

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber
Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber
Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 125 µg romiplostiimi (*romiplostimum*). Pärast lahustamist sisaldab 0,25 ml lahust 125 µg romiplostiimi (500 µg/ml). Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 125 µg romiplostiimi manustamise.

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 250 µg romiplostiimi (*romiplostimum*). Pärast lahustamist sisaldab 0,5 ml lahust 250 µg romiplostiimi (500 µg/ml). Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 µg romiplostiimi manustamise.

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 500 µg romiplostiimi (*romiplostimum*). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 500 µg romiplostiimi (500 µg/ml). Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 µg romiplostiimi manustamise.

Romiplostiimi toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga *Escherichia coli*'s (*E.coli*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Pulber on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Nplate on näidustatud esmase immuuntrombotsütopeenia (ITP) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immuunglobuliinid; vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lapsed

Nplate on näidustatud kroonilise esmase immuuntrombotsütopeenia (ITP) raviks vähemalt ühe aasta vanustel lastel, kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immuunglobuliinid; vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma hematoloogiliste haiguste ravis pädeva arsti järelevalve all.

Annustamine

Nplate'i manustatakse üks kord nädalas subkutaanse süstena.

Algannus

Romiplostiimi algannus on 1 µg/kg tegeliku kehakaalu kohta.

Annuse arvutamine

Manustatava romiplostiimi maht arvutatakse kehakaalu, vajaliku annuse ja ravimi kontsentratsiooni põhjal.

Tabel 1. Juhised individuaalse annuse ja manustatava romiplostiimi mahu arvutamiseks patsiendile

Individuaalne patsiendi annus (µg)	Individuaalne patsiendi annus (µg) = kaal (kg) x annus (µg/kg) Algannuse arvutamiseks tuleb alati kasutada tegelikku kehakaalu. • Täiskasvanutel toimuvad edasised annuse kohandamised ainult trombotsüütide arvu muutuse alusel. • Lastel toimuvad edasised annuse kohandamised trombotsüütide arvu ja kehakaalu muutuste alusel. Kehakaalu ümberhindamine on soovitatav iga 12 nädala järel.
Kui individuaalne patsiendi annus on $\geq 23 \mu\text{g}$	Lahustage lüofiliseeritud ravim vastavalt lõigus 6.6 kirjeldatule. Tulemuseks on kontsentratsioon 500 µg/ml. Maht manustamiseks (ml): = individuaalne patsiendi annus (µg) : 500 µg/ml (ümardage maht lähima sajandikmilliliitrini)
Kui individuaalne patsiendi annus on $< 23 \mu\text{g}$	Täpseks annustamiseks on vajalik lahjendamine. Lahustage lüofiliseeritud ravim ja seejärel lahjendage see vastavalt lõigus 6.6 kirjeldatule. Tulemuseks on kontsentratsioon 125 µg/ml. Maht manustamiseks (ml): = individuaalne patsiendi annus (µg) : 125 µg/ml (ümardage maht lähima sajandikmilliliitrini)
Näide:	Patsiendil kehakaaluga 10 kg alustatakse romiplostiimi manustamist 1 µg/kg. Patsiendi individuaalne annus (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Annus on $< 23 \mu\text{g}$, seetõttu on vajalik lahjendamine täpseks annustamiseks. Lahustage lüofiliseeritud ravim ja seejärel lahjendage see vastavalt lõigus 6.6 kirjeldatule. Tulemuseks on kontsentratsioon 125 µg/ml. Maht manustamiseks (ml): = 10 µg : 125 µg/ml = 0,08 ml

Annuse kohandamine

Annus tuleb arvutada isiku tegeliku kehakaalu alusel ravi alguses. Romiplostiimi iganädalane annus peab suuremalt 1 µg/kg kaupa, kuni patsiendi trombotsüütide arvuks saavutatakse $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombotsüütide arvu peab kontrollima iga nädal, kuni on saavutatud stabiilne trombotsüütide arv ($\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 4 nädala jooksul, annust kohandamata). Seejärel kontrollitakse trombotsüütide arvu korra kuus ja sobiv annuse kohandamine tehakse vastavalt annuse kohandamise tabelile 2, et

hoida trombotsüütide arv soovitud vahemikus. Annuse kohandamiseks ja jälgimiseks vt allpool tabelit 2. Maksimaalset annust 10 µg/kg üks kord nädalas ei tohi ületada.

Tabel 2. Annuse kohandamine trombotsüütide arvu alusel

Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	Tegevus
< 50	Suurendage annust üks kord nädalas 1 µg/kg võrra
> 150 kaks nädalat järjest	Vähendage annust üks kord nädalas 1 µg/kg võrra
> 250	Ärge manustage, jätkake trombotsüütide arvu kontrolli üks kord nädalas Kui trombotsüütide arv on langenud $< 150 \times 10^9/l$, jätkake iganädalast manustamist 1 µg/kg võrra vähendatud annusega

Individaalselt varieeruva trombotsüütide ravivastuse tõttu võib annuse vähendamisel või ravi katkestamisel trombotsüütide arv mõnedel patsientidel järsult langeda allapoole $50 \times 10^9/l$. Sellistel juhtudel võib kliinilise põhjendatuse korral vastavalt arsti hinnangule kaaluda kõrgemaid trombotsüütide arvu piirväärtusi annuse vähendamiseks ($200 \times 10^9/l$) ja ravi katkestamiseks ($400 \times 10^9/l$).

Trombotsüütide ravivastuse puudumisel või selle säilitamise ebaõnnestumise korral romiplostimiga soovitud annusvahemikus peab otsima seda põhjustavaid asjaolusid (vt lõik 4.4, ravivastuse puudumine romiplostimile).

Ravi katkestamine

Ravi romiplostimiga tuleb katkestada, kui pärast neljanädalast ravi maksimaalse romiplostim annusega 10 µg/kg nädalas ei tõuse trombotsüütide arv piisavale tasemele, et hoida ära kliiniliselt ohtlikku verejooksu.

Patsiente tuleb perioodiliselt kliiniliselt hinnata ja ravi jätkamise otsustab raviarst individaalsel alusel. Eemaldamata põrnaga patsientidel peab hindama splenektoomia näidustatust. Pärast ravi katkestamist on trombotsütopeeniat taasteke tõenäoline (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Üldiseid ohutuse ja efektiivsuse erinevusi < 65 - ja ≥ 65 -aastastel patsientidel ei ole täheldatud (vt lõik 5.1). Ehkki nende andmete alusel ei ole eakatel patsientidel vaja annust kohandada, on soovitatav olla ettevaatlik, arvestades siiani kliinilistes uuringutes osalenud eakate patsientide väikest arvu.

Lapsed

Romiplostim ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 1 aasta ei ole veel tõestatud.

Maksakahjustusega patsiendid

Romiplostimiga ei tohi ravida mõõduka kuni tõsise maksakahjustusega (Child-Pugh'i skoor ≥ 7) patsiente, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab portaalveenitromboosi tuvastatud riski patsientidel, kellel on trombotsütopeeniat seoses maksapuudulikkusega, mida ravitakse trombopoetiini (TPO) agonistidega (vt lõik 4.4).

Kui romiplostim kasutamine on vajalik, peab hoolikalt jälgima trombotsüütide arvu, et minimeerida trombemboolsete tüsistuste riski.

Neerukahjustusega patsiendid

Nendes populatsioonides ei ole kliinilisi uuringuid tehtud. Nplate'i peab nendes populatsioonides kasutama ettevaatlikult.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Pärast pulbri lahustamist manustatakse Nplate'i süstelahust subkutaanselt. Süstitava lahuse maht võib olla väga väike. Nplate'i ettevalmistamisel peab olema ettevaatlik annuse arvutamisel ja lahustamisel õige süstevee kogusega. Kui arvutuslik individuaalne annus patsiendile on väiksem kui 23 µg, on täpse annustamise tagamiseks vajalik lahjendamine säilitusainevaba steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (vt lõik 6.6). Peab olema eriti ettevaatlik, et subkutaanseks manustamiseks tõmmatakse viaalist süstlasse õige kogus Nplate'i; selleks peab kasutama 0,01 ml gradueeringuvahemikuga süstalt.

Lastel ei ole lubatud ise endale Nplate manustada.

Juhiseid ravimpreparaadi lahustamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või *E. coli* valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Trombotsütopeenia taasteke ja veritsus pärast ravi katkestamist

Pärast ravi katkestamist romiplostimiga on trombotsütopeenia taasteke tõenäoline. Kui ravi romiplostimiga katkestatakse antikoagulantide või antiagregantide foonil, suureneb verejooksu risk. Pärast ravi katkestamist romiplostimiga on vaja tähelepanelikult jälgida trombotsüütide arvu vähenemist patsientidel ja veritsusi meditsiiniliselt vältida. On soovitatav, et koos romiplostim katkestamisega taasalustatakse ITP ravi kooskõlas käibivate ravijuhistega. Täiendavate ravimeetmete hulka kuuluvad ravi lõpetamine antikoagulantide ja/või antiagregantidega, hüübimisvastase toime kummutamine või trombotsüütide ülekanne.

Retikuliini hulga suurenemine luuüdis

Retikuliini hulga suurenemine luuüdis on usutavasti TPO retseptorite stimulatsiooni tulemus, mis viib megakarüotsüütide arvu tõusule luuüdis, mis seejärel võib vabastada tsütokiine. Retikuliini hulga tõus võib viidata morfoloogilistele muutustele perifeersetes vererakkudes ja on sedastatav luuüdi biopsial. Seetõttu on soovitatav uurida rakkude morfoloogilisi anomaaliaid perifeerse vere ägepreparaadis ja täisvere analüüsis enne ravi ja ravi ajal romiplostimiga. Informatsiooni romiplostim kliinilistes uuringutes ilmnenu retikuliinihulga suurenemise kohta vt lõik 4.8.

Kui täheldatakse efektiivsuse langust ja patsiendi perifeerse vere ägepreparaat on ebanormaalne, tuleb romiplostim manustamine lõpetada, teha arstlik läbivaatus ja kaaluda luuüdi biopsiat koos sobiva värvimisega retikuliini sedastamiseks. Võimalusel peab võrdlema varasema luuüdi biopsiaga. Kui efektiivsus püsib ja patsiendil leitakse ebanormaalne perifeerse vere ägepreparaat, peab arst lähtuma

asjakohasest kliinilisest hinnangust, sh kaaluma luuüdi biopsia vajadust ning taashindama romiplostimii riski/kasu suhet ja alternatiivseid ITP ravi võimalusi.

Trombootilised/trombemboolsed tüsistused

Romiplostimii kasutamisel ITP-ga patsientidel on täheldatud trombootilisi/trombemboolseid juhte, sealhulgas süvaveenitromboosi, kopsuembooliat ja müokardiinfarkti. Need tüsistused on tekkinud olenemata trombotsüütide arvust (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes täheldatud trombootiliste/trombemboolsete juhtude sagedus oli romiplostimiga 6,0% ja platseeboga 3,6%. Peab olema ettevaatlik, manustades romiplostimii patsientidele, kellel on teadaolevad trombemboolia ohutegurid, sealhulgas pärilikud ohutegurid (nt Leiden'i V faktor) või omandatud (nt ATIII puudulikkus, antifosfolipiidsündroom), kõrge vanus, kes on pikaajalisel voodirežiimil, pahaloomuliste kasvajatega, saavad rasestumisvastast või hormoonasendusravi ning kirurgia/trauma, rasvumuse ja suitsetamise korral. Soovitav on jälgida patsiente trombootiliste/trombemboolsete nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida neid viivitamatult vastavalt asutusesisestele juhiste ja tavapärasele ravipraktikale.

Romiplostimiga ravitud kroonilise maksahaigusega patsientidel on teatatud trombembooliajuhtudest, sh portaalveenitromboosist, ehkki põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Nende populatsioonide ravimisel romiplostimiga peab olema ettevaatlik. Peab järgima annuse kohandamise juhiseid (vt lõik 4.2).

Ravivead

Nplate'iga ravitavatel patsientidel on teatatud ravivigadest, sealhulgas üle- ja alaannustamisest; annuse arvutamise ja kohandamise juhiseid peab järgima. Mõnel lapsel põhineb õige annustamine täiendaval lahjendamisel pärast manustamiskõlblikuks muutmist, mis võib suurendada ravivigade riski (vt lõik 4.2).

Üleannustamise tulemuseks võib olla trombotsüütide arvu ülemäärane tõus koos trombootiliste ja trombemboolsete tüsistustega. Trombotsüütide arvu ülemäärase tõusu korral katkestage ravi Nplate'iga ja jälgige trombotsüütide arvu. Taasalustage ravi Nplate'iga vastavalt annustamis- ja manustamissoovitustele. Alaannustamise tulemuseks võib olla ootuspärasest madalam trombotsüütide arv ja veritsusohu. Nplate'iga ravitavatel patsientidel peab monitoorima trombotsüütide arvu (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.9).

