σε romiplostim		Όγκος ενέσιμου αποστειρωμένου ύδατος		Προϊόν προς χορήγηση και όγκος	Τελική συγκέντρωση
125 mcg	230 mcg	+	0,44 ml	=	125 mcg σε 0,25 ml	500 mcg/ml
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg σε 0,50 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,20 ml	=	500 mcg σε 1,00 ml	500 mcg/ml

Μόνο αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα χλωριούχου νατρίου ή βακτηριοστατικό ύδωρ για την ανασύσταση του φαρμάκου.

Το ύδωρ για ενέσιμα θα πρέπει να ενίεται μέσα στο φιαλίδιο. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ανακατεύεται με ήπια αναστροφή κατά τη διάρκεια της διάλυσης. **Μην ανακινείτε ή αναταράσσετε βίαια το φιαλίδιο.** Συνήθως, η διάλυση του Nplate διαρκεί λιγότερο από 2 λεπτά. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο και δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν είναι αλλοιωμένο το χρώμα του ή/και εάν υπάρχουν σωματίδια.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 25°C ή τις 24 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C), μακριά από το φως.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αραίωση (απαιτείται όταν η υπολογισθείσα ατομική δόση του ασθενούς είναι μικρότερη από 23 mcg)

Η αρχική ανασύσταση του romiplostim με τους καθορισμένους όγκους αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα έχει ως αποτέλεσμα συγκέντρωση 500 mcg/ml σε όλα τα μεγέθη φιαλιδίων. Εάν η υπολογισθείσα ατομική δόση ασθενούς είναι μικρότερη από 23 mcg, απαιτείται επιπρόσθετο βήμα αραίωσης με **στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά** για να προκύψουν 125 mcg/ml και για να διασφαλιστεί ο ακριβής όγκος διαλύματος (βλ. πίνακα πιο κάτω).

Κατευθυντήριες Οδηγίες Αραίωσης:

Φιαλίδιο μίας χρήσης Nplate	Προσθέστε αυτόν τον όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά στο ανασυσταθέν φιαλίδιο	Συγκέντρωση μετά την αραίωση
125 mcg	1,38 ml	125 mcg/ml
250 mcg	2,25 ml	125 mcg/ml
500 mcg	3,75 ml	125 mcg/ml

Μόνο στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χωρίς συντηρητικά θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραίωση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται δεξτρόζη (5%) σε ύδωρ ή αποστειρωμένο ενέσιμο ύδωρ για την αραίωση. Δεν έχει δοκιμαστεί άλλο μέσο αραίωσης.

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το χρονικό διάστημα φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25°C σε σύριγγες μίας χρήσης ή τις 4 ώρες στο ψυγείο (2°C – 8°C) στα αρχικά φιαλίδια, προστατευμένα από το φως.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
romiplostim

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Nplate και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nplate
3. Πώς να πάρετε το Nplate
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nplate
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες για το πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με Nplate

1. Τι είναι το Nplate και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Nplate είναι το romiplostim που είναι μία πρωτεΐνη η οποία χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει το χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (για συντομία αναφέρεται ως ITP). Η ITP είναι μία νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας καταστρέφει τα ίδια του τα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια είναι τα κύτταρα του αίματός σας τα οποία βοηθούν να επουλώνονται οι πληγές και σχηματίζουν θρόμβους. Πολύ χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει μώλωπες και σοβαρή αιμορραγία.

Το Nplate χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών (ηλικίας 18 ετών και άνω) με ITP, με ή χωρίς σπληνεκτομή, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες αυτές οι θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές.

Το Nplate δρα διεγείροντας το μυελό των οστών (τμήμα του οστού το οποίο παράγει αιμοσφαίρια) ώστε να παράγει περισσότερα αιμοπετάλια. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει να αποφευχθούν οι μώλωπες και οι αιμορραγίες που σχετίζονται με την ITP.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nplate

Μην πάρετε το Nplate:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο romiplostim ή οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα που παράγονται με τεχνολογία DNA χρησιμοποιώντας τον μικροοργανισμό *Escherichia coli* (*E. coli*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Αν σταματήσετε να παίρνετε το Nplate, η θρομβοπενία σας (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων) μπορεί να επανεμφανιστεί. Επίσης, αν σταματήσετε να παίρνετε Nplate, ο αριθμός αιμοπεταλίων σας θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λάβετε.
- Εάν διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος ή εάν η εμφάνιση θρόμβων αίματος είναι συχνή στην οικογένειά σας. Ο κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος μπορεί επίσης να είναι αυξημένος εάν:
 - έχετε ηπατικά προβλήματα,
 - είστε ηλικιωμένος (≥ 65 ετών),
 - είστε κατάκοιτος,
 - έχετε καρκίνο,
 - παίρνετε αντισυλληπτικά χάπια ή λαμβάνετε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης,
 - υποβλήθηκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή υποστήκατε τραυματισμό,
 - είστε παχύσαρκος (υπέρβαρος),
 - είστε καπνιστής.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Nplate.

Εάν έχετε πολύ υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων, αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση του Nplate που λαμβάνετε ώστε να διασφαλίσει ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας δεν θα αυξηθεί υπερβολικά.

Αλλοιώσεις στο μυελό των οστών (αυξημένη ρετικουλίνη και πιθανή ίνωση του μυελού των οστών)

Η μακροχρόνια χρήση του Nplate ενδέχεται να προκαλέσει αλλοιώσεις στο μυελό των οστών σας, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη παθολογικών κυττάρων του αίματος ή στην παραγωγή λιγότερων κυττάρων του αίματος από τον οργανισμό σας. Η ήπια μορφή αυτών των αλλοιώσεων στο μυελό των οστών ονομάζεται «αυξημένη ρετικουλίνη» και έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες του Nplate. Δεν είναι γνωστό εάν η κατάσταση αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε πιο σοβαρή μορφή η οποία ονομάζεται «ίνωση». Σημεία αλλοιώσεων στο μυελό των οστών μπορεί να εμφανιστούν ως παθολογικές τιμές αιματολογικών εξετάσεων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν τα παθολογικά ευρήματα στις αιματολογικές εξετάσεις σημαίνουν ότι πρέπει να υποβληθείτε σε εξετάσεις του μυελού των οστών ή αν θα πρέπει να διακόψετε το Nplate.

Επιδείνωση καρκίνων του αίματος

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει βιοψία μυελού των οστών εάν κρίνει ότι είναι απαραίτητο να διασφαλίσει ότι πάσχετε από ITP και όχι από κάποια άλλη πάθηση όπως το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ). Αν έχετε ΜΔΣ και λάβετε Nplate, μπορεί να εμφανίσετε αύξηση του αριθμού των βλαστικών σας κυττάρων, ενώ το ΜΔΣ από το οποίο πάσχετε ενδέχεται να επιδεινωθεί και να εξελιχθεί σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, η οποία είναι ένας τύπος καρκίνου του αίματος.

Απώλεια της ανταπόκρισης στο romiplostim

Αν παρουσιάσετε απώλεια της ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με romiplostim, ο γιατρός σας θα ερευνήσει τους λόγους για τους οποίους συμβαίνει αυτό, συμπεριλαμβανομένου του εάν έχετε αυξημένες ίνες (ρετικουλίνη) στο μυελό ή εάν έχετε αναπτύξει αντισώματα που εξουδετερώνουν τη δράση του romiplostim.

Παιδιά και έφηβοι

Το Nplate δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Nplate

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αν παίρνετε φάρμακα που παρεμποδίζουν το σχηματισμό θρόμβων (αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά), τότε υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει την περίπτωση αυτή μαζί σας.

Αν παίρνετε κορτικοστεροειδή, δαναζόλη και/ή αζαθειοπρίνη για τη θεραπεία της ITP, ενδέχεται να σας χορηγηθεί μειωμένη δόση ή να πρέπει να διακόψετε τελείως τη λήψη τους κατά το διάστημα που παίρνετε και Nplate.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η χρήση του Nplate δε συνιστάται εάν είστε έγκυος, εκτός και αν το υποδείξει ο γιατρός σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το romiplostim απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η χρήση του Nplate δε συνιστάται εάν θηλάζετε. Η απόφαση διακοπής του θηλασμού ή διακοπής της θεραπείας με romiplostim θα πρέπει να λαμβάνεται αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας με romiplostim για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα, καθώς μερικές παρενέργειες (π.χ. προσωρινές κρίσεις ζάλης) μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε με ασφάλεια.

3. Πώς να πάρετε το Nplate

Το Nplate θα χορηγείται υπό την άμεση επίβλεψη του γιατρού σας, ο οποίος θα παρακολουθεί από κοντά την ποσότητα του φαρμάκου που σας χορηγείται.

Το Nplate χορηγείται με ένεση μια φορά την εβδομάδα κάτω από το δέρμα (υποδόρια).

Η αρχική σας δόση θα είναι 1 μικρογραμμίο Nplate ανά κιλό σωματικού βάρους, μία φορά την εβδομάδα. Ο γιατρός σας θα σας ορίσει τη δόση που πρέπει να παίρνετε. Το Nplate θα πρέπει να σας χορηγείται με ένεση μία φορά την εβδομάδα προκειμένου να διατηρηθεί ο αριθμός αιμοπεταλίων σας σε ικανοποιητικά επίπεδα. Ο γιατρός σας θα παίρνει τακτικά δείγματα αίματος για να μετρήσει το πώς τα αιμοπετάλιά σας ανταποκρίνονται και ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση, εάν χρειάζεται.

Εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας τεθεί υπό έλεγχο, ο γιατρός σας θα εξακολουθήσει να ελέγχει τακτικά το αίμα σας. Η δόση που παίρνετε μπορεί να τροποποιηθεί περαιτέρω προκειμένου να επιτευχθεί μακροχρόνιος έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων σας.

Να χρησιμοποιείτε το Nplate πάντα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Να συμβουλευέσθε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι για τη χρήση του Nplate.

Πληροφορίες για το πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με Nplate

Μετά την απαραίτητη εκπαίδευση, ο γιατρός σας μπορεί να σας επιτρέψει να κάνετε την ένεση με Nplate μόνοι σας. Παρακαλούμε διαβάστε τις οδηγίες στο τέλος του φυλλαδίου σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση με Nplate, όπως συζητήσατε με τον γιατρό σας. Εάν ο γιατρός σας σας επέτρεψε να

κάνετε μόνοι σας την ένεση, θα πρέπει να ενημερώνετε τον γιατρό σας κάθε μήνα, ώστε ο γιατρός σας να αποφασίσει εάν το Nplate έχει αποτέλεσμα σε εσάς, ή χρειάζεται να σας χορηγήσει άλλη θεραπεία.

Μετά τον πρώτο μήνα κατά τον οποίο έχετε κάνει την ένεση μόνοι σας, θα χρειαστεί να δείξετε ότι μπορείτε να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση σωστά.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nplate από την κανονική

Ο γιατρός σας θα φροντίσει να παίρνετε τη σωστή ποσότητα Nplate. Σε περίπτωση που σας δοθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική, δεν αναμένεται να εμφανίσετε οργανικά συμπτώματα, αλλά ο αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα γεγονός που ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Επομένως, εάν ο γιατρός σας υποψιάζεται ότι σας έχει δοθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική, συνιστάται να υποβληθείτε σε έλεγχο για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Εάν ο γιατρός σας επιτρέψει να κάνετε την ένεση μόνοι σας και χρησιμοποιήσετε περισσότερη δόση Nplate από το κανονικό, τότε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό.

Εάν πάρετε λιγότερη δόση Nplate από την κανονική

Ο γιατρός σας θα φροντίσει να παίρνετε τη σωστή ποσότητα Nplate. Σε περίπτωση που σας δοθεί μικρότερη δόση Nplate από την κανονική, δεν αναμένεται να εμφανίσετε οργανικά συμπτώματα, αλλά ο αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί γεγονός που ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμοραγίας. Επομένως, εάν ο γιατρός σας υποψιάζεται ότι σας έχει δοθεί μικρότερη δόση Nplate από την κανονική, συνιστάται να υποβληθείτε σε έλεγχο για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Εάν ο γιατρός σας επιτρέψει να κάνετε την ένεση μόνοι σας και χρησιμοποιήσετε λιγότερη δόση Nplate από το κανονικό, τότε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nplate

Αν παραλείψετε να πάρετε μία δόση Nplate, ο γιατρός σας θα σας πει πότε πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν ο γιατρός σας επιτρέψει να κάνετε την ένεση μόνοι σας και ξεχάσετε να την κάνετε, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nplate

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Nplate, η θρομβοπενία σας (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων) μπορεί να επανεμφανιστεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Nplate.

Όταν κάνετε την ένεση μόνοι σας

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι το καλύτερο για εσάς είναι να κάνετε την ένεση με Nplate. Ο γιατρός σας, η νοσοκόμα ή ο φαρμακοποιός σας θα σας δείξει πώς να κάνετε την ένεση με Nplate μόνοι σας. Μην προσπαθήσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση εάν δεν έχετε εκπαιδευτεί. Είναι πολύ σημαντικό να ετοιμάσετε σωστά το Nplate και να πάρετε τη σωστή δόση (βλέπε παρ. 7. Οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με Nplate, στο τέλος αυτού του φυλλαδίου.)

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς

- Πονοκέφαλος,
- Αλλεργική αντίδραση,
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς

- Διαταραχή του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ινών στο μυελό των οστών (ρετικουλίνη),
- Διαταραχές του ύπνου (αϋπνία),
- Ζάλη,
- Μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια ή τα πόδια (παραισθησία),
- Ημικρανία,
- Ερυθρότητα του δέρματος (έξαψη),
- Θρόμβος στην πνευμονική αρτηρία (πνευμονική εμβολή),
- Ναυτία,
- Διάρροια,
- Κοιλιακός πόνος,
- Δυσπηνία,
- Δυσκοιλιότητα,
- Φαγούρα στο δέρμα (κνησμός),
- Αιμορραγία κάτω από το δέρμα (εκχύμωση),
- Μώλωπες,
- Εξάνθημα,
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία),
- Μυϊκός πόνος ή μυϊκή αδυναμία (μυαλγία),
- Πόνος στα χέρια και τα πόδια,
- Μυϊκός σπασμός,
- Οσφυαλγία,
- Οστικός πόνος,
- Κούραση (κόπωση),
- Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης,
- Πρήξιμο στα χέρια και στα πόδια (οίδημα περιφερικό),
- Συμπτώματα τύπου γρίπης (γριπώδης συνδρομή),
- Πόνος,
- Αδυναμία (εξασθένιση),
- Πυρετός (πυρεξία),
- Ρίγος,
- Μώλωπας,
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα),
- Γαστρεντερίτιδα,
- Αίσθημα παλμών,
- Φλεγμονή των παραρρίνιων κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα),
- Φλεγμονή των οδών που μεταφέρουν αέρα στους πνεύμονες (βρογχίτιδα),
- Θρόμβος αίματος στις φλέβες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση).

Συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 10 ασθενείς(μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων)

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) μετά από τη διακοπή του Nplate,
- Υψηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων από τον φυσιολογικό (θρομβοκυττάρωση),
- Αναιμία.

Μη συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς

- ανεπάρκεια του μυελού των οστών, διαταραχή του μυελού των οστών που προκαλεί ουλοποίηση (μυελοϊνώση), διογκωμένος σπλήνας (σπληνομεγαλία), κοιλιακή αιμορραγία, αιμορραγία από το ορθό, αιμορραγία από το στόμα, αιμορραγία στη θέση της ένεσης,
- καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου), αυξημένος καρδιακός ρυθμός,
- ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος),
- προβλήματα με τους οφθαλμούς, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: αιμορραγία από τους οφθαλμούς (αιμορραγία επιπεφυκότα), δυσκολία εστίασης ή θολή όραση (διαταραχή της προσαρμογής των οφθαλμών, οίδημα οπτικής θηλής ή οφθαλμική διαταραχή), τύφλωση, κνησμός στους οφθαλμούς, πολλά δάκρυα (αυξημένη δακρύρροια) ή διαταραχές της όρασης,
- προβλήματα με το πεπτικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: έμετος, δύσσομη αναπνοή, δυσκολία κατάποσης (δυσφαγία), δυσπεψία ή αίσθημα καύσου (νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης), αίμα στα κόπρανα (αιματοχεσία), στομαχικές ενοχλήσεις, στοματικά έλκη ή εμφάνιση φλυκταινών στο στόμα (στοματίτιδα), αποχρωματισμός των οδόντων,
- μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, δυσανεξία στο αλκοόλ, απώλεια όρεξης (ανορεξία ή μειωμένη όρεξη), αφυδάτωση,
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (κακουχία), θωρακικός πόνος, ευερεθιστότητα, οίδημα προσώπου, αίσθημα θερμού, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, νευρικότητα,
- γρίππη, εντοπισμένη λοίμωξη, φλεγμονή των αεραγωγών στη μύτη και τον φάρυγγα (ρινοφαρυγγίτιδα),
- προβλήματα με τη μύτη και τον φάρυγγα, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: βήχας, καταρροή (ρινόρροια), ξηρότητα του φάρυγγα, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), ρινική συμφόρηση, επώδυνη αναπνοή,
- επώδυνες οιδηματώδεις (πρησμένες) αρθρώσεις που προκαλούνται από το ουρικό οξύ (προϊόν αποσύνθεσης των τροφών) (ουρική αρθρίτιδα),
- μυϊκή δυσκαμψία, μυϊκή αδυναμία, πόνος στους ώμους, μυϊκοί σπασμοί,
- προβλήματα με το νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων ακούσιων μυϊκών συσπάσεων (μυόκλονος), διαταραγμένης αίσθησης της γεύσης (δυσγευσία), μειωμένης αίσθησης της γεύσης (υπογευσία), μειωμένης ευαισθησίας, ιδιαίτερα στο δέρμα (υπαισθησία), διαταραχής της νευρικής λειτουργίας στα άνω και τα κάτω άκρα (περιφερική νευροπάθεια), θρόμβου αίματος στον εγκάρσιο κόλπο (θρόμβωση εγκάρσιου κόλπου),
- κατάθλιψη, ανώμαλα όνειρα,
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία), ευαισθησία στο φως (αντίδραση φωτοευαισθησίας), ακμή, αλλεργική αντίδραση στο δέρμα μετά από επαφή με αλλεργιογόνο (δερματίτιδα εξ επαφής), δερματικό σύμβαμα με εξάνθημα και φλύκταινες (έκζεμα), ξηροδερμία, ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), σοβαρό απολεπιστικό εξάνθημα, παθολογική τριχοφυΐα, πάχυνση και κνησμός του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενου ξυσίματος (κνήφη), αιμορραγία κάτω από την επιφάνεια του δέρματος ή εκχύμωση κάτω από το δέρμα (πορφύρα), εξογκωμένο δερματικό εξάνθημα (βλατιδώδες εξάνθημα), κνησμώδες δερματικό εξάνθημα, γενικευμένο κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση), εξόγκωμα στο δέρμα (δερματικό οζίδιο), μη φυσιολογική οσμή δέρματος,
- προβλήματα με το κυκλοφορικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θρόμβου αίματος στη φλέβα του ήπατος (θρόμβωση πυλαίας φλέβας), χαμηλής αρτηριακής πίεσης (υπόταση), υψηλής αρτηριακής πίεσης, απόφραξης ενός αιμοφόρου αγγείου (περιφερική εμβολή), μειωμένης αιματικής ροής στα χέρια, τους αστραγάλους ή τα πόδια (περιφερική ισχαιμία), οίδηματος και θρόμβωσης μίας φλέβας, η οποία μπορεί να εμφανίζει εξαιρετική ευαισθησία στο άγγιγμα (φλεβίτιδα ή επιπολής θρομβοφλεβίτιδα), θρόμβου αίματος (θρόμβωση),
- μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από περιόδους πόνου με κάψιμο, ερυθρότητας και ζέστης στα πόδια και χέρια (ερυθρομελαλγία).