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

Positiivne riski/kasu suhe on kindlaks tehtud ainult ITP-ga seotud trombotsütoopenia ravis romiplostimiga (vt lõik 4.1) ja romiplostimii ei tohi kasutada muude kliiniliste seisunditega seotud trombotsütoopenia korral.

ITP diagnoos täiskasvanud ja eakatel patsientidel peab olema kinnitatud teiste, trombotsütoopeniat põhjustavate kliiniliste seisundite välistamisega; eriti tuleb välistada MDS diagnoos. Luuüdi aspiratsioonbiopsia peab tavapäraselt olema tehtud haiguse ja ravi vältel neil, kellel on süsteemsed sümptomid või ebatavalised nähud, nt blastsete rakkude arvu suurenemine perifeerses veres.

Kliinilistes uuringutes täheldati MDS-iga täiskasvanud patsientide ravimisel romiplostimiga blastsete rakkude arvu transitoorse tõusu juhte ja MDS-i progresseerumist ägedaks müeloidseks leukeemiaks. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus peatati MDS-iga uuritavate ravi romiplostimiga enneaegselt haiguse AML-iks progresseerumiste arvulise ülekaalu ja tsirkuleerivate blastsete rakkude arvu suurenemise tõttu üle 10%-l romiplostimiga ravitud patsientidel. MDS-i AML-iks progresseerumise täheldatud juhtude hulgas oli haiguse AML-iks progresseerumise tõenäosus suurem patsientidel, kelle haigus lähteseisundis vastas RAEB-1 klassifikatsioonile, võrreldes madalama riskiga MDS-iga patsientidega.

Romiplostim ei tohi kasutada MDS-ist põhjustatud trombotsütoopenia või mistahes ITP-st erineval põhjusel tekkinud trombotsütoopenia raviks, välja arvatud kliinilistes uuringutes.

Ravivastuse kadumine romiplostimile

Trombotsüütide ravivastuse kadumisel või selle säilitamise ebaõnnestumise korral romiplostimiga soovitatud annusvahemikus peab otsima seda põhjustavaid asjaolusid, sh immunogeensust (vt lõik 4.8) ja luuüdi retikuliinisalduse tõusu (vt eespool).

Romiplostim toime punavere- ja valgevererakkudele

Mittekliinilistes toksikoloogiauuringutes (rotid ja ahvid) on täheldatud kõikumisi punavererakkude arvus (langus) ja valgevererakkude arvus (tõus) nagu ka ITP-ga patsientidel. Kaasuvad aneemia ja leukotsütoos (4 nädala jooksul) võivad patsientidel tekkida sõltumata sellest, kas põrn on eemaldatud, kuid neid on täheldatud sagedamini eemaldatud põrnaga patsientidel. Romiplostimiga ravitavatel patsientidel peab kaaluma nende näitajate jälgimist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Romiplostim võimalikud koostoimed samaaegselt manustatavate ravimitega, tulenevalt seondumisest vereplasma valkudega, ei ole teada.

Kliinilistes uuringutes koos romiplostimiga ITP raviks kasutatud ravimite hulka kuulusid kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin, intravenoosne immuunglobuliin (IVIG) ja anti-D immuunglobuliin. Romiplostim kasutamisel koos teiste ITP ravimitega peab jälgima trombotsüütide arvu, säilitamaks trombotsüütide arvu soovitatud piirides (vt lõik 4.2).

Samaaegsel ravil romiplostimiga võib kortikosteroidide, danasooli ja asatiopriini kasutamist vähendada või need hoopis ära jätta (vt lõik 5.1). Kui teiste ITP ravimite kasutamist vähendatakse või jäetakse need ära, peab jälgima trombotsüütide arvu, vältimaks selle langust allapoole soovitatud vahemikku (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Romiplostim kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsetes on näidanud, et romiplostim läbib platsentat ja suurendab trombotsüütide arvu lootel. Loomkatsetes ilmses ka implantatsioonijärgne tiinuse katkemine ning järglasisendite suurem sünnijärgselt (vt lõik 5.3).

Romiplostim ei soovitata raseduse ajal ning rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas romiplostim ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ohtu vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi romiplostimiga, arvestades imetamise kasu imikule ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Andmeid mõjust fertiilsusele ei ole.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nplate'il on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kliinilistes uuringutes kogesid mõned patsiendid kergeid või mõõdukaid mõõduvaid pöörishooge.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

4 kontrollitud ja 5 kontrollimata kliinilises uuringus osalenud kõikide romiplostiimi saanud täiskasvanud, ITP-ga patsientide analüüsi põhjal oli romiplostiimiga ravitud uuritavatel kõikide kõrvaltoimete üldine esinemissagedus 91,5% (248/271). Uuritavate keskmine kokkupuude romiplostiimiga oli 50 nädalat.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Nplate'iga, on muuhulgas trombotsütopeeniat taastekke ja veritsemine pärast ravi lõpetamist, retikuliini sisalduse suurenemine luuüdis, trombootilised ja trombemboolsed tüsistused, ravivead ja olemasoleva MDS progresseerumine AML-iks. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid ülitundlikkusreaktsioonid (sh lööbe, urtikaaria ja angioödeemi juhud) ja peavalu.

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedus on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas MedDRA organsüsteemi klassis ja sagedusgrupis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon Riniit***	Gastroenteriit Farüngiit*** Konjunktiviit*** Kõrvapõletik*** Sinusiit***/**** Bronhiit****	Gripp Paikne infektsioon Nasofarüngiit
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Hulgimüeloom Müelofibroos
Vere ja lümfisüsteemi häired		Luuüdi häire* Trombotsütopeenia* Aneemia	Aplastiline aneemia Luuüdi puudulikkus Leukotsütoos Splenomegalia Trombotsütoemia Trombotsüütide arvu tõus Ebanormaalne trombotsüütide arv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus**	Angioödeem	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Alkoholitalumatus Anoreksia Isu vähenemine Dehüdratsioon Podagra

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		Insomnia	Depressioon Ebanormaalsed unenäod
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus Migreen Paresteesia	Kloonus Düsgeusia Hüpesteesia Hüpogeusia Perifeerne neuropaatia <i>Sinus transversus</i> 'e tromboos
Silma kahjustused			Konjunktivi verevalumid Akommodatsioonihäire Pimedus Silma kahjustus Silmade sügelus Suurenenud pisaravoolus Papilliödeem Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo
Südame häired		Palpitatsioon	Müokardiinfarkt Kiirenenud südame löögisagedus
Vaskulaarsed häired		Õhetus Süvaveenitromboos	Hüpotensioon Perifeersete veresoonte emboolia Perifeerne isheemia Flebiit Pindmine tromboflebiit Tromboos Erütromelalgia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüingeaalne valu***	Kopsuarteri trombemboolia*	Köha Rinorröa Neelukuivus Düspnoe Ninalimaskesta turse Valulik hingamine
Seedetrakti häired	Ülakõhu valu***	Iiveldus Diarröa Kõhuvalu Kõhukinnisus Düspepsia	Oksendamine Pärakuverejooks Halb hingeõhk Düsfaagia Gastroösofageaalne refluks Hematokeesia Suuverejooks Ebamugavustunne kõhus Stomatiit Hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired			Portaalveenitromboos Transaminaaside tõus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus Ekhümoos Lööve	Alopeetsia Fotosensitiivsus-reaktsioon Akne Kontaktdermatiit Nahakuivus Ekseem Erüteem Eksfoliatiivne lööve Ebanormaalne juuksekasv Pruriigo Purpur Papuloosne lööve Sügelev lööve Nahasõlmed Ebanormaalne nahalõhn Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia Müalgia Lihaskrambid Valu jäsemetes Seljavalu Luuvalu	Lihasjäikus Lihasnõrkus Õlavalu Lihastõmbused
Neerude ja kuseteede häired			Valk uriinis
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tupeverejooks
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Perifeerne ödeem Gripisarnane haigus Valu Asteenia Püreksia Külmavärinad Süstekoha reaktsioon Perifeerne turse***	Süstekoha verevalum Valu rindkeres Ärrituvus Haiglane enesetunne Näoturse Kuumatunne Närvilisus
Uuringud			Vererõhu tõus Laktaatdehüdrogenaasi tõus veres Kehatemperatuuri tõus Kehakaalu langus Kehakaalu tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Põrutus	

* Vt lõik 4.4.

** Ülitundlikkusreaktsioonid hõlmavad lööbe, urtikaaria ja angioödeemi juhte.

*** Täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati laste uuringutes.

**** Täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kellel ITP oli kestnud kuni 12 kuud.

Täiskasvanud, kellel ITP on kestnud kuni 12 kuud

Romiplostimmi ohutusprofiil oli sarnane kõigil täiskasvanud patsientidel ega sõltunud ITP kestusest. Täpsemalt hõlmas ITP kestusega ≤ 12 kuud ($n = 311$) kompleksanalüüs 277 täiskasvanud patsienti 9 ITP-uuringust, kellel ITP oli kestnud ≤ 12 kuud ja kes said vähemalt ühe annuse romiplostimmi (vt ka lõik 5.1). Selles kompleksanalüüsis ilmnemised romiplostimravi saanud kuni 12 kuud kestnud ITP-ga patsientidel järgmised kõrvaltoimed (esinemissagedus vähemalt 5% ja vähemalt 5% sagedamini Nplate'i kasutamisel võrreldes platseebo või tavaraviga), mida aga ei täheldatud täiskasvanud patsientidel, kelle ITP kestus oli > 12 kuud: bronhiit, sinusiit (teatati sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)).

Lapsed

Laste uuringutes raviti romiplostimiga 282 immunoloogilise (idiopaatilise) trombotsütopeenilise purpuraga (ITP) last 2 kontrolliga ja 3 kontrollrühmata kliinilises uuringus. Ravimiga kokkupuute mediaanne kestus oli 65,4 nädalat. Üldine ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanutel nähtuga.

Kõrvaltoimed lastel pärinevad kõigist laste ITP juhuslikustatud ohutusandmete kogumitest (2 kontrolliga kliinilist uuringut) ja laste ITP ohutusandmete kogumitest (2 kontrolliga ja 3 kontrollrühmata kliinilist uuringut), kus kõrvaltoime tekkesagedus uuritava kohta oli romiplostimirühmas vähemalt 5% kõrgem kui platseeboga ning tekkesagedus uuritava kohta oli romiplostimiga ravitud isikutel vähemalt 5%.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed vähemalt 1-aastastel ITP-ga lastel olid ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit, köha, orofarüingeaalne valu, ülakõhuvalu, diarröa, lööve, pürektsia, verevalumid (teatati väga sageli ($\geq 1/10$)) ning farüngiit, konjunktiviit, kõrvapõletik, gastroenteriit, sinusiit, purpur, urtikaaria ja perifeerne turse (teatati sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)).

Orofarüingeaalne valu, ülakõhu valu, riniit, farüngiit, konjunktiviit, kõrvapõletik, sinusiit ja perifeerne turse olid täiendavad kõrvaltoimed laste uuringutes, võrreldes täiskasvanutel täheldatutega.

Mõned täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimed ilmnemised lastel sagedamini, nt köha, diarröa, lööve, pürektsia ja verevalumid, millest teatati väga sageli ($\geq 1/10$), ning purpur ja urtikaaria, millest teatati sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lisaks arvati alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimed olevat seotud romiplostimiga.

Verejooksud

Kogu ITP täiskasvanute kliinilise programmi raames täheldati pöördvõrdelist seost veritsusjuhtude ja trombotsüütide arvu vahel. Kõik kliiniliselt olulised (≥ 3 . raskusaste) veritsusjuhud ilmnemised siis, kui trombotsüütide arv oli $< 30 \times 10^9/l$. Kõik ≥ 2 . raskusastme veritsusjuhud ilmnemised, kui trombotsüütide arv oli $< 50 \times 10^9/l$. Veritsusjuhtude üldine tekkesagedus Nplate'iga ravitud ja platseebot saanud patsientide vahel ei erinenud statistiliselt olulisel määral.

Kahes täiskasvanute platseebokontrolliga uuringus teatati 9 patsiendil veritsusjuhtudest, mida peeti tõsiseks (5 (6,0%) romiplostim rühmas, 4 (9,8%) platseeborühmas; šansside suhe OR (romiplostim/platseebo) = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). 2. või kõrgema raskusastmega veritsusjuhtudest teatati 15%-l romiplostimiga ravitud patsientidest ja 34%-l platseeboga ravitud patsientidest (šansside suhe OR (romiplostim/platseebo) = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Laste 3. faasi uuringus oli verejooksu episoodide liitnäitaja keskmine arvvaartus (SD) romiplostimirühmas 1,9 (4,2) ja platseeborühmas 4,0 (6,9); vt lõik 5.1.

Trombotsütoos

4 kontrollitud ja 5 kontrollimata kliinilises uuringus osalenud kõikide romiplostimii saanud täiskasvanud, ITP-ga patsientide analüüsi põhjal teatati 3 trombotsütoosi juhus, $n = 271$. Ühelgi neist 3 uuritavast ei kaasnenud trombotsüütide arvu tõusuga kliinilisi tüsistusi.