Μη συχνές: ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στους 100 ασθενείς (μπορεί να διαπιστωθούν μέσω εξετάσεων αίματος ή ούρων)

- ένας σπάνιος τύπος αναιμίας στον οποίο παρατηρείται μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (απλαστική αναιμία),
- αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρωση),

- υπερβολική παραγωγή αιμοπεταλίων (θρομβοκυτταραιμία), αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, παθολογικός αριθμός των κυττάρων του αίματος που προλαμβάνουν την αιμορραγία (παθολογικός αριθμός αιμοπεταλίων),
- μεταβολές σε κάποιες αιματολογικές εξετάσεις (αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος),
- ή καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων (πολλαπλό μυέλωμα),
- λεύκωμα στα ούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nplate

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από το φως.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου για 30 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) όταν φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nplate

- Η δραστική ουσία είναι το romiplostim.

Κάθε φιαλίδιο Nplate 250 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει συνολικά 375 μικρογραμμάρια romiplostim. Περιλαμβάνεται πρόσθετη υπερπλήρωση σε κάθε φιαλίδιο ώστε να διασφαλιστεί ότι μπορούν να χορηγηθούν 250 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, η έτοιμη ποσότητα των 0,5 ml διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια romiplostim (500 μικρογραμμάρια/ml).

Κάθε φιαλίδιο Nplate 500 μικρογραμμάρια κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει συνολικά 625 μικρογραμμάρια romiplostim. Περιλαμβάνεται πρόσθετη υπερπλήρωση σε κάθε φιαλίδιο ώστε να διασφαλιστεί ότι μπορούν να χορηγηθούν 500 μικρογραμμάρια romiplostim. Μετά την ανασύσταση, η έτοιμη ποσότητα 1 ml διαλύματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια romiplostim (500 μικρογραμμάρια/ml).

- Τα άλλα συστατικά είναι:
Κόνις: μαννιτόλη (E421), σουκρόζη, L-ιστιδίνη, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και πολυσορβικό 20.
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Nplate και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Nplate είναι μια λευκή κόνις για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος που διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο των 5 ml.

Το Nplate κυκλοφορεί σε μονή ή τετραπλή συσκευασία. Κάθε συσκευασία περιέχει:
1 φιαλίδιο 250 ή 500 μικρογραμμαρίων romiplostim.
1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 0,72 ή 1,2 ml ενέσιμου ύδατος για ανασύσταση.
1 ραβδοειδές έμβολο για την προγεμισμένη σύριγγα.
1 αποστειρωμένο προσαρμογέα φιαλιδίου.
1 αποστειρωμένη σύριγγα luer lock του 1 ml.
1 αποστειρωμένη βελόνα ασφάλειας.
4 τολύπια με οινόπνευμα.

Μπορεί να μη διατεθούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Οδηγίες για το πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με Nplate

Αυτή η ενότητα περιέχει πληροφορίες σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση με Nplate στον εαυτό σας. Είναι σημαντικό να μην κάνετε την ένεση μόνοι σας εάν δεν έχετε πάρει την απαραίτητη εκπαίδευση από τον γιατρό σας, τη νοσοκόμα ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση, παρακαλείσθε όπως απευθυνθείτε στον γιατρό σας, τη νοσοκόμα ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια. Είναι πολύ σημαντικό να ετοιμαστεί σωστά το προϊόν και να πάρετε τη σωστή δόση.

Αυτή η ενότητα χωρίζεται στις παρακάτω υποενότητες:

Προτού ξεκινήσετε

Βήμα 1. Προετοιμάστε τα υλικά για την ένεση

Βήμα 2. Προετοιμάστε το φιαλίδιο για χρήση, εφαρμόστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου

Βήμα 3. Προετοιμάστε την σύριγγα με το αποστειρωμένο ύδωρ

Βήμα 4. Ανασύσταση του Nplate προσθέτοντας με την ένεση το νερό στο φιαλίδιο

Βήμα 5. Προετοιμάστε τη νέα σύριγγα για ένεση

Βήμα 6. Προετοιμάστε την βελόνα της ένεσης

Βήμα 7. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο που θα πραγματοποιήσετε την ένεση

Βήμα 8. Πραγματοποιώντας την ένεση με το διάλυμα Nplate

Βήμα 9. Απόρριψη των υλικών

Προτού ξεκινήσετε

Διαβάστε όλες τις οδηγίες χρήσης λεπτομερώς. Αυτές οι οδηγίες είναι για ασθενείς που έχουν ήδη εκπαιδευτεί να κάνουν ένεση στον εαυτό τους από τον επαγγελματία υγείας τους, όπως τον γιατρό, τη νοσοκόμα, ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν δεν έχετε εκπαιδευτεί, παρακαλώ επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας.

Το κουτί με ένεση του Nplate πρέπει να διατηρείται στην αρχική συσκευασία μέχρι τη χρήση ώστε να προστατεύεται το φιαλίδιο του Nplate από το φως. Διατηρείτε το κουτί της ένεσης Nplate στο ψυγείο στους 2°C έως 8°C.

Μόλις ανασυσταθεί το Nplate, κάνετε την ένεση αμέσως.

Ενδέχεται να έχετε υπόλειμμα Nplate μετά τη χρήση της συνταγογραφούμενης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε ξανά το Nplate! Οποιοδήποτε υπόλειμμα ανασυσταθέντος Nplate θα πρέπει να απορρίπτεται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της ένεσης. Το υπόλοιπο του Nplate μέσα στο φιαλίδιο δεν πρέπει ΠΟΤΕ να χρησιμοποιείται ξανά για άλλη ένεση.

Βήμα 1. Προετοιμάστε τα υλικά για την ένεση

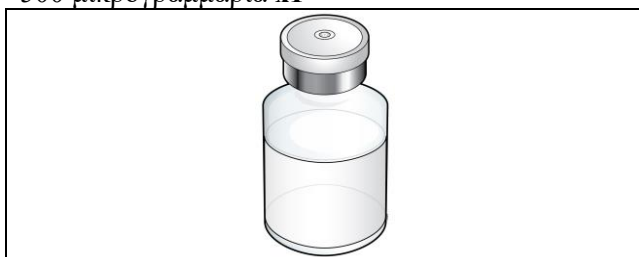
Κάνετε τα ακόλουθα:

- Επιλέξτε μία φωτεινή, επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι.
- Αφαιρέστε το κουτί με την ένεση του Nplate από το ψυγείο. **Μην το χρησιμοποιείτε παγωμένο.** Εάν έχετε ερωτήσεις για τις συνθήκες φύλαξης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες. **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί με την ένεση. Εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, μην τη χρησιμοποιήσετε.** Σταματήστε κι επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- **Σημείωση:** Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι η δόση σας με Nplate απαιτεί περισσότερες από μία ενέσεις με Nplate, θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε περισσότερα από ένα κουτιά με ένεση Nplate. Ακολουθήστε τις οδηγίες που περιγράφονται σε αυτό το φυλλάδιο και χρησιμοποιήστε όσα κουτιά με ένεση Nplate είναι απαραίτητα ώστε να ολοκληρώσετε τη συνταγογραφούμενη δόση Nplate.
- **Ελέγξτε ότι έχετε τα παρακάτω:**

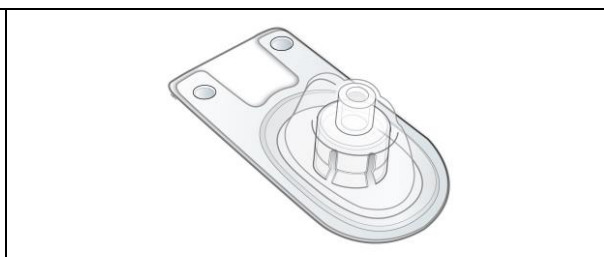
4 πακέτα με τολύπια με οινόπνευμα



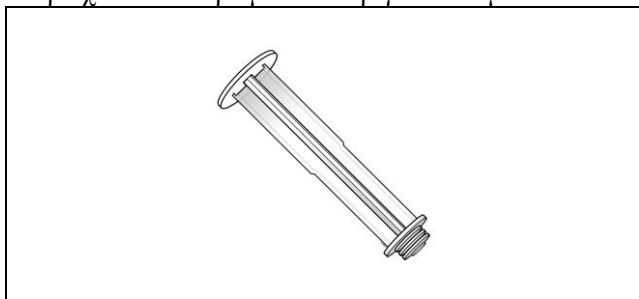
Ένα φιαλίδιο με κόνις, είτε 250 μικρογραμμάρια ή 500 μικρογραμμάρια **x1**