Trombotsütoos tekkis lastel aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), esinemissagedus uuritavatel oli 1 (0,4%). ≥ 3 . raskusastme ehk raske trombotsütoosi esinemissagedus oli 1 (0,4%).

Trombotsütoopenia pärast ravi lõpetamist

4 kontrollitud ja 5 kontrollimata kliinilises uuringus osalenud kõikide romiplostimii saanud täiskasvanud, ITP-ga patsientide analüüsi põhjal teatati ravi lõpetamise järgselt 4 trombotsütoopenia juhus, $n = 271$ (vt lõik 4.4).

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

Randomiseeritud platseebokontrolliga täiskasvanute uuringus peatati MDS-iga uuritavate ravi romiplostimiiiga enneaegselt haiguse AML-iks progresseerumiste arvulise ülekaalu ja tsirkuleerivate blastsete rakkude arvu mõõduva suurenemise tõttu romiplostimiiiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanutega. MDS-i AML-iks progresseerumise täheldatud juhtude hulgas oli haiguse AML-iks progresseerumise tõenäosus suurem patsientidel, kelle haigus lähteseisundis vastas RAEB-I klassifikatsioonile (vt lõik 4.4). Üldine elulemus oli platseeboga sarnane.

Retikuliini hulga suurenemine luuüdis

Kliinilistes täiskasvanute uuringutes katkestati romiplostimii manustamine 4 patsiendil 271-st retikuliini ladestumise tõttu luuüdis. Lisaks leiti 6 patsiendil retikuliini luuüdi biopsial (vt lõik 4.4).

Käimasolevas laste kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) suurenes luuüdi retikuliinisaldus pärast 1-aastast romiplostimii ravi (1. kohort) 5 uuritaval 27-st (18,5%) ja pärast 2-aastast romiplostimii ravi (2. kohort) 17 uuritaval 36-st (47,2%), arvestades uuritavaid, kelle puhul oli olemas hinnatav uuringuaegne luuüdi biopsia. Ühelgi uuritaval ei esinenud siiski ei ravi alustades ega ravi ajal ITP haiguspildile mitteiseloolelikku luuüdi kõrvalekallet.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkudega, on immunogeensus võimalik. Kliinilistes uuringutes täiskasvanud, ITP-ga patsientidega uuriti romiplostimii- ja TPO-vastaseid antikehi. Antikehi romiplostimiiile leiti 5,7%-l (60/1046) uuritavatest ja TPO-le 3,2%-l (33/1046) uuritavatest; ainult 4 uuritaval oli tegemist neutraliseerivate antikehadega romiplostimiiile, kuid need ei ristreegeerinud endogeense TPO-ga. Uuringu viimasel ajahetkel oli neist 4 uuritavast 2-l neutraliseerivate antikehade leid negatiivne (ajutine positiivne) ning 2 uuritaval jäi leid positiivseks (püsivad antikehad). Ravielne leiti antikehi romiplostimiiile 3,3%-l (35/1046) ja TPO-le 3,0%-l (31/1046) juhtudest.

Laste uuringutes leiti romiplostimiiivastaseid antikehi mistahes ajahetkel 9,6%-l patsientidest (27/282). Neist 27 uuritavast 2-l olid mitteneutraliseerivad antikehad romiplostimiiile olemas juba ravielne. Lisaks tekkisid 2,8%-l uuritavatest (8/282) ravi ajal neutraliseerivad antikehad romiplostimiiile. Kokku oli 3,9%-l (11/282) uuritavatest antikehi TPO-le millal tahes romiplostimii ravi ajal. Neist 11 uuritavast 2-l olid mitteneutraliseerivad antikehad TPO-le olemas juba ravielne. Ühel uuritaval (0,35%) saadi uuringu ajal pärast ravi alustamist TPO-vastastele neutraliseerivatele antikehadele nõrgalt positiivne tulemus (romiplostimiiivastaste antikehade analüüsi tulemus oli püsivalt negatiivne), kuigi ravielne tulemus oli negatiivne. Uuritaval tekkis ajutine antikehavastus TPO-vastastele neutraliseerivatele antikehadele, kuid uuringuperioodi viimasel ajahetkel tehtud analüüsi tulemus oli negatiivne.

Turuletulekujärgsetesse registriuuringutesse kaasati 19 kinnitatud diagnoosiga last. Pärast ravi lõppu esines antikehi romiplostimiiile 16%-l (3/19) patsientidest, neist 5,3%-l (1/19) olid romiplostimii

neutraliseerivad antikehad. TPO-vastaseid antikehi ei tuvastatud. Sellesse uuringusse kaasati kokku 184 täiskasvanud patsienti, kellel oli ravijärgselt antikehi romiplostiimile 3,8%-l (7/184), neist 0,5%-l (1/184) romiplostiimi neutraliseerivad antikehad. 2,2%-l (4/184) täiskasvanud patsientidest tekkisid mitteneutraliseerivad antikehad TPO-le.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rottidel ei ilmnenud mingeid kõrvaltoimeid pärast romiplostiimi ühekordset manustamist annuses 1000 µg/kg ja ahvidel pärast korduvat manustamist annuses 500 µg/kg (maksimaalsest kliinilisest annusest – 10 µg/kg – vastavalt 100 või 50 korda suuremas annuses).

Üleannustamise korral võib trombotsüütide arv tõusta liigselt ning põhjustada trombootilisi/trombemboolseid tüsistusi. Trombotsüütide arvu ülemäärase tõusu korral katkestage ravi Nplate'iga ja jälgige trombotsüütide arvu. Taasalustage ravi Nplate'iga vastavalt annustamis- ja manustamisjuhiste (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained;
ATC-kood: B02BX04

Toimemehhanism

Romiplostiim on Fc-peptiidi sünteesiv valk (peptiidkeha), mis edastab signaali ja aktiveerib TPO retseptorite (nimetatakse ka cMpl) kaudu rakusiseseid transkriptsiooniteid, suurendades trombotsüütide produktsiooni. Peptiidkeha molekul sisaldab endas inimese immuunglobuliini IgG1 Fc domeeni, mille iga üksikahela komponent on kovalentselt seotud C-lõpposaga peptiidahelal, mis sisaldab 2 TPO retseptorit siduvat domeeni.

Romiplostiimi aminohapete järjestus ei ole homoloogne endogeense TPO-ga. Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes ei ristreageerinud romiplostiimivastased antikehad endogeense TPO-ga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Romiplostiimi ohutust ja efektiivsust on hinnatud kuni 3-aastase pideva ravi käigus. Kliinilistes uuringutes oli romiplostiimravi tulemuseks annusest sõltuv trombotsüütide arvu suurenemine. Trombotsüütide maksimaalse arvuni jõudmiseks kuluv aeg on ligikaudu 10...14 päeva, sõltumata annusest. Pärast romiplostiimi ühekordset subkutaanset manustamist ITP-ga patsientidele annuses 1...10 µg/kg oli maksimaalne trombotsüütide arv 1,3...14,9 korda suurem kui enne manustamist 2...3-nädalase perioodi jooksul ning ravivastus oli patsienditi varieeruv. Enamusel ITP-ga patsientidest, kellele manustati romiplostiimi 6 nädala vältel iganädalase annusena 1 või 3 µg/kg, oli trombotsüütide arv vahemikus $50...450 \times 10^9/l$. ITP kliinilistes uuringutes romiplostiimi saanud 271 patsiendist 55 (20%) olid vähemalt 65-aastased ja 27 (10%) vähemalt 75-aastased. Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud üldist erinevust ohutuses ja efektiivsuses vanemate ja nooremate patsientide vahel.

Platseebokontrolliga olulise tähtsusega uuringute tulemused

Romiplostimmi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes platseebokontrolliga, topeltpimemeetodil teostatud uuringus ITP-ga täiskasvanud patsientidel, kellel enne uuringusse kaasamist oli lõpule viidud vähemalt üks ravi ning kes esindasid selliste ITP patsientide kogu spektrit.

Uuringus S1 (20030212) hinnati eemaldamata põrnaga patsiente, kes ei talunud eelnevat ravi või kelle ravivastus eelnevale ravile oli ebapiisav. Patsientidel oli diagnoositud ITP 2,1 (mediaan, vahemik 0,1...31,6) aastat enne uuringusse kaasamist. Patsiendid olid enne uuringut saanud 3 ITP ravi (mediaan, vahemik 1...7). Eelnevate ravide hulka kuulusid kortikosteroidid (90% kõigist patsientidest), immuunglobuliinid (76%), rituksimab (29%), tsütotoksilised ravimid (21%), danasool (11%) ja asatiopriin (5%). Patsientide trombotsüütide arvu mediaan uuringusse kaasamisel oli $19 \times 10^9/l$.

Uuringus S2 (20030105) hinnati patsiente, kellel oli tehtud splenektomia ja trombotsütopeenია püsis. Patsientidel oli ITP diagnoositud 8 (mediaan, vahemik 0,6...44,8) aastat enne uuringusse kaasamist. Splenektomiale lisaks olid patsiendid enne uuringusse kaasamist saanud 6 ITP ravi (mediaan, vahemik 3...10). Eelnevate ravide hulka kuulusid kortikosteroidid (98% kõigist patsientidest), immuunglobuliinid (97%), rituksimab (71%), danasool (37%), tsütotoksilised ravimid (68%) ja asatiopriin (24%). Patsientide trombotsüütide arvu mediaan uuringusse kaasamisel oli $14 \times 10^9/l$.

Mõlemad uuringud olid ülesehituselt sarnased. Patsiendid (≥ 18 -aastased) randomiseeriti suhtes 2:1 saama romiplostimmi algannust $1 \mu g/kg$ või platseebot. Patsiendid said 24 nädala jooksul ühe subkutaanse süsti nädalas. Annust kohandati trombotsüütide arvu säilitamiseks ($50...200 \times 10^9/l$). Mõlemas uuringus oli efektiivsus määratletud püsiva trombotsütaarse vastuse saavutanud patsientide osakaalu suurenemisenä. Keskmise nädalase annuse mediaan splenektomiaga patsientidel oli $3 \mu g/kg$ ja splenektomiata patsientidel $2 \mu g/kg$.

Mõlemas uuringus saavutati kestav trombotsütaarne ravivastus oluliselt suuremal osal romiplostimmi saanud patsientidest, võrreldes platseebot saanutega. Platseebokontrolliga uuringutes säilitas romiplostim 50%...70%-l patsientidest pärast esimest 4 nädalat trombotsüütide arvu tasemel $\geq 50 \times 10^9/l$ 6-kuulise raviperioodi jooksul. Platseeborühmas saavutas 6-kuulise ravi jooksul trombotsüütide arvu ravivastuse 0%...7% patsientidest. Järgnevalt on esitatud põhiliste efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte.

Platseebokontrolliga uuringute olulisemate efektiivsustulemuste kokkuvõte

	Uuring 1 splenektomiata patsiendid		Uuring 2 splenektomiaga patsiendid		Kombineeritud uuringud 1 & 2	
	Romiplostim (n = 41)	Platseebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Platseebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Platseebo (n = 42)
Püsiva trombo- tsütaarse vastusega patsientide arv (%)^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% usaldus- vahemik)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-väärtus	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	

	Uuring 1 splenektoomiata patsiendid		Uuring 2 splenektoomiaga patsiendid		Kombineeritud uuringud 1 & 2	
	Romiplostim (n = 41)	Platseebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Platseebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Platseebo (n = 42)
Üldise trombo- tsütaarse vastusega patsientide arv (%)^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% usaldus- vahemik)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Trombo- tsütaarse vastuse keskmine kestus nädalates^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Päästvat ravi vajavate patsientide arv (%)^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% usaldus- vahemik)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-väärtus	0,001		0,0175		< 0,0001	
Trombo- tsütaarse vastusega patsientide arv (%) stabiilse annuse korral^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% usaldus- vahemik)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-väärtus	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Püsiv trombotsütaarne vastus oli määratletud iganädalase trombotsüütide arvuna $\geq 50 \times 10^9/l$ 6 või enamal korral 18. kuni 25. uuringunädalal päästvat ravi kasutamata.

^b Üldine trombotsütaarne vastus oli määratletud püsiva või mööduva trombotsütaarse vastuse saavutamisenä. Mööduva trombotsütaarse vastusena määratleti iganädalast trombotsüütide arvu $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 4 korral 2. kuni 25. uuringunädalal, kuid ilma püsiva trombotsütaarse vastuseta. Patsiendil võib iganädalast vastust mitte esineda 8 nädala jooksul pärast päästeravimite saamist.

^c Trombotsütaarse vastuse kestusena määratletakse nädalate arvu, kus trombotsüütide arv on $\geq 50 \times 10^9/l$ 2. kuni 25. uuringunädala jooksul. Patsiendil võib iganädalast vastust mitte esineda 8 nädala jooksul pärast päästeravimite saamist.