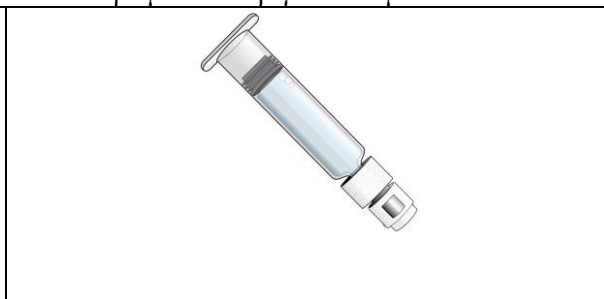
13 mm προσαρμογέας για το φιαλίδιο **x1**



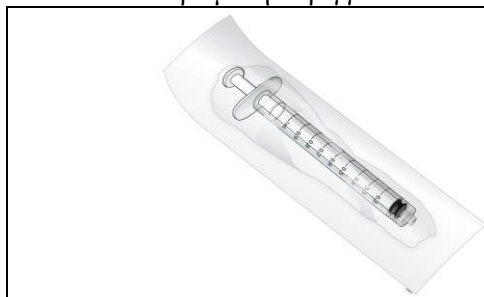
Ραβδοειδές έμβολο για προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα **x1**



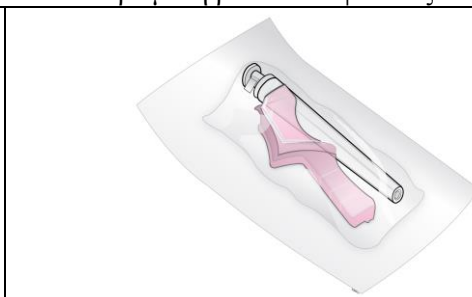
Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα **x1**



1 ml Αποστειρωμένη σύριγγα Luer-lock x1



Αποστειρωμένη βελόνα ασφαλείας x1



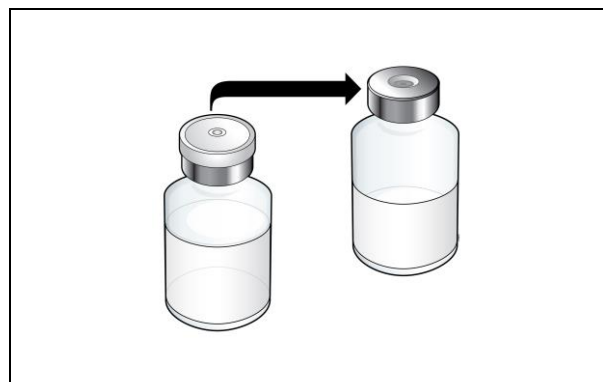
- **Μην** ανοίγετε κάποιο είδος εάν δεν το λέει στις οδηγίες.
- **Μη** χρησιμοποιείτε εξάρτημα το οποίο φαίνεται να έχει υποστεί αλλοίωση ή βλάβη.
- **Μην** επαναχρησιμοποιείτε οποιοδήποτε είδος.

Βήμα 2. Προετοιμάστε το φιαλίδιο προς χρήση, εφαρμόστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου

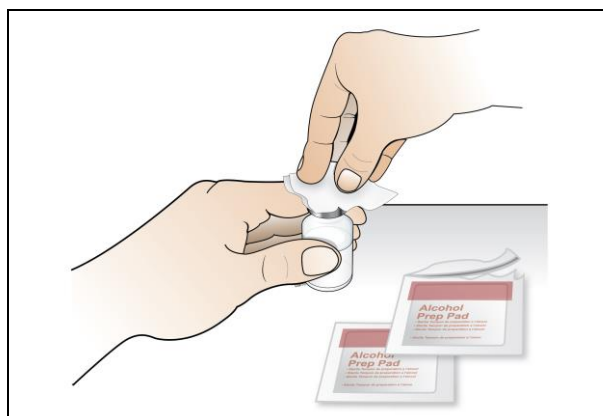
Χρήση: 2 πακέτα με τολύπια με οινόπνευμα, 1 φιαλίδιο και 1 συσκευασία με τον προσαρμογέα του φιαλιδίου.

Κάνετε τα ακόλουθα:

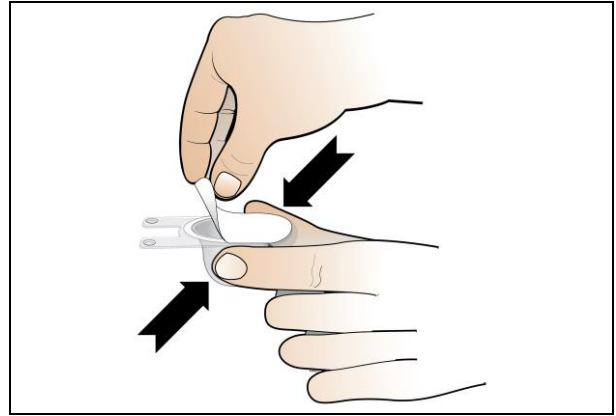
- **Πλύνετε τα χέρια σας** με σαπούνι και χλιαρό νερό.
- **Καθαρίστε την επίπεδη επιφάνεια εργασίας** με ένα καθαρό τολύπιο με οινόπνευμα.
- **Αφαιρέστε το κόκκινο (250 μικρογραμμάρια) ή το μπλε (500 μικρογραμμάρια) πλαστικό καπάκι από το φιαλίδιο.**



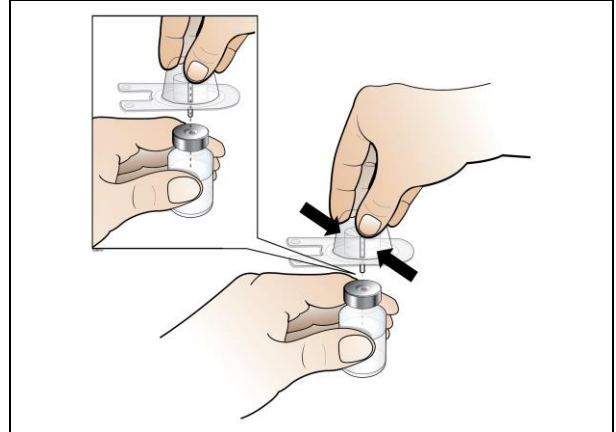
- Χρησιμοποιείστε ένα καινούργιο τολύπιο με οινόπνευμα **για να καθαρίσετε το πώμα του φιαλιδίου.**
- **Μην ακουμπάτε** το πώμα του φιαλιδίου αφού το καθαρίσετε.



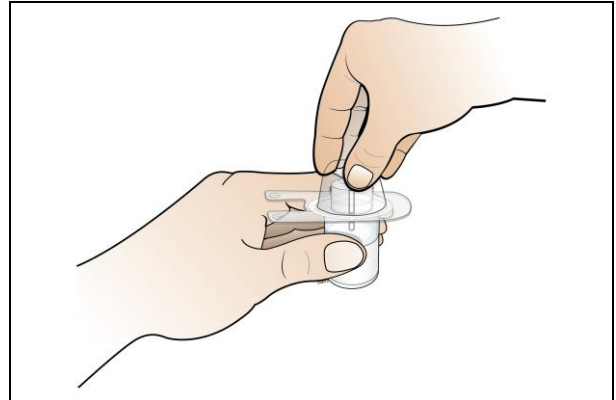
- Αφαιρέστε αργά το χάρτινο περιτύλιγμα από τον προσαρμογέα με κατεύθυνση αντίθετη από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, κρατώντας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου μέσα στην πλαστική συσκευασία του.
- Μην ακουμπήσετε το πόμα του φιαλιδίου ή την άκρη του προσαρμογέα του φιαλιδίου.



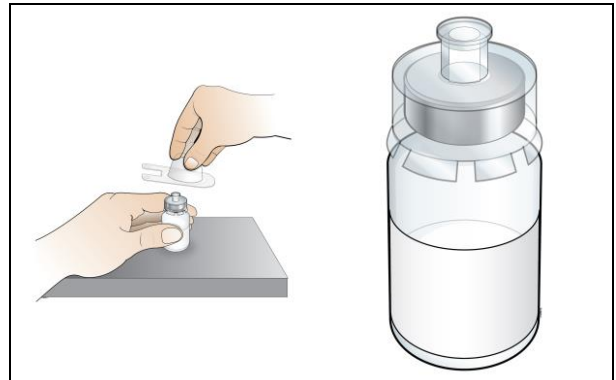
- Κρατώντας το φιαλίδιο πάνω στο τραπέζι, και κρατώντας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου στην πλαστική συσκευασία, ευθυγραμμίστε την άκρη του προσαρμογέα προς το κέντρο του φιαλιδίου ώσπου να κουμπώσει.



- Πιέστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου πάνω στο φιαλίδιο μέχρι να είναι σταθερά στη θέση του και δεν μπορείτε να πιέσετε άλλο προς τα κάτω.



- Αφαιρέστε την πλαστική συσκευασία του προσαρμογέα του φιαλιδίου αφήνοντας τον προσαρμογέα του φιαλιδίου πάνω στο φιαλίδιο.
- Μην αγγίζετε την άκρη του προσαρμογέα του φιαλιδίου.



Βήμα 3. Προετοιμασία της σύριγγας με το αποστειρωμένο ύδωρ

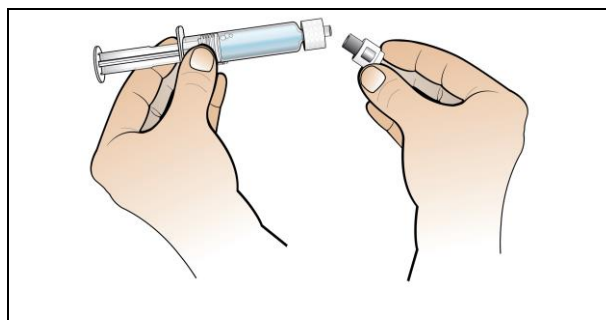
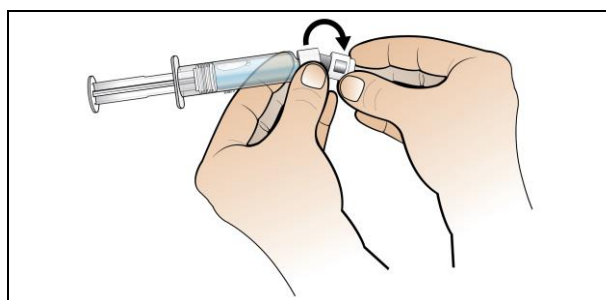
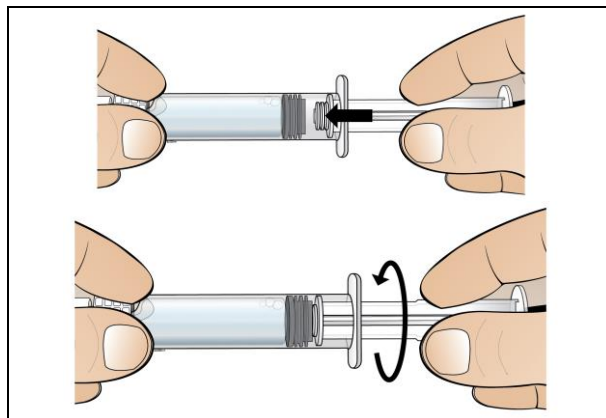
Χρήση: Προγεμισμένη σύριγγα με αποστειρωμένο ύδωρ και ραβδοειδές έμβολο.

Προτού ξεκινήσετε το βήμα 3, παρακαλούμε σημειώστε τα παρακάτω:

- Το καθαρό πλαστικό ραβδοειδές έμβολο ΠΡΕΠΕΙ πάντα να είναι προσαρμοσμένο προτού σπάσετε το λευκό πλαστικό κάλυμμα από την προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα. Πραγματοποιήστε το βήμα 3α πριν το βήμα 3β.

Κάνετε τα ακόλουθα:

- **Βήμα 3α:** Τοποθετήστε το καθαρό ραβδοειδές έμβολο στην προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα τοποθετώντας το σπειροειδές τελείωμα του ραβδοειδούς εμβόλου στην σύριγγα και περιστρέφοντάς το δεξιόστροφα πάνω στο γκρι έμβολο της σύριγγας μέχρι να νιώσετε μια ελαφρά αντίσταση. Μην το σφίξετε υπερβολικά.
- **Βήμα 3β.** Κρατώντας τη σύριγγα με το ένα χέρι, πιέστε το άκρο του λευκού πλαστικού καλύμματος προς τα κάτω με το άλλο σας χέρι. Με αυτόν τον τρόπο θα σπάσει ο δακτύλιος ασφαλείας του λευκού πλαστικού καλύμματος.
- Μόλις σπάσει ο δακτύλιος ασφαλείας, αφαιρέστε το λευκό πλαστικό κάλυμμα. Θα δείτε το γκρι λαστιχένιο καπάκι.



Βήμα 4. Ανασύσταση του Nplate με έγχυση του αποστειρωμένου ύδατος στο φιαλίδιο

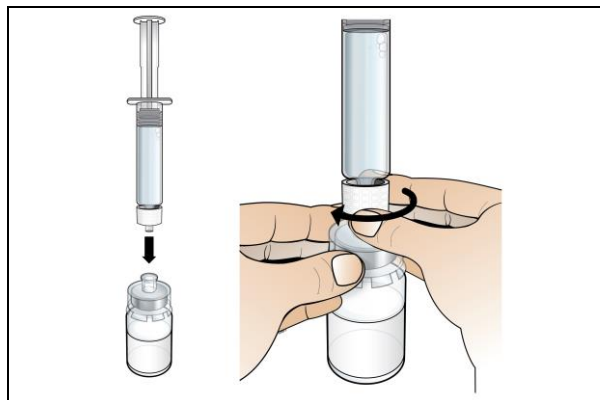
Χρήση: Προγεμισμένη σύριγγα με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα και φιαλίδιο με εφραπτόμενο προσαρμογέα φιαλιδίου.

Προτού ξεκινήσετε το βήμα 4, παρακαλούμε σημειώστε τα παρακάτω:

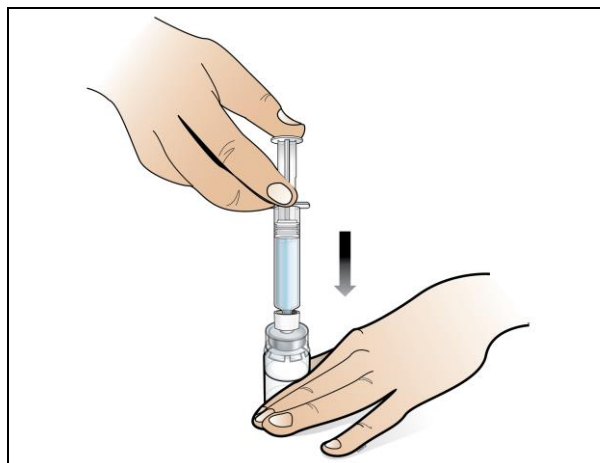
- **Ανακινείστε** αργά και προσεκτικά. Το προϊόν αυτό είναι πρωτεϊνικό και οι πρωτεΐνες μπορούν εύκολα να καταστραφούν εάν γίνει ακατάλληλη ανασύσταση και υπερβολική ανακίνηση.

Κάνετε τα ακόλουθα:

- **Κρατώντας το φιαλίδιο πάνω στο τραπέζι, εφαρμόστε την προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ύδωρ για ενέσιμα στον προσαρμογέα φιαλιδίου** κρατώντας την άκρη του προσαρμογέα του φιαλιδίου με το ένα χέρι, περιστρέψτε το άκρο της σύριγγας δεξιόστροφα πάνω στον προσαρμογέα με το άλλο χέρι μέχρι να νιώσετε μια ελαφρά αντίσταση.



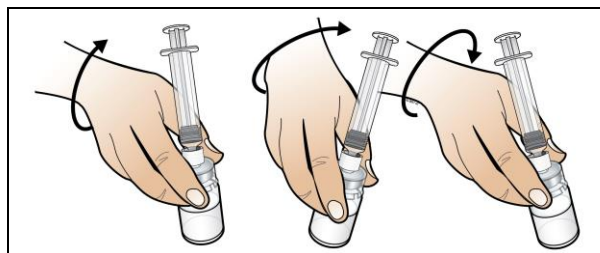
- **Με αργές και απαλές κινήσεις πιέστε το ραβδοειδές έμβολο προς τα κάτω και εγχύστε όλο το ύδωρ στο φιαλίδιο της κόνεως.** Το ύδωρ θα πρέπει να κυλήσει αργά πάνω στη σκόνη.
- **Μην εγχύετε βίαια το ύδωρ στο φιαλίδιο.**
- **Σημείωση:** Μετά την έγχυση του ύδατος στο φιαλίδιο, είναι σύνηθες το έμβολο να κινηθεί προς τα πάνω. Δεν χρειάζεται να πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω για τη συνέχεια του 4ου βήματος.



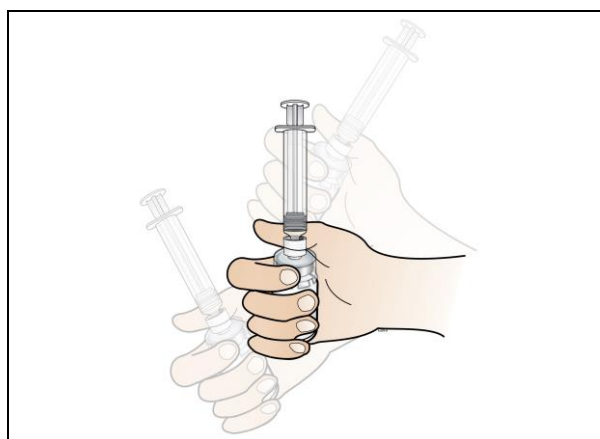
Πιέστε αργά και απαλά

Προτού συνεχίσετε:

- **Επιβεβαιώστε** ότι έχει γίνει έγχυση όλου του υδάτος από τη σύριγγα στο φιαλίδιο προτού προχωρήσετε σε ανασύσταση.
- **Κρατώντας ανάμεσα στα δάχτυλά σας το φιαλίδιο στο σημείο που ενώνεται ο προσαρμογέας του φιαλιδίου και το φιαλίδιο, ανακινείτε ήπια το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί όλη η σκόνη και το υγρό στο φιαλίδιο να είναι διαυγές και άχρωμο.**
- **Ανακινείτε απαλά** το φιαλίδιο
- **Μην** αναταράσσετε το φιαλίδιο.
- **Μην** ανακινείτε το φιαλίδιο ρολάροντάς το μέσα στις παλάμες σας
- **Σημείωση:** Μπορεί να χρειαστούν έως και 2 λεπτά για την πλήρη διάλυση της σκόνης.