^d Päästev ravi oli määratletud kui mis tahes ravi, mida manustati trombotsüütide arvu tõstmiseks. Päästeravimeid vajanud patsiente ei arvestatud püsiva trombotsütaarse vastuse hulka. Uuringus lubatud päästeravimiteks olid IVIG, trombotsüütide ülekanded, anti-D immuunglobuliin ja kortikosteroidid.

^e Stabiilse annusena määratleti annust, mis jäi viimase 8 ravinädala jooksul piiridesse $\pm 1 \mu g/kg$.

Esmadiagnoositud püsiva ITP-ga täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuringute tulemused

Uuring S3 (20080435) oli ühe ravirühmaga avatud uuring täiskasvanud patsientidel, kellel oli esmavalikuravile ebapiisav ravivastus (trombotsüütide arv $\leq 30 \times 10^9/l$). Uuringusse kaasati 75 patsienti, kelle vanuse mediaan oli 39 (vahemik 19...85) aastat ja kellest 59% olid naissoost.

ITP diagnoosimise ja uuringusse kaasamise vahele jääva aja mediaan oli 2,2 (vahemik 0,1...6,6) kuud. 60%-l patsientidest ($n = 45$) oli ITP kestnud < 3 kuud ja 40%-l ($n = 30$) ≥ 3 kuud. Sõelumisel oli trombotsüütide arvu mediaan $20 \times 10^9/l$. Varem oli neil ITP-d ravitud kortikosteroidide, immuunglobuliinide ja anti-D immuunglobuliiniga. Patsientidel, kellel juba raviti ITP-d püsiva raviskeemi alusel, lubati seda ravi jätkata ka uuringu kestel. Päästeravimid (st kortikosteroidid, IVIG, trombotsüütide ülekanded, anti-D immuunglobuliin, dapsoon, danasool ja asatiopriin) olid lubatud.

Patsiendid said 12-kuulise raviperioodi jooksul ühe subkutaanse romiplostimisüsti nädalas, kusjuures annust kohandati individuaalselt, et trombotsüütide arv püsiks vahemikus $50 \times 10^9/l$ kuni $200 \times 10^9/l$. Iganädalane romiplostimianuse mediaan oli uuringu jooksul $3 \mu g/kg$ (25. kuni 75. protsentiil: 2...4 $\mu g/kg$).

Uuringusse 20080435 kaasatud 75 patsiendist 70 (93%) saavutasid 12-kuulise raviperioodi jooksul ravivastusena trombotsüütide arvu $\geq 50 \times 10^9/l$. Keskmise trombotsütaarse ravivastusega kuude arv 12-kuulise raviperioodi jooksul oli 9,2 (95% CI: 8,3; 10,1) kuud; mediaan oli 11 (95% CI: 10; 11) kuud. Kaplani-Meieri meetodil saadud aja mediaan esimese trombotsütaarse ravivastuseni oli 2,1 nädalat (95% CI: 1,1; 3,0). Ilma ravita remissioon, mis määratleti kui trombotsüütide arvu püsimine $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 6 kuu jooksul ilma romiplostimiga ühtegi teist ITP-ravimit (ei kaasuvat ega päästeravimit) võtmata, säilis 24 (32%) patsiendil; mediaanaeg, mille jooksul saavutati kõigi trombotsüütide näitude püsimine tasemel $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 6 kuu jooksul, oli 27 nädalat (vahemik 6...57).

Efektiivsuse kompleksanalüüs hõlmas 277 täiskasvanud patsienti, kellel ITP oli kestnud ≤ 12 kuud ja kes said vähemalt ühe annuse romiplostimiga, 9 ITP-uuringust (sealhulgas uuring S3). Neist 277-st romiplostimravi saanud patsiendist 140-l oli esmadiagnoositud ITP (ITP kestus < 3 kuud) ja 137-l püsiv ITP (ITP kestus ≥ 3 kuni ≤ 12 kuud). Patsiente, kes saavutasid püsiva trombotsütaarse ravivastuse, mis määratleti trombotsüütide arvuna $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 6 nädalal 18. kuni 25. ravinädala jooksul, oli 50% (95% CI: 41,4%...58,6%) 140-st esmadiagnoositud ITP-ga patsiendist ja 55% (95% CI: 46,7%...64,0%) 137-st püsiva ITP-ga patsiendist. Trombotsütaarse ravivastusega $\geq 50 \times 10^9/l$ aja protsendi mediaan oli 100,0% (70,3%; 100,0%) esmadiagnoositud ITP-ga patsientidel ja 93,5% (72,2%; 100,0%) püsiva ITP-ga patsientidel. Esmadiagnoositud ITP-ga patsientidest vajas päästeravimit 47,4% ja püsiva ITP-ga patsientidest 44,9%.

Standardraviga võrdlevate uuringute tulemused eemaldamata põrnaga patsientidel

Uuring S4 (20060131) oli avatud, randomiseeritud 52-nädalane uuring, milles täiskasvanud uuritavatele manustati romiplostim või standardravi. Patsientidel oli ITP diagnoositud 2 (mediaan, vahemik 0,01...44,2) aastat enne uuringusse kaasamist. ITP-ga uuritavatel oli põrn eemaldamata ja trombotsüütide arv oli $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim manustati 157 uuritavale subkutaanse süstina üks kord nädalas, alustades annusega $3 \mu g/kg$, mida edaspidi kohandati uuringu vältel vahemikus 1...10 $\mu g/kg$, et hoida trombotsüütide arv vahemikus 50...200 $\times 10^9/l$; 77 uuritavat said standardravi vastavalt raviasutuse ravipraktikale või ravijuhistele.

Splenektomiat vajanud isikute osakaal oli 8,9% (14 uuritavat 157-st) romiplostim rühmas ja 36,4% (28 uuritavat 77-st) standardravi rühmas, mis teeb šansside suhteks (romiplostim vs standardravi) 0,17 (95% CI: 0,08; 0,35).

Ebaõnnestunud raviga isikute osakaal oli 11,5% (18 uuritavat 157-st) romiplostim rühmas ja 29,9% (23 uuritavat 77-st) standardravi rühmas, mis teeb šansside suhteks (romiplostim vs standardravi) 0,31 (95% CI: 0,15; 0,61).

Romiplostim rühma randomiseeritud 157 uuritavast kolmele ei manustatud romiplostim. 154 uuritaval, kellele manustati romiplostim, oli ravi mediaanne kestus 52,0 nädalat, vahemikus 2 kuni 53 nädalat. Kõige sagedamini manustatud nädalane annus oli vahemikus 3...5 µg/kg (vastavalt 25...75 protsentiil, mediaan 3 µg/kg).

Standardravi rühma randomiseeritud 77 uuritavast ei saanud 2 uuritavat standardravi. 75 uuritaval, kellele manustati vähemalt üks standardravi annus, oli standardravi mediaanne kestus 51 nädalat, vahemikus 0,4 kuni 52 nädalat.

Samaaegse lubatud ITP medikamentoosse ravi vähendamine

Mõlemas täiskasvanute platseebokontrolliga, topeltblindmeetodil teostatud uuringus lubati patsientidel, kes juba said ITP ravi (kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin) püsiva annustamisskeemi alusel, jätkata seda ravi kogu uuringu kestel. 21 splenektomiaga ja 18 splenektomiaga patsienti said alguses uuringu ajal lisatud ITP ravimeid (peamiselt kortikosteroide). Kõigil (100%) splenektomiaga patsientidel, kes said romiplostim, oli võimalik vähendada annust vähemalt 25% või lõpetada samaaegne medikamentoosne ITP ravi raviperioodi lõpuks, võrreldes 17%-ga platseebot saanud patsientidest. 73%-l splenektomiaga patsientidest, kes said romiplostim, oli võimalik vähendada annust vähemalt 25% või lõpetada samaaegne medikamentoosne ITP ravi raviperioodi lõpuks, võrreldes 50%-ga platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.5).

Verejooksud

Kogu ITP täiskasvanute kliinilise programmi raames täheldati pöördvõrdelist seost veritsusjuhtude ja trombotsüütide arvu vahel. Kõik kliiniliselt olulised (≥ 3 . raskusaste) veritsusjuhud esinesid siis, kui trombotsüütide arv oli $< 30 \times 10^9/l$. Kõik ≥ 2 . raskusastme veritsusjuhud ilmnesid, kui trombotsüütide arv oli $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostimiga ja platseeboga ravitud patsientidel ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi verejooksude üldises esinemissageduses.

Kahes täiskasvanute platseebokontrolliga uuringus teatati 9 patsiendil veritsusjuhtudest, mida peeti tõsiseks (5 (6,0%) romiplostim rühmas, 4 (9,8%) platseeborühmas; šansside suhe OR (romiplostim/platseebo) = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). 2. või kõrgema raskusastmega veritsusjuhtudest teatati 15%-l romiplostimiga ravitud patsientidest ja 34%-l platseeboga ravitud patsientidest (šansside suhe OR (romiplostim/platseebo) = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Nplate'ga läbi viidud uuringute tulemusi kuni üheaastaste laste kohta.

Romiplostim ohutust ja efektiivsust hinnati kahes topeltblindmeetodil platseebokontrolliga uuringus. Uuring S5 (20080279) oli 24-nädalane 3. faasi romiplostimravi uuring ja uuring S6 (20060195) oli 12-nädalane 1./2. faasi romiplostimravi uuring (kuni 16 nädalat ravivastusega patsientidele, kes kaasati 4-nädalasse farmakokineetika hindamise perioodi).

Mõlemasse uuringusse kaasati ITP-ga (mis määratleti mõlemas uuringus kui kahel korral mõõdetud trombotsüütide arvu keskmine $\leq 30 \times 10^9/l$ ja mitte kumbki näitaja $> 35 \times 10^9/l$) lapsed (vanuses ≥ 1 aasta kuni < 18 aastat), sõltumata sellest, kas neil oli põrn eemaldatud.

Uuringus S5 juhuslikustati 62 uuritavat suhtes 2:1 saama ravi romiplostimiga ($n = 42$) või platseebot ($n = 20$) ja kihistati vanuse järgi ühte 3-st kohordist. Romiplostim algannus oli 1 µg/kg ja annuseid kohandati, et säilitada trombotsüütide arvu (50...200 $\times 10^9/l$). Kõige sagedamini kasutatud nädalane annus oli 3...10 µg/kg ja maksimaalne lubatud annus uuringus oli 10 µg/kg. Patsiendid said 24 nädala jooksul ühe subkutaanse süsti nädalas. 62 uuritavast oli 48 puhul ITP kestus > 12 kuu (32 uuritavale manustati romiplostim ja 16 uuritavale platseebot).

Esmane tulemusnäitaja oli püsiva ravivastuse määra, mis määratleti trombotsüütide arvuna $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 6 nädalal 18-ndast kuni 25. ravinädalani. Ühtekokku saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem hulk patsiente romiplostim rühmas võrreldes platseeborühmaga ($p = 0,0018$). Kokku 22 uuritaval (52%) oli püsiv trombotsüütide ravivastus romiplostim rühmas, võrreldes 2 uuritavaga (10%) platseeborühmas: $\geq 1 \dots < 6$ -aastased 38%-l versus 25%-l; $\geq 6 \dots < 12$ -aastased 56%-l versus 11%-l; $\geq 12 \dots < 18$ -aastased 56%-l vs 0%-l.

Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuu, oli samuti püsiva ravivastuse esinemissagedus oluliselt suurem romiplostim rühmas võrreldes platseeborühmaga ($p = 0,0022$). Kokku 17 uuritaval (53,1%) oli püsiv trombotsüütide ravivastus romiplostim rühmas võrreldes 1 uuritavaga (6,3%) platseeborühmas: $\geq 1 \dots < 6$ -aastased 28,6%-l versus 25%-l; $\geq 6 \dots < 12$ -aastased 63,6%-l versus 0%-l; $\geq 12 \dots < 18$ -aastased 57,1%-l vs 0%-l.

Verejooksu episoodide liitnäitaja oli määratletud kliiniliselt olulise verejooksuna või päästeravimi kasutamisenäitajana kliiniliselt olulise verejooksu ärahoidmiseks 2. kuni 25. ravinädalani. Kliiniliselt oluline verejooks määratleti vastavalt kõrvaltoimete terminoloogia üldiste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versioonile 3.0 kui ≥ 2 astme verejooks. Keskmine (SD) verejooksu episoodide liitnäitaja oli 1,9 (4,2) romiplostim rühmas ja 4,0 (6,9) platseeborühmas, verejooksu episoodide mediaan (Q1, Q3) oli 0,0 (0, 2) romiplostim rühmas ja 0,5 (0, 4,5) platseeborühmas. Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuud, oli keskmine (SD) verejooksu episoodide liitnäitaja 2,1 (4,7) romiplostim rühmas ja 4,2 (7,5) platseeborühmas, verejooksu episoodide mediaan (Q1, Q3) oli 0,0 (0, 2) romiplostim rühmas ja 0,0 (0, 4) platseeborühmas. Päästeravimi kasutamise statistiline esinemissagedus ei olnud oluline, seetõttu ei tehtud verejooksu episoodide liitnäitajale statistilist analüüsi.