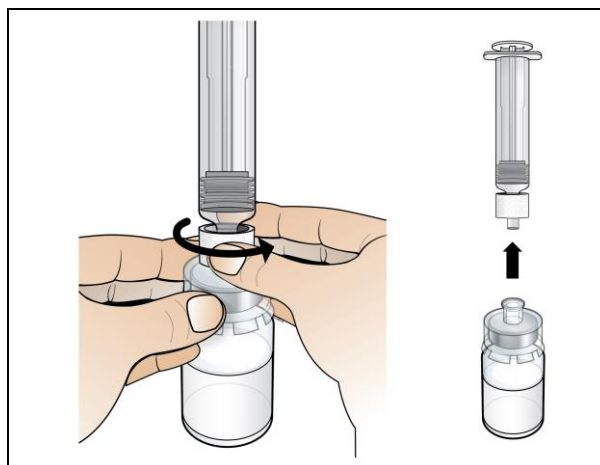
Σωστό



Λάθος

Προτού συνεχίσετε:

- **Επιθεωρήσετε** οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για ξένα σωματίδια ή/και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο και η σκόνη να έχει διαλυθεί πλήρως.
- **Σημείωση:** Εάν υπάρχει αλλοίωση στο χρώμα ή σωματίδια με υγρό, επικοινωνήστε με τον υπεύθυνο υγείας σας.
- **Επιβεβαιώστε** ότι η σκόνη έχει διαλυθεί πλήρως προτού απομακρύνετε τη σύριγγα.
- **Όταν το Nplate έχει διαλυθεί πλήρως, απομακρύνετε την άδεια προγεμισμένη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, ξεβιδώνοντας προς τα αριστερά.**



- **Απορρίψτε αμέσως τη σύριγγα** σε έναν ειδικό περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Κρατήστε το φιαλίδιο με το διαλυμένο Nplate. Προετοιμάστε αμέσως καινούργια σύριγγα για ένεση.
- **Μην** καθυστερείτε να κάνετε την ένεση με Nplate.

Βήμα 5. Προετοιμάστε νέα σύριγγα για ένεση

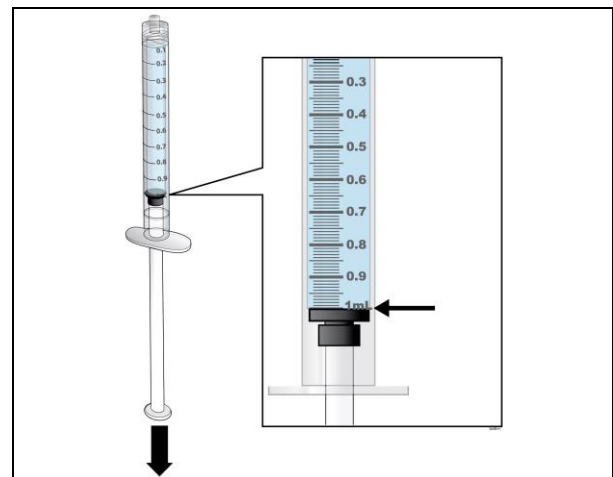
Χρήση: Μία καινούργια συσκευασία σύριγγας 1 ml και το φιαλίδιο του διαλυμένου, καθαρού Nplate.

Προτού συνεχίσετε:

- **Ελέγξτε** τη δόση σας προτού ξεκινήσετε αυτό το βήμα.
- **Σημείωση:** Το διάλυμα με Nplate είναι ιδιαίτερα ισχυρό, για το λόγο αυτό είναι σημαντική η ακρίβεια και η δοσολογία.
- **Βεβαιωθείτε** ότι έχουν απομακρυνθεί όλες οι φυσαλίδες αέρα πριν την ένεση.

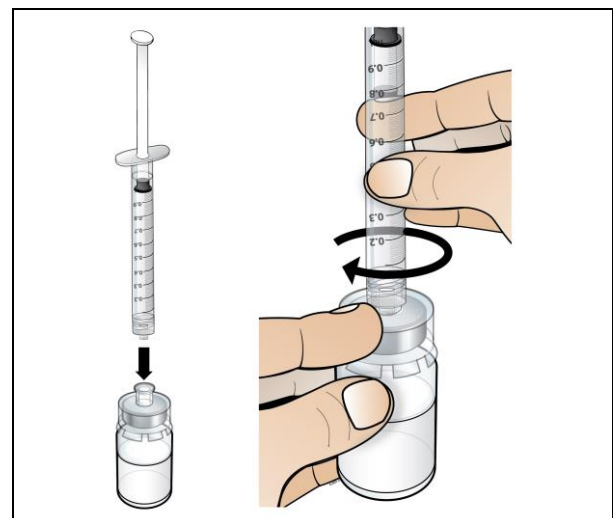
Κάνετε τα παρακάτω:

- **Αφαιρέστε την σύριγγα 1 ml από την συσκευασία.**
- **Τραβήξτε αέρα στη σύριγγα μέχρι να φτάσει στο 1 ml.**
- **Μην** ανεβάσετε το έμβολο πάνω από το 1 ml.

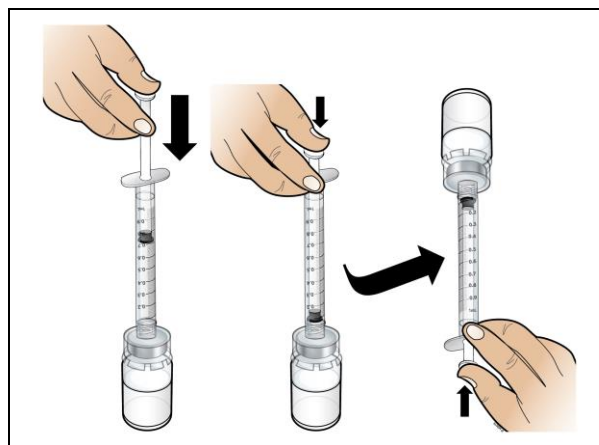


Τραβήξτε αέρα στη σύριγγα μέχρι να φτάσει το 1 ml

- **Εφαρμόστε τη σύριγγα 1 ml στον προσαρμογέα του φιαλιδίου του ανασυσταθέντος Nplate περιστρέφοντας το άκρο της σύριγγας δεξιόστροφα πάνω στον προσαρμογέα μέχρι να νιώσετε μια ελαφρά αντίσταση.**

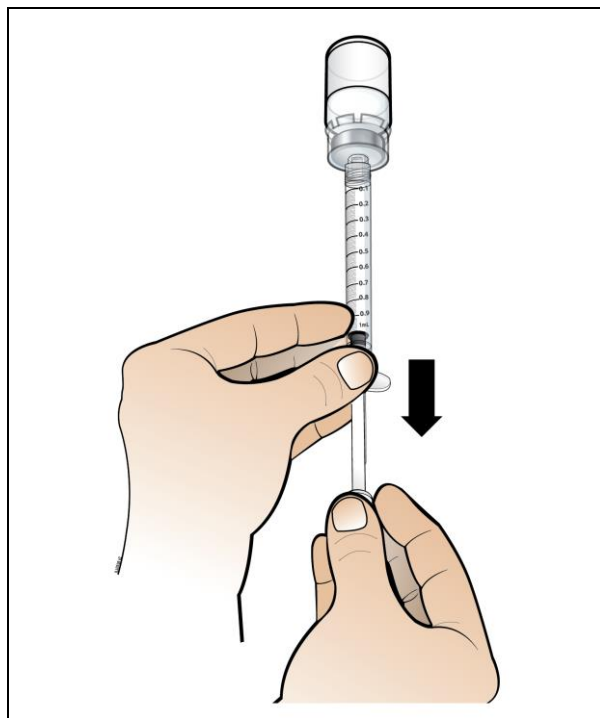


- A. Πιέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.
- B. Διατηρείστε την πίεση στο έμβολο.
- C. Αναποδογυρίστε τη διάταξη σύριγγας-φιαλιδίου, έτσι ώστε το φιαλίδιο που περιέχει το ανασυσταμένο διάλυμα να βρίσκεται σε κατακόρυφη θέση πάνω από τη σύριγγα. .

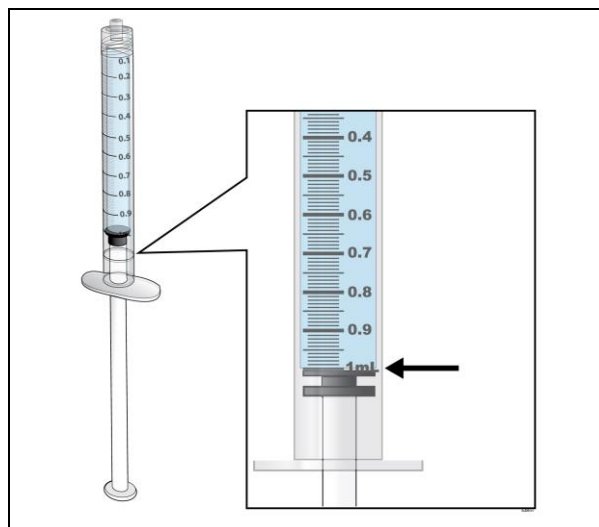


A. B. C.
Γυρίστε

- Αναρροφήστε όλο το διάλυμα του προϊόντος μέσα στη σύριγγα που θα χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση.
 - Ο μέγιστος όγκος δόσης για το φιαλίδιο των 250 μικρογραμμαρίων είναι 0,5 ml και για των 500 μικρογραμμαρίων το 1 ml.
- Μην τραβήξετε το έμβολο από την άκρη της σύριγγας.

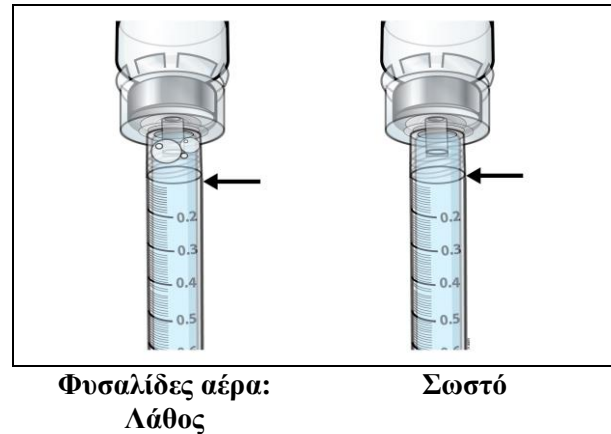


- Βεβαιωθείτε ότι το έμβολο παραμένει μέσα στη σύριγγα.

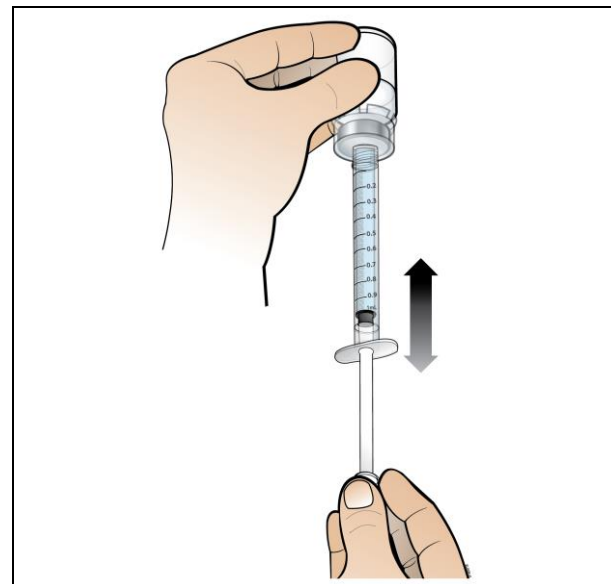


Σωστό

- **Ελέγξτε και απομακρύνετε όλες τις φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα.**
 - Χτυπήστε απαλά τη σύριγγα με τα δάχτυλά σας για να απομακρύνετε τις φυσαλίδες.
 - **Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πάνω** ώστε να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες από τη σύριγγα.



- **Αναρροφήστε αργά με το έμβολο** ώστε να γεμίσει η σύριγγα με τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί από τον υπεύθυνο υγείας σας.
- **Βεβαιωθείτε ότι το πάνω μέρος του εμβόλου είναι σε ευθεία θέση με την ένδειξη της σύριγγας να βρίσκεται στη σωστή δόση.** Εάν είναι απαραίτητο, προχωρήστε σε έγχυση της περίσσειας ποσότητας πίσω στο φιαλίδιο, ώστε να πετύχετε την επιθυμητή δόση.



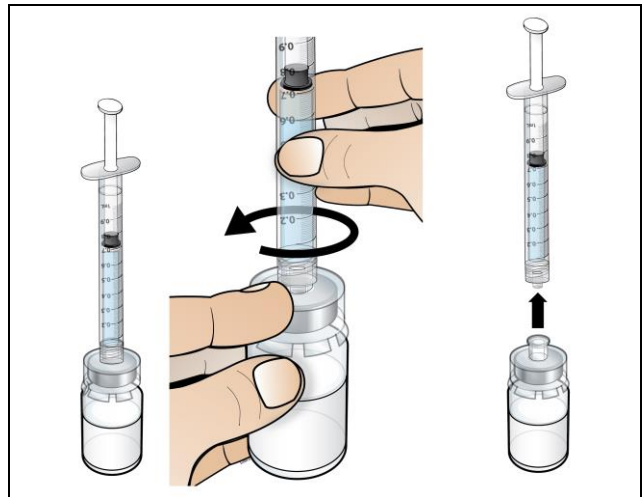
Προσαρμόστε την ποσότητα σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη δόση

- Κάνετε έναν τελευταίο έλεγχο ώστε να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα περιέχει την ακριβή ποσότητα διαλύματος που απαιτείται και ότι έχουν απομακρυνθεί όλες οι φυσαλίδες αέρα.

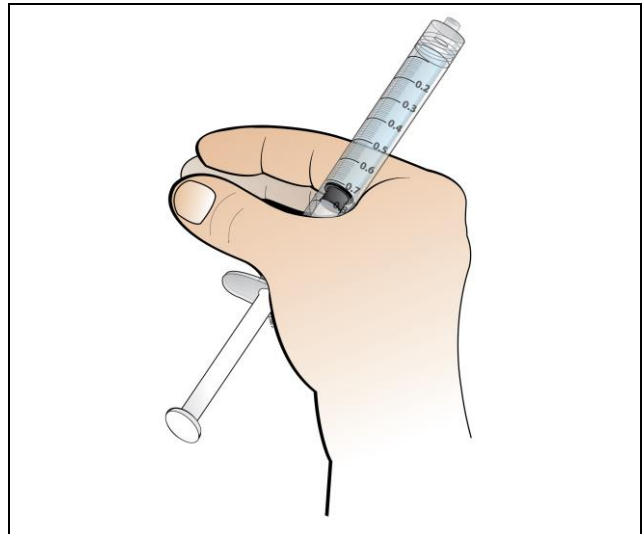
Προτού συνεχίσετε:

- **Βεβαιωθείτε** ότι η σωστή ποσότητα διαλύματος για τη δόση σας παραμένει στη σύριγγα.
- **Βεβαιωθείτε** ότι έχουν απομακρυνθεί όλες οι φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα.

- Όταν έχουν απομακρυνθεί όλες οι φυσαλίδες αέρα και η σύριγγα περιέχει τη σωστή δοσολογία διαλύματος, **ξεβιδώστε την σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου.**



- **Κρατήστε την σύριγγα στο χέρι σας και μην ακουμπήσετε το πώμα της σύριγγας.**
- **Μην ακουμπήσετε τη σύριγγα με το διάλυμα στον πάγκο αφού αφαιρέσετε το φιαλίδιο.**

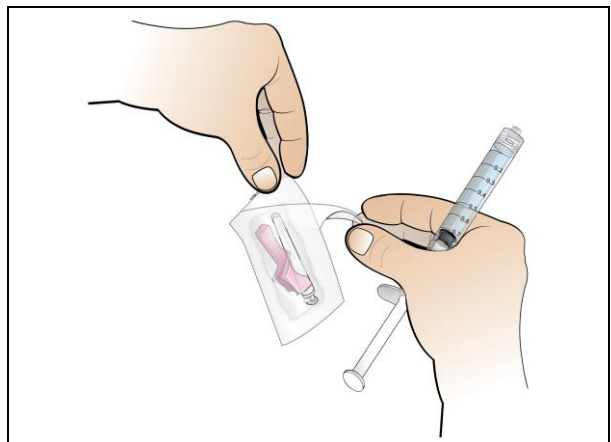


Βήμα 6. Προετοιμάστε τη βελόνα για ενέσιμα

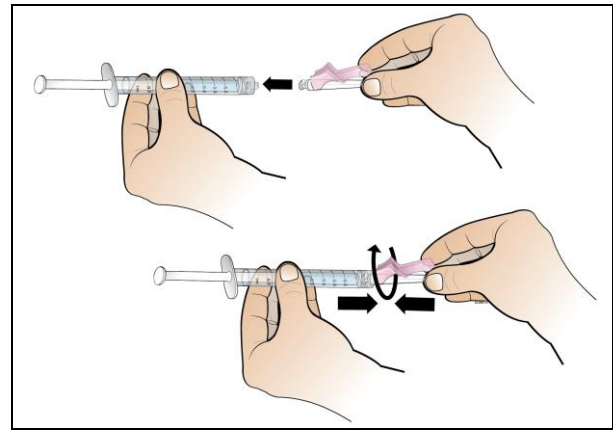
Χρήση: Γεμισμένη σύριγγα με συγκεκριμένη δόση Nplate και βελόνα ασφαλείας για ενέσιμα.

Κάνετε τα παρακάτω:

- Κρατώντας τη σύριγγα στην παλάμη του χεριού σας και με το πώμα προς τα πάνω, **αφαιρέστε τη βελόνα ασφαλείας για ενέσιμα από τη συσκευασία.**



- **Εφαρμόστε τη βελόνα ασφαλείας** στη γεμισμένη σύριγγα. **Πιέστε δυνατά ενώ βιδώνετε για να εφαρμόσετε** την βελόνα ασφαλείας στην σύριγγα. **Βιδώστε δεξιόστροφα** για να κλειδώσει πάνω στο πόμα luer.
- Το προϊόν είναι τώρα έτοιμο για χρήση. Συνεχίστε ΑΜΕΣΩΣ στο βήμα 7.