Uuringus S6 juhuslikustati 22 uuritavat suhtes 3:1 saama ravi romiplostimiga ($n = 17$) või platseebot ($n = 5$). Annuseid suurendati $2 \mu\text{g/kg}$ võrra iga 2 nädala järel ja trombotsüütide arvu sihtväärtus oli $\geq 50 \times 10^9/l$. Romiplostimravi tulemusena saavutati statistiliselt oluliselt suurem trombotsütaarse vastuse esinemissagedus võrreldes platseeboga ($p = 0,0008$). Neist 22 uuritavast oli 17 puhul ITP kestus > 12 kuu (14 uuritavale manustati romiplostim ja 3 uuritavale platseebot). Romiplostimravi tulemusena saavutati statistiliselt oluliselt suurem trombotsütaarse vastuse esinemissagedus võrreldes platseeboga ($p = 0,0147$).

Lapsi, kes olid eelnevalt läbinud romiplostim uuringu (k.a uuringu S5), oli lubatud kaasata uuringusse S7 (20090340), avatud jätku-uuringusse, mis hindab romiplostim pikaajalise manustamise ohutust ja efektiivsust trombotsütopeenilistel ITP-ga lastel.

Kokku kaasati sellesse uuringusse 66 last, sh 54 uuritavat (82%), kes olid läbinud uuringu S5. Neist 65 uuritavat (98,5%) said vähemalt 1 annuse romiplostim. Ravi kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 135,0 nädalat (95,0 nädalat, 184,0 nädalat). Nädala keskmise annuse mediaan (Q1, Q3) oli $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Kõige sagedamini saadud annuse mediaan (Q1, Q3) uuritavatel oli $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$, $10,0 \mu\text{g/kg}$). Neist 66 uuritavast oli 63 puhul ITP kestus > 12 kuu. Kõik 63 uuritavat said vähemalt 1 annuse romiplostim. Ravi kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 138,0 nädalat (91,1 nädalat, 186,0 nädalat). Nädala keskmise annuse mediaan (Q1, Q3) oli $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Kõige sagedamini saadud annuse mediaan (Q1, Q3) uuritavatel oli $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$, $10,0 \mu\text{g/kg}$).

Uuringu kestel oli üldine trombotsütaarse vastuse esinemissagedus (1 või enam korda trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$ ilma päästeravimita) 93,8% ($n = 61$) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades. Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastuse kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 30,0 kuud (13,0 kuud; 43,0 kuud) ja uuringus osalemise kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 34,0 kuud (24,0 kuud; 46,0 kuud). Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastusega kuude protsendi mediaan (Q1, Q3) oli 93,33% (67,57%; 100,00%) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades.

Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuu, oli üldine trombotsütaarse vastuse esinemissagedus 93,7% ($n = 59$) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades. Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastuse kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 30,0 kuud (13,0 kuud; 43,0 kuud) ja uuringus osalemise kestuse mediaan

(Q1, Q3) oli 35,0 kuud (23,0 kuud; 47,0 kuud). Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastusega kuude protsendi mediaan (Q1, Q3) oli 93,33% (67,57%; 100,00%) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades.

Kokku 31 uuritavat (47,7%) said uuringu ajal kaasuvat ITP ravi, sh 23 uuritavat (35,4%) manustasid päästeravimit ja 5 uuritavat (7,7%) kaasuvat ITP ravimit uuringuravi alguses. Kaasuva ITP ravi saavate uuritavate osakaal näitas uuringu jooksul vähenemistrendi: 30,8%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni < 20,0%-ni (13. kuni 240. nädalal) ja 0%-ni alates 240. nädalast kuni uuringu lõpuni.

Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuud, kasutasid uuringu ajal kaasuvat ITP ravi 29 uuritavat (46,0%), sh 21 uuritavat (33,3%) manustasid päästeravimit ja 5 uuritavat (7,9%) kaasuvat ITP ravimit uuringuravi alguses. Kaasuvat ITP ravi saavate uuritavate osakaal näitas uuringu jooksul vähenemistrendi: 31,7%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni < 20,0%-ni (13. kuni 240. nädalal) ja 0%-ni alates 240. nädalast kuni uuringu lõpuni.

Päästeravimit kasutanud uuritavate osakaal näitas uuringu jooksul vähenemistrendi: 24,6%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni < 13,0%-ni (13. kuni 216. nädalal) ja seejärel 0%-ni alates 216. nädalat kuni uuringu lõpuni. Samasugune langus päästeravimit kasutanud uuritavate osakaalus toimus alarühmas, kus ITP kestis > 12 kuud: 25,4%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni ≤ 13,1%-ni (13. kuni 216. nädalal) ja seejärel 0%-ni alates 216. nädalast kuni uuringu lõpuni.

Uuring S8 (20101221) oli pikaajaline mitmekeskuseline ühe ravirühmaga avatud 3 faasi uuring, mis viidi läbi 203 lapsel, kellel oli ITP diagnoos olnud vähemalt 6 kuud ja kes olid saanud varem vähemalt ühte ITP-ravi (välja arvatud romiplostim) või kellele teised ravimid ei sobinud. Romiplostim manustati iga nädal subkutaanse süstina, alustades annusega 1 µg/kg, mida suurendati iga nädala järel kuni maksimaalse annuseni 10 µg/kg, et jõuda trombotsüütide arvu sihtväärtuseni vahemikus $50 \times 10^9/l$ kuni $200 \times 10^9/l$. Patsientide vanuse mediaan oli 10 aastat (vahemik 1...17 aastat) ja ravi kestuse mediaan oli 155,9 (vahemik 8,0 kuni 163,0) nädalat.

Trombotsütaarse ravivastusega (trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$) aja keskmine (SD) ja mediaan protsentides esimesel 6 kuul pärast romiplostimravi alustamist ilma 4 viimase nädala jooksul päästeravimit kasutamata olid vastavalt 50,57% (37,01) ja 50,0%. Päästeravimeid said kokku 60 (29,6%) uuritavat. Päästeravimid (st kortikosteroideid, trombotsüütide ülekanded, IVIG, asatiopriin, anti-D immuunglobuliin ja danasool) olid lubatud.

Uuringus S8 hinnati romiplostimravi saavatel ITP-ga lastel ka retikuliini ja kollageeni moodustumist ning kõrvalekaldeid luuüdis. Retikuliini- ja kollageenisalduse hindamiseks kasutati kohandatud Bauermeisteri skaalat, luuüdi kõrvalekallete määramiseks tsütogeneetilist analüüsi ja *in situ* fluorestsentshübridimist (FISH). Sõltuvalt kohordist, kuhu patsient uuringusse kaasamisel määrati, hinnati tema luuüdi retikuliini- ja kollageenisalduse muutust, võrreldes ravieelsega uuringu alguses, kas 1 aasta (1. kohort) või 2 aasta (2. kohort) möödumisel. Kahte kohorti kuuluvast, kokku 79 patsiendist oli 1. kohordis 27 patsiendil 30-st (90%) ja 2. kohordis 36 patsiendil 49-st (73,5%) olemas hinnatav uuringuaegne luuüdi biopsia. Retikuliinkudude moodustumise suurenemisest teatati 1. kohordis 18,5%-l (5 patsiendil 27-st) ja 2. kohordis 47,2%-l patsientidest (17 patsiendil 36-st). Mitte ühelgi patsiendil kummaski kohordis ei tekkinud kollageenifibroosi ega ITP haiguspildile mitteiseloomulikke luuüdi kõrvalekalte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Romiplostim farmakokineetika hõlmab ümberpaiknemist sihtmärgi vahendusel, mida vahendavad eeldatavasti TPO retseptorid trombotsüütidel ja teistel trombopoeetilise rea rakkudel, nt megakarüotsüütidel.

Imendumine

Pärast 3...15 µg/kg romiplostim subkutaanset manustamist täheldati romiplostim maksimaalset taset seerumis ITP-ga patsientidel 7...50 tunni pärast (mediaan 14 tundi). Kontsentratsioon seerumis

varieerus patsienditi ja ei olnud korrelatsioonis manustatava annusega. Romiplostiimi tase seerumis oli pöördvõrdeline trombotsüütide hulgaga.

Jaotumine

Romiplostiimi jaotusruumala tervetel inimestel vähenes mittelineaarselt 122; 78,8 kuni 48,2 ml/kg pärast romiplostiimi veenisest manustamist annuses vastavalt 0,3; 1,0 ja 10 µg/kg. Jaotusruumala mittelineaarne vähenemine on kooskõlas romiplostiimi seondumisega sihtmärkidega (megakarüotsüüdid ja trombotsüüdid), mis võivad küllastuda kõrgemate annuste kasutamisel.

Eritumine

Romiplostiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg ITP-ga patsientidel on vahemikus 1...34 päeva (mediaan 3,5 päeva).

Romiplostiimi eliminatsioon seerumist on osalt sõltuv TPO retseptorist trombotsüütidel. Selletõttu on konkreetse annusega seotud kontsentratsioon seerumis suure trombotsüütide arvuga patsientidel madal ja vastupidi. Teises ITP kliinilises uuringus ei täheldatud ravimi seerumkontsentratsioonide kumulatsiooni pärast romiplostiimi igapäevast manustamist (3 µg/kg) 6 nädalat.

Patsientide erirühmad

Romiplostiimi farmakokineetikat ei ole uuritud neeru- ja maksakahjustusega patsientidel. Vanus, kehakaal ja sugu ei mõjuta romiplostiimi farmakokineetikat ilmselt kliiniliselt olulisel määral.

Lapsed

Romiplostiimi farmakokineetilised andmed on kogutud kahest uuringust 21 ITP-ga lapselt. Uuringus S6 (20060195) oli romiplostiimi kontsentratsioon teada 17 uuritaval, kes manustasid annuseid vahemikus 1...10 µg/kg. Uuringus S7 (20090340) oli romiplostiimi kontsentratsioon teada 4 uuritaval (2 neist annusega 7 µg/kg ja 2 annusega 9 µg/kg). ITP-ga lastel oli romiplostiimi kontsentratsioon seerumis samas vahemikus ITP-ga täiskasvanutega, kes manustasid sarnases annusevahemikus romiplostiimi. Sarnaselt ITP-ga täiskasvanutele on lastel romiplostiimi farmakokineetika väga varieeruv ja ei ole usaldusväärne ega ennustatav. Andmed on siiski ebapiisavad selleks, et teha tähendusrikas kokkuvõtte annuse ja vanuse mõju kohta romiplostiimi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Romiplostiimi korduvmanustamise toksikoloogilised uuringud tehti rottidega 4 nädala ja ahvidega kuni 6 kuu jooksul. Nendes uuringutes täheldatud toime oli üldiselt seotud romiplostiimi trombopoeetilise aktiivsusega ega sõltunud uuringu kestusest. Ka süstekoha reaktsioonid olid seotud romiplostiimi manustamisega. Rottide luuüdis täheldati müelofibroosi kõigi testitud annuste korral. Pärast 4-nädalast ravist taastumise perioodi müelofibroosi katseloomadel ei leitud, mis viitab muutuste pöörduvusele.

1-kuulistes toksilisuse uuringutes rottide ja ahvidega täheldati erütrotsüütide arvu, hematokriti ja hemoglobiini vähest langust. Ilmnes ka leukotsüütide tootmist stimuleeriv toime, sest neutrofiilide, lümfotsüütide, monotsüütide ja eosinofiilide arv perifeerses veres tõusis pisut. Pikema kestusega loomkatses ahvidega puudus toime erütrotsüütide ja leukotsüütide reale, kui romiplostiimi manustati 6 kuud ning romiplostiimi manustamist vähendati kolmelt korralt nädalas ühele korrale. Lisaks ei mõjutanud romiplostiim 3. faasi uuringutes erütrotsüütide ja leukotsüütide rida, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Neutraliseerivate antikehade moodustumise tõttu vähenesid romiplostiimi farmakodünaamilised toimed rottidel sageli pikaajalisel manustamisel. Toksikokineetilised uuringud näitasid koostoime puudumist antikehadega mõõdetud kontsentratsioonides. Kuigi loomkatsetes uuriti ravimi suuri annuseid, ei ole võimalik ohutuse piire inimesel usaldusväärselt hinnata, kuna labori loomaliikide ja

inimese tundlikkus romiplostiimi farmakodünaamilisele toimele ja neutraliseerivate antikehade toimele on erinev.

Kartsinogeensus

Romiplostiimi võimalikku kartsinogeenset toimet ei ole hinnatud, mistõttu kartsinogeensuse risk inimesel ei ole teada.