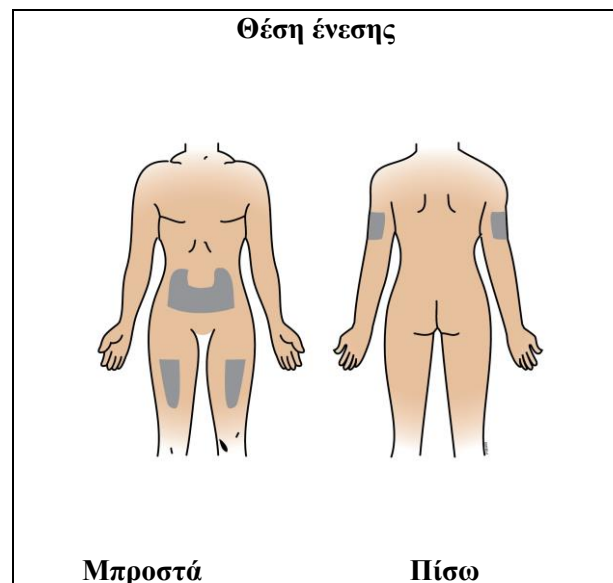


Βήμα 7. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο που θα πραγματοποιήσετε την ένεση

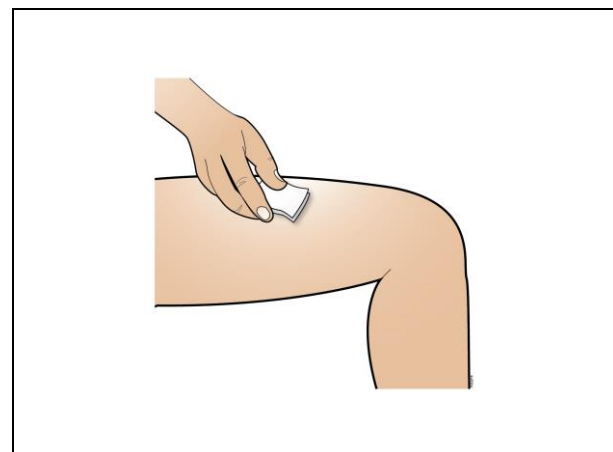
Χρήση: Καινούργιο τολύπιο με οινόπνευμα.

Κάνετε τα ακόλουθα:

- **Επιλέξτε το σημείο που θα πραγματοποιήσετε την ένεση.** Ανάμεσα στα σημεία που προτείνονται για να κάνετε την ένεση είναι τα τρία παρακάτω:
 - Στη μέση των μπροστινών μηρών
 - Στην κοιλιακή χώρα, εκτός από την περιοχή που είναι 5 εκατοστά γύρω από τον ομφαλό
 - Εάν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση, μπορεί να γίνει και στην εξωτερική πλευρά των άνω άκρων
- **Ενναλλάσσετε** τη περιοχή της ένεσης.



- **Μην κάνετε την ένεση σε περιοχή που το δέρμα είναι μαλακό, μελανιασμένο ή σκληρό.**
- **Μην κάνετε την ένεση σε περιοχή με ουλές ή ραγάδες.**
- Καθαρίστε την περιοχή που θα γίνει η ένεση με Nplate με ένα τολύπιο με οινόπνευμα, κάνοντας κυκλική κίνηση.
- **Μην ακουμπήσετε την περιοχή μέχρι να κάνετε την ένεση.**

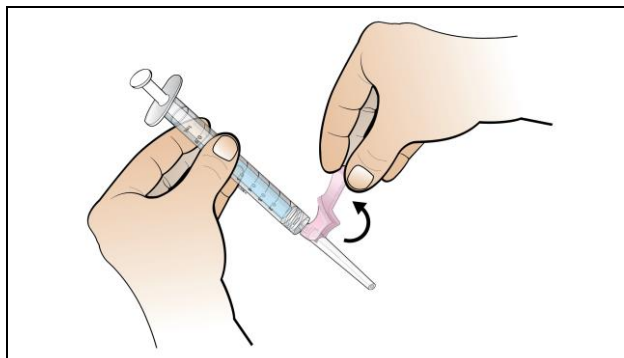


Βήμα 8. Πραγματοποιώντας την ένεση με το διάλυμα Nplate

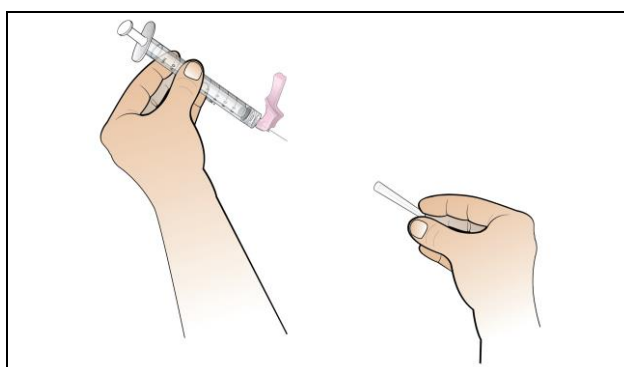
Χρήση: Διάταξη προγεμισμένης σύριγγας και βελόνας.

Κάνετε τα ακόλουθα:

- **Ξεκουμπώστε το ροζ κάλυμμα ασφαλείας** (τραβώντας το με κατεύθυνση προς τη σύριγγα και μακριά από τη βελόνα).

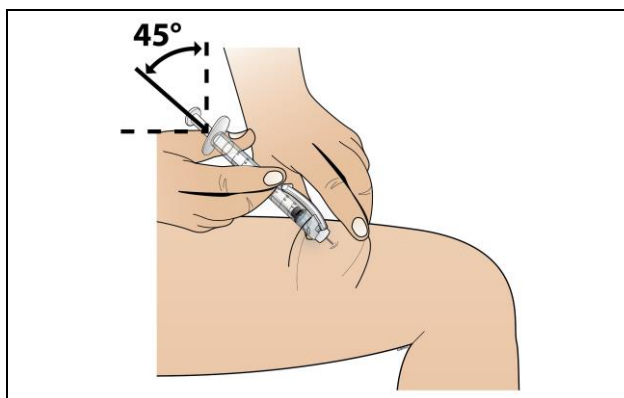


- **Αφαιρέστε το καθαρό καπάκι από τη βελόνα** κρατώντας τη σύριγγα με το ένα χέρι και αφαιρώντας προσεκτικά το καπάκι με το άλλο χέρι.

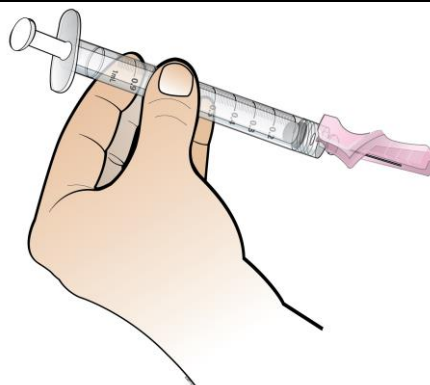
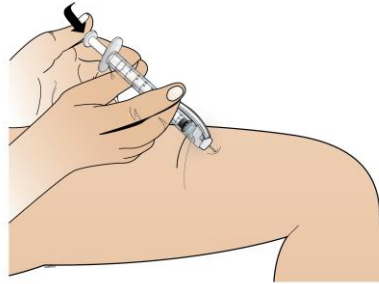


- **Αφαιρέστε το καθαρό καπάκι από τη βελόνα** προτού πραγματοποιήσετε την ένεση.

- Με το ένα χέρι, **τσιμπήστε απαλά την καθαρή περιοχή** του δέρματος και κρατήστε την σταθερά. Με το άλλο χέρι, **κρατήστε τη σύριγγα (σαν μολύβι) σε γωνία 45 μοιρών** σε σχέση με το δέρμα.
- Με μια γρήγορη, ακριβή κίνηση, **σπρώξτε τη βελόνα μέσα στο δέρμα.**



- Πραγματοποιήστε την έγχυση της συνταγογραφούμενης δόσης υποδόρια, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή της νοσοκόμας σας.
- Όταν η σύριγγα αδειάσει, αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα, **κρατώντας την προσεκτικά στην ίδια γωνία όπως όταν την εισάγατε.**
- Ενδέχεται να υπάρξει λίγο αίμα στο σημείο της ένεσης. Μπορείτε να πιέσετε για 10 δευτερόλεπτα στο σημείο της ένεσης λίγο βαμβάκι ή μια γάζα.
- **Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.** Εάν χρειαστεί, καλύψτε το σημείο της ένεσης με έμπλαστρο.
- **Μετά την ένεση, επανατοποθετήστε το ροζ κάλυμμα ασφαλείας** πιέζοντάς το με τον αντίχειρά σας (ή την άκρη του δαχτύλου) προς τα εμπρός με το ίδιο χέρι μέχρι να ακούσετε και/ή να νιώσετε ένα κλικ και κουμπώσει πάνω στη βελόνα.
- **Βεβαιωθείτε οπτικά** ότι το άκρο της σύριγγας έχει καλυφθεί. Να καλύπτετε πάντα την άκρη της βελόνας με το ροζ κάλυμμα ασφαλείας προτού απορρίψετε τη σύριγγα.



Βήμα 9. Απορριψη των υλικών

Κάνετε τα ακόλουθα:

- **Απορρίψτε αμέσως τη σύριγγα και τη βελόνα** σε έναν ειδικό περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.
- **Απορρίψτε αμέσως το χρησιμοποιημένο φιαλίδιο Nplate** σε έναν ειδικό περιέκτη απορριμμάτων.
- **Βεβαιωθείτε ότι όλα τα υπόλοιπα υλικά έχουν απορριφθεί στους κατάλληλους περιέκτες απορριμμάτων.**

Η σύριγγα και το φιαλίδιο Nplate **ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ** να χρησιμοποιηθούν ξανά.

- **Απορρίψτε** την χρησιμοποιημένη βελόνα και τη σύριγγα σε ειδικό ανθεκτικό στη διάτρηση περιέκτη.
- **Απορρίψτε** οποιοδήποτε υπόλειμμα Nplate στον κατάλληλο περιέκτη απορριμμάτων. **Δεν πρέπει ΠΟΤΕ να χρησιμοποιείτε ξανά υπόλειμμα Nplate από το φιαλίδιο σε άλλη ένεση.**