Reproduktsoonitoksilisus

Kõigis arengu uuringutes moodustused neutraliseerivad antikehad, mis võivad pärssida romiplostiimi toimet. Embrüofetaalse arengu uuringutes hiirte ja rottidega leiti emaslooma kehamassi langus ainult hiirtel. Hiirtel täheldati sagedamat loote implantatsioonijärgset surma. Sünnieelse ja -järgse arengu uuringus rottidega leiti tiinuse kestuse pikenemine ja veidi suurem perinataalne poegade suremus. On teada, et rottidel läbib romiplostiim platsentaarbarjääri ning võib üle kanduda emalt arenevale lootele ja stimuleerida loote trombotsüütide produktsiooni. Romiplostiimil ei ole täheldatud mõju rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Sahharoos
L-histidiin
Soolhape (pH korrigeerimiseks)
Polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast lahustamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C ja temperatuuril 2 °C...8 °C 24 tundi valguse eest kaitstult ja originaalviaalis.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse kõlblikkusaja ja tingimuste eest, mis ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 25 °C või 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) valguse eest kaitstult.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kui lahjendatud toodet hoida ühekordselt kasutatavas süstlis või 4 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) originaalviaalis.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega ületa tavaliselt 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kasutatavas süstlis või 4 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) originaalviaalis valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Võib külmkapist välja võtta kuni 30 ööpäevaks, kui hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuseline viaal (I tüüpi läbipaistev klaas) korgiga (klorobutüülkumm), kattega (alumiinium) ja rebitava kaanega (polüpropüleen). 125 µg viaali kaas on beež, 250 µg viaali kaas on punane ja 500 µg viaali kaas on sinine.

Karbis on 1 või 4 viaali romiplostimiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahustamine

Nplate on steriilne, kuid ilma säilitusaineteta ravimpreparaat ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Nplate'i tuleb lahustada aseptika reegleid järgides.

Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber

Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber tuleb lahustada 0,44 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 0,25 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 125 µg romiplostim manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber tuleb lahustada 0,72 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 0,5 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 µg romiplostim manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber tuleb lahustada 1,2 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 1 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 µg romiplostim manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).

Viaalide sisu:

Nplate'i ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal	Kogu viaali romiplostim sisaldus		Steriilse süstevee mahuline kogus		Manustatav ravim ja selle mahuline kogus	Lõppkontsentratsioon
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg 0,25 ml-s	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml-s	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml-s	500 µg/ml

Ravimi lahustamiseks tohib kasutada ainult steriilset süstevett. Ravimi lahustamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi lahuseid ega bakteriostaatilist süstevett.

Süstevesi tuleb süstida viaali. Viaali sisu võib lahustamise ajal õrnalt keerutada ja üles-alla pöörata. Viaali ei tohi tugevalt raputada ega loksutada. Tavaliselt võtab Nplate'i lahustamine aega kuni 2 minutit. Enne manustamist peab lahust visuaalselt kontrollima sademe esinemise ja värvuse muutuste suhtes. Valmislahus peab olema selge ja värvitu ning seda ei tohi manustada, kui täheldatakse sadet ja/või värvuse muutust.

Lahustatud ravimi säilitustingimusi vt lõik 6.3.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendamine (on vajalik, kui arvutatud individuaalne patsiendi annus on väiksem kui 23 µg)

Rimoplostiimi esialgne lahustamine määratud koguse steriilse süsteveega annab kõigi viaali suuruste korral tulemuseks kontsentratsiooni 500 µg/ml. Kui arvutatud individuaalne patsiendi annus on väiksem kui 23 µg (vt lõik 4.2), on täpse mahu tagamiseks vajalik täiendav lahjendamine **säilitusainevaba steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega** kuni kontsentratsioonini 125 µg/ml (vt tabel allpool).

Lahjendamise juhised:

Nplate'i ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal	Lisage see kogus säilitusainevaba steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust lahustatud viaali	Kontsentratsioon pärast lahjendamist
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Lahjendamiseks tohib kasutada ainult säilitusainevaba steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Lahjendamiseks ei tohi kasutada dekstroosi (5%) vees või steriilset süstevett. Ühtegi teist lahjendit ei ole testitud.

Säilitamistingimused pärast lahustatud toote lahjendamist: vt lõik 6.3.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. veebruar 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab 250 µg romiplostiimi (*romiplostimum*). Pärast lahustamist sisaldab 0,5 ml lahust 250 µg romiplostiimi (500 µg/ml). Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 µg romiplostiimi manustamise.

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab 500 µg romiplostiimi (*romiplostimum*). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 500 µg romiplostiimi (500 µg/ml). Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 µg romiplostiimi manustamise.

Romiplostiimi toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga *Escherichia coli*'s (*E.coli*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

Pulber on valge.

Lahusti on selge värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nplate on näidustatud esmase immuuntrombotsütopeenia (ITP) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immuunglobuliinid; vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma hematoloogiliste haiguste ravis pädeva arsti järelevalve all.

Annustamine

Nplate'i manustatakse üks kord nädalas subkutaanse süstena.

Algannus

Romiplostiimi algannus on 1 µg/kg tegeliku kehakaalu kohta.

Annuse arvutamine

Algannus või järgnevad annused üks kord nädalas:	Kaal* (kg) x annus µg/kg = individuaalne patsiendi annus (µg)
Manustatav maht:	$\text{Annus } \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = \text{süstitav hulk ml}$
Näide:	75 kg patsiendil alustatakse romiplostimiga manustamist 1 µg/kg. Patsiendi individuaalne annus = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg} = 75 \mu\text{g}$ Vastav kogus Nplate lahust süstimiseks = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$

*Romiplostimiga annuse arvutamiseks peab alati kasutama tegelikku kehakaalu ravi alguses. Hilisemad annuse kohandamised põhinevad ainult trombotsüütide arvu muutusel ja need teostatakse 1 µg/kg kaupa (vt tabel allpool).

Annuse kohandamine

Annus tuleb arvutada isiku tegeliku kehakaalu alusel ravi alguses. Romiplostimiga iganädalane annus peab suurenema 1 µg/kg kaupa, kuni patsiendi trombotsüütide arvuks saavutatakse $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombotsüütide arvu peab kontrollima iga nädal, kuni on saavutatud stabiilne trombotsüütide arv ($\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 4 nädala jooksul, annust kohandamata). Seejärel kontrollitakse trombotsüütide arvu korra kuus. Maksimaalset annust 10 µg/kg üks kord nädalas ei tohi ületada.

Kohandage annust järgmiselt:

Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	Tegevus
< 50	Suurendage annust üks kord nädalas 1 µg/kg võrra
> 150 kaks nädalat järjest	Vähendage annust üks kord nädalas 1 µg/kg võrra
> 250	Ärge manustage, jätkake trombotsüütide arvu kontrolli üks kord nädalas Kui trombotsüütide arv on langenud $< 150 \times 10^9/l$, jätkake iganädalast manustamist 1 µg/kg võrra vähendatud annusega

Individuaalselt varieeruva trombotsüütide ravivastuse tõttu võib annuse vähendamisel või ravi katkestamisel trombotsüütide arv mõnedel patsientidel järsult langeda allapoole $50 \times 10^9/l$. Sellistel juhtudel võib kliinilise põhjendatuse korral vastavalt arsti hinnangule kaaluda kõrgemaid trombotsüütide arvu piirväärtusi annuse vähendamiseks ($200 \times 10^9/l$) ja ravi katkestamiseks ($400 \times 10^9/l$).

Trombotsüütide ravivastuse puudumisel või selle säilitamise ebaõnnestumise korral romiplostimiga soovitatud annusvahemikus peab otsima seda põhjustavaid asjaolusid (vt lõik 4.4, ravivastuse puudumine romiplostimiga).

Ravi katkestamine

Ravi romiplostimiga tuleb katkestada, kui pärast neljanädalast ravi maksimaalse romiplostimiga annusega 10 µg/kg nädalas ei tõuse trombotsüütide arv piisavale tasemele, et hoida ära kliiniliselt ohtlikku verejooksu.

Patsiente tuleb perioodiliselt kliiniliselt hinnata ja ravi jätkamise otsustab raviarst individuaalsel alusel. Eemaldamata põrnaga patsientidel peab hindama splenektomia näidustatust. Pärast ravi katkestamist on trombotsütopeenia taasteke tõenäoline (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Üldiseid ohutuse ja efektiivsuse erinevusi < 65 - ja ≥ 65 -aastastel patsientidel ei ole täheldatud (vt lõik 5.1). Ehkki nende andmete alusel ei ole eakatel patsientidel vaja annust kohandada, on soovitatav olla ettevaatlik, arvestades siiani kliinilistes uuringutes osalenud eakate patsientide väikest arvu.

Lapsed

Romiplostim 250/500 µg süstelahuse pulbri ja lahusti, mida kasutatakse ka iseseisvaks manustamiseks sobival täiskasvanud patsientidel, efektiivsus ja ohutus patsientidel vanuses kuni 18 aastat ei ole kindlaks tehtud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed ei tohi ravimit iseseisvalt manustada. Andmed puuduvad.

Sellele populatsioonile võivad manustamiseks paremini sobida teised ravimvormid/tugevused.

Maksakahjustusega patsiendid

Romiplostimiga ei tohi ravida mõõduka kuni tõsise maksakahjustusega (Child-Pugh'i skoor ≥ 7) patsiente, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab portaalveenitromboosi tuvastatud riski patsientidel, kellel on trombotsütopeenia seoses maksapuudulikkusega, mida ravitakse trombopoetiini (TPO) agonistidega (vt lõik 4.4).

Kui romiplostim kasutamine on vajalik, peab hoolikalt jälgima trombotsüütide arvu, et minimeerida trombemboolsete tüsistuste riski.

Neerukahjustusega patsiendid

Nendes populatsioonides ei ole kliinilisi uuringuid tehtud. Nplate'i peab nendes populatsioonides kasutama ettevaatlikult.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Pärast pulbri lahustamist manustatakse Nplate'i süstelahust subkutaanselt. Süstitava lahuse maht võib olla väga väike. Nplate'i ettevalmistamisel peab olema ettevaatlik annuse arvutamisel ja lahustamisel õige süstevee kogusega. Peab olema eriti ettevaatlik, et subkutaanseks manustamiseks tõmmataks viaalist süstlasse õige kogus Nplate'i; selleks peab kasutama 0,01 ml gradueeringuvahemikuga süstalt.

Patsiendid, kelle trombotsüütide arv on stabiilselt $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 4 nädalat ilma annust kohandamata, võivad raviarsti otsusel manustada Nplate'i lahust iseseisvalt. Nplate'i iseseisvaks manustamiseks kõlbulikud patsiendid peavad saama manustamiskoolituse.

Pärast esimest 4 nädalat iseseisvat manustamist tuleb patsienti jälle kontrollida Nplate'i lahustamise ja manustamise ajal. Ainult need patsiendid, kes tõendavad oma võimekust ravimit lahustada ja iseseisvalt manustada, võivad seda jätkata.

Ravimpreparaadi lahustamise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või *E. coli* valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Trombotsütopeenia taasteke ja veritsus pärast ravi katkestamist

Pärast ravi katkestamist romiplostimiga on trombotsütopeenia taasteke tõenäoline. Kui ravi romiplostimiga katkestatakse antikoagulantide või antiagregantide foonil, suureneb verejooksu risk. Pärast ravi katkestamist romiplostimiga on vaja tähelepanelikult jälgida trombotsüütide arvu vähenemist patsientidel ja veritsusi meditsiiniliselt vältida. On soovitatav, et koos romiplostimiga katkestamisega taasalustatakse ITP ravi kooskõlas käibivate ravijuhistega. Täiendavate ravimeetmete hulka kuuluvad ravi lõpetamine antikoagulantide ja/või antiagregantidega, hüübimisvastase toime kummutamine või trombotsüütide ülekanne.

Retikuliini hulga suurenemine luuüdis

Retikuliini hulga suurenemine luuüdis on usutavasti TPO retseptorite stimulatsiooni tulemus, mis viib megakarüotsüütide arvu tõusule luuüdis, mis seejärel võib vabastada tsütokiine. Retikuliini hulga tõus võib viidata morfoloogilistele muutustele perifeersetes vererakkudes ja on sedastatav luuüdi biopsial. Seetõttu on soovitatav uurida rakkude morfoloogilisi anomaaliaid perifeerse vere äigepreparaadis ja täisvere analüüsis enne ravi ja ravi ajal romiplostimiga. Informatsiooni romiplostimiga kliinilistes uuringutes ilmnenu retikuliinihulga suurenemise kohta vt lõik 4.8.

Kui täheldatakse efektiivsuse langust ja patsiendi perifeerse vere äigepreparaat on ebanormaalne, tuleb romiplostimiga manustamine lõpetada, teha arstlik läbivaatus ja kaaluda luuüdi biopsiat koos sobiva värvimisega retikuliini sedastamiseks. Võimalusel peab võrdlema varasema luuüdi biopsiaga. Kui efektiivsus püsib ja patsiendil leitakse ebanormaalne perifeerse vere äigepreparaat, peab arst lähtuma asjakohasest kliinilisest hinnangust, sh kaaluma luuüdi biopsia vajadust ning taashindama romiplostimiga riski/kasu suhet ja alternatiivseid ITP ravi võimalusi.

Trombootilised/trombemboolsed tüsistused

Romiplostimiga kasutamisel ITP-ga patsientidel on täheldatud trombootilisi/trombemboolseid juhte, sealhulgas süvaveenitromboosi, kopsuembooliat ja müokardiinfarkti. Need tüsistused on tekkinud olenemata trombotsüütide arvust (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes täheldatud trombootiliste/trombemboolsete juhtude sagedus oli romiplostimiga 6,0% ja platseeboga 3,6%. Peab olema ettevaatlik, manustades romiplostimiga patsientidele, kellel on teadaolevad trombemboolia ohutegurid, sealhulgas pärilikud ohutegurid (nt Leiden'i V faktor) või omandatud (nt ATIII puudulikkus, antifosfolipiidsündroom), kõrge vanus, kes on pikaajalisel voodirežiimil, pahaloomuliste kasvajatega, saavad rasestumisvastast või hormoonasendusravi ning kirurgia/trauma, rasvumuse ja suitsetamise korral. Soovitatav on jälgida patsiente trombootiliste/trombemboolsete nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida neid viivitamatult vastavalt asutusesisestele juhistele ja tavapärasele ravipraktikale.

Romiplostimiga ravitud kroonilise maksahaigusega patsientidel on teatatud trombembooliajuhtudest, sh portaalveenitromboosist, ehkki põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Nende populatsioonide ravimisel romiplostimiga peab olema ettevaatlik. Peab järgima annuse kohandamise juhiseid (vt lõik 4.2).

Ravivead

Nplate'iga ravitavatel patsientidel on teatatud ravivigadest, sealhulgas üle- ja alaannustamisest; annuse arvutamise ja kohandamise juhiseid peab järgima (vt lõik 4.2).

Üleannustamise tulemuseks võib olla trombotsüütide arvu ülemäärane tõus koos trombootiliste ja trombemboolsete tüsistustega. Trombotsüütide arvu ülemäärase tõusu korral katkestage ravi Nplate'iga ja jälgige trombotsüütide arvu. Taasalustage ravi Nplate'iga vastavalt annustamis- ja manustamissoovitustele. Alaannustamise tulemuseks võib olla ootuspärasest madalam trombotsüütide arv ja veritsusohu. Nplate'iga ravitavatel patsientidel peab monitoorima trombotsüütide arvu (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.9).

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

Positiivne riski/kasu suhe on kindlaks tehtud ainult ITP-ga seotud trombotsütoopenia ravis romiplostimiga (vt lõik 4.1) ja romiplostim ei tohi kasutada muude kliiniliste seisunditega seotud trombotsütoopenia korral.

ITP diagnoos täiskasvanud ja eakatel patsientidel peab olema kinnitatud teiste, trombotsütoopeniat põhjustavate kliiniliste seisundite välistamisega; eriti tuleb välistada MDS diagnoos. Luuüdi aspiratsioonibiopsia peab tavapäraselt olema tehtud haiguse ja ravi vältel neil, kellel on süsteemsed sümptomid või ebataavalised nähud, nt blastsete rakkude arvu suurenemine perifeerses veres.

Kliinilistes uuringutes täheldati MDS-iga patsientide ravimisel romiplostimiga blastsete rakkude arvu transitoorse tõusu juhte ja MDS-i progresseerumist ägedaks müeloidseks leukeemiaks. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus peatati MDS-iga uuritavate ravi romiplostimiga enneaegselt haiguse AML-iks progresseerumiste arvulise ülekaalu ja tsirkuleerivate blastsete rakkude arvu suurenemise tõttu üle 10%-l romiplostimiga ravitud patsientidel. MDS-i AML-iks progresseerumise täheldatud juhtude hulgas oli haiguse AML-iks progresseerumise tõenäosus suurem patsientidel, kelle haigus lähteseisundis vastas RAEB-1 klassifikatsioonile, võrreldes madalama riskiga MDS-iga patsientidega.

Romiplostim ei tohi kasutada MDS-ist põhjustatud trombotsütoopenia või mistahes ITP-st erineval põhjusel tekkinud trombotsütoopenia raviks, välja arvatud kliinilistes uuringutes.

Ravivastuse kadumine romiplostimile

Trombotsüütide ravivastuse kadumisel või selle säilitamise ebaõnnestumise korral romiplostimiga soovitatud annusvahemikus peab otsima seda põhjustavaid asjaolusid, sh immunogeensust (vt lõik 4.8) ja luuüdi retikuliinisalduse tõusu (vt eespool).

Romiplostim toime punavere- ja valgevererakkudele

Mittekliinilistes toksikoloogiauuringutes (rotid ja ahvid) on täheldatud kõikumisi punavererakkude arvus (langus) ja valgevererakkude arvus (tõus) nagu ka ITP-ga patsientidel. Kaasuvad aneemia ja leukotsütoos (4 nädala jooksul) võivad patsientidel tekkida sõltumata sellest, kas põrn on eemaldatud, kuid neid on täheldatud sagedamini eemaldatud põrnaga patsientidel. Romiplostimiga ravitavatel patsientidel peab kaaluma nende näitajate jälgimist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Romiplostim võimalikud koostoimed samaaegselt manustatavate ravimitega, tulenevalt seondumisest vereplasma valkudega, ei ole teada.

Kliinilistes uuringutes koos romiplostimiga ITP raviks kasutatud ravimite hulka kuulusid kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin, intravenoosne immuunglobuliin (IVIG) ja anti-D immuunglobuliin. Romiplostim kasutamisel koos teiste ITP ravimitega peab jälgima trombotsüütide arvu, säilitamaks trombotsüütide arvu soovitatud piirides (vt lõik 4.2).

Samaaegsel ravil romiplostimiga võib kortikosteroidide, danasooli ja asatiopriini kasutamist vähendada või need hoopis ära jätta (vt lõik 5.1). Kui teiste ITP ravimite kasutamist vähendatakse või

jäetakse need ära, peab jälgima trombotsüütide arvu, vältimaks selle langust allapoole soovitud vahemikku (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Romiplostiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud, et romiplostiim läbib platsentat ja suurendab trombotsüütide arvu lootel. Loomkatsetes ilmnis ka implantatsioonijärgne tiinuse katkemine ning järglasisendite suremus sünnijärgselt (vt lõik 5.3).

Romiplostiimi ei soovitata raseduse ajal ning rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas romiplostiim ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ohtu vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmise või ravi romiplostiimiga, arvestades imetamise kasu imikule ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Andmeid mõjust fertiilsusele ei ole.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nplate'il on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kliinilistes uuringutes kogesid mõned patsiendid kergeid või mõõdukaid mööduvaid pööratushooge.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

4 kontrollitud ja 5 kontrollimata kliinilises uuringus osalenud kõikide romiplostiimi saanud täiskasvanud, ITP-ga patsientide analüüsi põhjal oli romiplostiimiga ravitud uuritavatel kõikide kõrvaltoimete üldine esinemissagedus 91,5% (248/271). Uuritavate keskmine kokkupuude romiplostiimiga oli 50 nädalat.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal Nplate'iga, on muuhulgas trombotsütopeenia taasteke ja veritsemine pärast ravi lõpetamist, retikuliini sisalduse suurenemine luuüdis, trombootilised ja trombemboolsed tüsistused, ravivead ja olemasoleva MDS progresseerumine AML-iks. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid ülitundlikkusreaktsioonid (sh lööbe, urtikaaria ja angioödeemi juhud) ja peavalu.

Kõrvaltoimete tabel

Esinemissagedus on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas MedDRA organsüsteemi klassis ja sagedusgrupis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon Riniit***	Gastroenteriit Farüingiit*** Konjunktiviit*** Kõrvapõletik*** Sinusiit***/**** Bronhiit*****	Gripp Paikne infektsioon Nasofarüingiit
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Hulgimüeloom Müelofibroos
Vere ja lümfisüsteemi häired		Luuüdi häire* Trombotsütopeenia* Aneemia	Aplastiline aneemia Luuüdi puudulikkus Leukotsütoos Splenomegalia Trombotsüteemia Trombotsüütide arvu tõus Ebanormaalne trombotsüütide arv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus**	Angioödeem	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Alkoholitalumatus Anoreksia Isu vähenemine Dehüdratsioon Podagra
Psühhiaatrilised häired		Insomnia	Depressioon Ebanormaalsed unenäod
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus Migreen Paresteesia	Kloonus Düsgeusia Hüpesteesia Hüpogeusia Perifeerne neuropaatia <i>Sinus transversus</i> 'e tromboos
Silma kahjustused			Konjunktivi verevalumid Akommodatsioonihäire Pimedus Silma kahjustus Silmade sügelus Suurenenud pisaravoolus Papilliödeem Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo
Südame häired		Palpitatsioon	Müokardiinfarkt Kiirenenud südame löögisagedus
Vaskulaarsed häired		Õhetus Süvaveenitromboos	Hüpotensioon Perifeersete veresoonte emboolia Perifeerne isheemia Flebiit Pindmine tromboflebiit Tromboos Erütromelalgia

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüngeaalne valu***	Kopsuarteri trombemboolia*	Köha Rinorröa Neelukuivus Düspnoe Ninalimaskesta turse Valulik hingamine
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu***	Iiveldus Diarröa Kõhuvalu Kõhukinnisus Düspepsia	Oksendamine Pärakuverejooks Halb hingeõhk Düsfaagia Gastroösofageaalne refluks Hematokeesia Suuverejooks Ebamugavustunne kõhus Stomatiit Hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired			Portaalveenitromboos Transaminaaside tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus Ekhümoos Lööve	Alopeetsia Fotosensitiivsusreaktsioon Akne Kontaktdermatiit Nahakuivus Ekseem Erüteem Eksfoliatiivne lööve Ebanormaalne juuksekasv Pruriigo Purpur Papuloosne lööve Sügelev lööve Nahasõlmed Ebanormaalne nahalõhn Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia Müalgia Lihaskrambid Valu jäsemetes Seljavalu Luuvalu	Lihasjäikus Lihasnõrkus Õlavalu Lihastõmbused
Neerude ja kuseteede häired			Valk uriinis
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tupeverejooks
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Perifeerne ödeem Gripisarnane haigus Valu Asteenia Püreksia Külmavärinad Süstekoha reaktsioon Perifeerne turse***	Süstekoha verevalum Valu rindkeres Ärrituvus Haiglane enesetunne Näoturse Kuumatunne Närvilisus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Uuringud			Vererõhu tõus Laktaatdehüdrogenaasi tõus veres Kehatemperatuuri tõus Kehakaalu langus Kehakaalu tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Põrutus	

* Vt lõik 4.4.

** Ülitundlikkusreaktsioonid hõlmavad lööbe, urtikaaria ja angioödeemi juhte.

*** Täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati laste uuringutes.

**** Täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kellel ITP oli kestnud kuni 12 kuud.

Täiskasvanud, kellel ITP on kestnud kuni 12 kuud

Romiplostiimi ohutusprofiil oli sarnane kõigil täiskasvanud patsientidel ega sõltunud ITP kestusest. Täpsemalt hõlmas ITP kestusega ≤ 12 kuud ($n = 311$) kompleksanalüüs 277 täiskasvanud patsienti, kellel ITP oli kestnud ≤ 12 kuud ja kes said vähemalt ühe annuse romiplostiimi, 9 ITP-uuringust (vt ka lõik 5.1). Selles kompleksanalüüsis ilmnemised romiplostiimravi saanud kuni 12 kuud kestnud ITP-ga patsientidel järgmised kõrvaltoimed (esinemissagedus vähemalt 5% ja vähemalt 5% sagedamini Nplate'i kasutamisel võrreldes platseebo või tavaraviga), mida aga ei täheldatud täiskasvanud patsientidel, kelle ITP kestus oli > 12 kuud: bronhiit, sinusiit (teatati sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)).

Lapsed

Laste uuringutes raviti romiplostiimiga 282-t ITP-ga last kahes kontrolliga ja kolmes kontrollrühmata kliinilises uuringus. Ravimiga kokkupuute kestuse mediaan oli 65,4 nädalat. Üldine ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanutel nähtuga.

Kõrvaltoimed lastel pärinevad kõigist laste ITP juhuslikustatud ohutusandmete kogumitest (2 kontrolliga kliinilist uuringut) ja laste ITP ohutusandmete kogumitest (2 kontrolliga ja 3 kontrollrühmata kliinilist uuringut), kus kõrvaltoime tekkesagedus uuritava kohta oli romiplostiimirühmas vähemalt 5% kõrgem kui platseeboga ning tekkesagedus uuritava kohta oli romiplostiimiga ravitud isikutel vähemalt 5%.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed vähemalt 1-aastastel ITP-ga lastel olid ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit, köha, orofarüngeaalne valu, ülakõhuvalu, diarröa, lööve, pürektsia, verevalumid (teatati väga sageli ($\geq 1/10$)) ning farüngiit, konjunktiviit, kõrvapõletik, gastroenteriit, sinusiit, purpur, urtikaaria ja perifeerne turse, (teatati sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)).

Orofarüngeaalne valu, ülakõhuvalu, riniit, farüngiit, konjunktiviit, kõrvapõletik, sinusiit ja perifeerne turse olid täiendavad kõrvaltoimed laste uuringutes, võrreldes täiskasvanutel täheldatutega.

Mõned täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimed ilmnemised lastel sagedamini, nt köha, diarröa, lööve, pürektsia ja verevalumid, millest teatati väga sageli ($\geq 1/10$), ning purpur ja urtikaaria, millest teatati sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lisaks arvati alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimed olevat seotud romiplostiimiga.

Verejooksud

Kogu ITP täiskasvanute kliinilise programmi raames täheldati pöördvõrdelist seost veritsusjuhtude ja trombotsüütide arvu vahel. Kõik kliiniliselt olulised (≥ 3 . raskusaste) veritsusjuhud esinesid siis, kui

trombotsüütide arv oli $< 30 \times 10^9/l$. Kõik ≥ 2 . raskusastme veritsusjuhud ilmnesid, kui trombotsüütide arv oli $< 50 \times 10^9/l$. Veritsusjuhtude üldine tekkesagedus Nplate'iga ravitud ja platseebot saanud patsientide vahel ei erinenud statistiliselt olulisel määral.

Kahes täiskasvanute platseebokontrolliga uuringus teatati 9 patsiendil veritsusjuhtudest, mida peeti tõsiseks (5 (6,0%) romiplostiimi rühmas, 4 (9,8%) platseeborühmas; šansside suhe OR (romiplostiim/platseebo) = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). 2. või kõrgema raskusastmega veritsusjuhtudest teatati 15%-l romiplostiimiga ravitud patsientidest ja 34%-l platseeboga ravitud patsientidest (šansside suhe OR (romiplostiim/platseebo) = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Laste 3. faasi uuringus oli verejooksu episoodide liitnäitaja keskmine arvväärtus (SD) romiplostiimi rühmas 1,9 (4,2) ja platseeborühmas 4,0 (6,9); vt lõik 5.1.

Trombotsütoos

4 kontrollitud ja 5 kontrollimata kliinilises uuringus osalenud kõikide romiplostiimi saanud täiskasvanud, ITP-ga patsientide analüüsi põhjal teatati 3 trombotsütoosi juhist, $n = 271$. Ühelgi neist 3 uuritavast ei kaasnenud trombotsüütide arvu tõusuga kliinilisi tüsistusi.

Trombotsütoos tekkis lastel aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), esinemissagedus uuritavatel oli 1 (0,4%). ≥ 3 . raskusastme ehk raske trombotsütoosi esinemissagedus oli 1 (0,4%).

Trombotsütoopenia pärast ravi lõpetamist

4 kontrollitud ja 5 kontrollimata kliinilises uuringus osalenud kõikide romiplostiimi saanud täiskasvanud, ITP-ga patsientide analüüsi põhjal teatati ravi lõpetamise järgselt 4 trombotsütoopenia juhist, $n = 271$ (vt lõik 4.4).

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus peatati MDS-iga uuritavate ravi romiplostiimiga enneaegselt haiguse AML-iks progresseerumiste arvulise ülekaalu ja tsirkuleerivate blastsete rakkude arvu mõõduva suurenemise tõttu romiplostiimiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanutega. MDS-i AML-iks progresseerumise täheldatud juhtude hulgas oli haiguse AML-iks progresseerumise tõenäosus suurem patsientidel, kelle haigus lähteseisundis vastas RAEB-1 klassifikatsioonile (vt lõik 4.4). Üldine elulemus oli platseeboga sarnane.

Retikuliini hulga suurenemine luuüdis

Kliinilistes uuringutes katkestati romiplostiimi manustamine 4 patsiendil 271-st retikuliini ladestumise tõttu luuüdis. Lisaks leiti 6 patsiendil retikuliini luuüdi biopsial (vt lõik 4.4).

Käimasolevas laste kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) suurenes luuüdi retikuliinisisaldus pärast 1-aastast romiplostiimravi (1. kohort) 5 uuritaval 27-st (18,5%) ja pärast 2-aastast romiplostiimravi (2. kohort) 17 uuritaval 36-st (47,2%), arvestades uuritavaid, kelle puhul oli olemas hinnatav uuringuaegne luuüdi biopsia. Ühelgi uuritaval ei esinenud siiski ei ravi alustades ega ravi ajal ITP haiguspildile mitteiseloomulikke luuüdi kõrvalekalte.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkudega, on immunogeensus võimalik. Kliinilistes uuringutes täiskasvanud, ITP-ga patsientidega uuriti romiplostiimi- ja TPO-vastaseid antikehi. Antikehi romiplostiimile leiti 5,7%-l (60/1046) uuritavatest ja TPO-le 3,2%-l (33/1046) uuritavatest; ainult 4 uuritaval oli tegemist neutraliseerivate antikehadega romiplostiimile, kuid need ei ristreageerinud endogeense TPO-ga. Uuringu viimasel ajahetkel oli neist 4 uuritavast 2-l neutraliseerivate antikehade leid negatiivne (ajutine positiivne) ning 2 uuritaval jäi leid positiivseks (püsivad antikehad). Raveelselt leiti antikehi romiplostiimile 3,3%-l (35/1046) ja TPO-le 3,0%-l (31/1046) juhtudest.

Laste uuringutes leiti romiplostimivastaseid antikehi mistahes ajahetkel 9,6%-l patsientidest (27/282). Neist 27 uuritavast 2-l olid mitteneutraliseerivad antikehad romiplostimile olemas juba ravieelselt. Lisaks tekkisid 2,8%-l (8/282) uuritavatest ravi ajal neutraliseerivad antikehad romiplostimile. Kokku oli 3,9%-l (11/282) uuritavatest antikehi TPO-le millal tahes romiplostimravi ajal. Neist 11 uuritavast 2-l olid mitteneutraliseerivad antikehad TPO-le olemas juba ravieelselt. Ühel uuritaval (0,35%) saadi uuringu ajal pärast ravi alustamist TPO-vastastele neutraliseerivatele antikehadele nõrgalt positiivne tulemus (romiplostimivastaste antikehade analüüsi tulemus oli püsivalt negatiivne), kuigi ravieelne tulemus oli negatiivne. Uuritaval tekkis ajutine antikehavastus TPO-vastastele neutraliseerivatele antikehadele, kuid uuringuperioodi viimasel ajahetkel tehtud analüüsi tulemus oli negatiivne.

Turuletulekujärgetesse registriuuringutesse kaasati 19 kinnitatud diagnoosiga last. Pärast ravi lõppu esines antikehi romiplostimile 16%-l (3/19) patsientidest, neist 5,3%-l (1/19) olid romiplostimini neutraliseerivad antikehad. TPO-vastaseid antikehi ei tuvastatud. Sellesse uuringusse kaasati kokku 184 täiskasvanud patsienti, kellest oli ravijärgselt antikehi romiplostimile 3,8%-l (7/184), neist 0,5%-l (1/184) romiplostimini neutraliseerivad antikehad. 2,2%-l (4/184) täiskasvanud patsientidest tekkisid mitteneutraliseerivad antikehad TPO-le.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rottidel ei ilmnenud mingeid kõrvaltoimeid pärast romiplostimini ühekordset manustamist annuses 1000 µg/kg ja ahvidel pärast korduvat manustamist annuses 500 µg/kg (maksimaalsest kliinilisest annusest – 10 µg/kg – vastavalt 100 või 50 korda suuremas annuses).

Üleannustamise korral võib trombotsüütide arv tõusta liigselt ning põhjustada trombootilisi/trombemboolseid tüsistusi. Trombotsüütide arvu ülemäärase tõusu korral katkestage ravi Nplate'iga ja jälgige trombotsüütide arvu. Taasalustage ravi Nplate'iga vastavalt annustamis- ja manustamisjuhiste (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained;
ATC-kood: B02BX04

Toimemehhanism

Romiplostim on Fc-peptiidi sünteesiv valk (peptiidkeha), mis edastab signaali ja aktiveerib TPO retseptorite (nimetatakse ka cMpl) kaudu rakusisesed transkriptsiooniteid, suurendades trombotsüütide produktsiooni. Peptiidkeha molekul sisaldab endas inimese immuunglobuliini IgG1 Fc domeeni, mille iga üksikahela komponent on kovalentselt seotud C-lõpposaga peptiidahelal, mis sisaldab 2 TPO retseptorit siduvat domeeni.

Romiplostimini aminohapete järjestus ei ole homoloogne endogeense TPO-ga. Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes ei ristreageerinud romiplostimivastased antikehad endogeense TPO-ga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Romiplostiimi ohutust ja efektiivsust on hinnatud kuni 3-aastase pideva ravi käigus. Kliinilistes uuringutes oli romiplostimravi tulemuseks annusest sõltuv trombotsüütide arvu suurenemine. Trombotsüütide maksimaalse arvuni jõudmiseks kuluv aeg on ligikaudu 10...14 päeva, sõltumata annusest. Pärast romiplostiimi ühekordset subkutaanset manustamist ITP-ga patsientidele annuses 1...10 µg/kg oli maksimaalne trombotsüütide arv 1,3...14,9 korda suurem kui enne manustamist 2...3-nädalase perioodi jooksul ning ravivastus oli patsienditi varieeruv. Enamuses ITP-ga patsientidest, kellele manustati romiplostiimi 6 nädala vältel iganädalase annusena 1 või 3 µg/kg, oli trombotsüütide arv vahemikus $50...450 \times 10^9/l$. ITP kliinilistes uuringutes romiplostiimi saanud 271 patsiendist 55 (20%) olid vähemalt 65-aastased ja 27 (10%) vähemalt 75-aastased. Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud üldist erinevust ohutuses ja efektiivsuses vanemate ja nooremate patsientide vahel.

Platseebokontrolliga olulise tähtsusega uuringute tulemused

Romiplostiimi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes platseebokontrolliga, topeltpimemeetodil teostatud uuringus ITP-ga täiskasvanud patsientidel, kellel enne uuringusse kaasamist oli lõpule viidud vähemalt üks ravi ning kes esindasid selliste ITP patsientide kogu spektrit.

Uuringus S1 (20030212) hinnati eemaldamata põrnaga patsiente, kes ei talunud eelnevat ravi või kelle ravivastus eelnevale ravile oli ebapiisav. Patsientidel oli diagnoositud ITP 2,1 (mediaan, vahemik 0,1...31,6) aastat enne uuringusse kaasamist. Patsiendid olid enne uuringut saanud 3 ITP ravi (mediaan, vahemik 1...7). Eelnevate ravide hulka kuulusid kortikosteroidid (90% kõigist patsientidest), immuunglobuliinid (76%), rituksimab (29%), tsütotoksilised ravimid (21%), danasool (11%) ja asatiopriin (5%). Patsientide trombotsüütide arvu mediaan uuringusse kaasamisel oli $19 \times 10^9/l$.

Uuringus S2 (20030105) hinnati patsiente, kellel oli tehtud splenektoomia ja trombotsütopeenia püsis. Patsientidel oli ITP diagnoositud 8 (mediaan, vahemik 0,6...44,8) aastat enne uuringusse kaasamist. Splenektoomiale lisaks olid patsiendid enne uuringusse kaasamist saanud 6 ITP ravi (mediaan, vahemik 3...10). Eelnevate ravide hulka kuulusid kortikosteroidid (98% kõigist patsientidest), immuunglobuliinid (97%), rituksimab (71%), danasool (37%), tsütotoksilised ravimid (68%) ja asatiopriin (24%). Patsientide trombotsüütide arvu mediaan uuringusse kaasamisel oli $14 \times 10^9/l$.

Mõlemad uuringud olid ülesehituselt sarnased. Patsiendid (≥ 18 -aastased) randomiseeriti suhtes 2:1 saama romiplostiimi algannust 1 µg/kg või platseebot. Patsiendid said 24 nädala jooksul ühe subkutaanse süsti nädalas. Annust kohandati trombotsüütide arvu säilitamiseks ($50...200 \times 10^9/l$). Mõlemas uuringus oli efektiivsus määratletud püsiva trombotsütaarse vastuse saavutanud patsientide osakaalu suurenemisena. Keskmise nädalase annuse mediaan splenektoomiaga patsientidel oli 3 µg/kg ja splenektoomiata patsientidel 2 µg/kg.

Mõlemas uuringus saavutati kestav trombotsütaarne ravivastus oluliselt suuremal osal romiplostiimi saanud patsientidest, võrreldes platseebot saanutega. Platseebokontrolliga uuringutes säilitas romiplostim 50%...70%-l patsientidest pärast esimest 4 nädalat trombotsüütide arvu tasemel $\geq 50 \times 10^9/l$ 6-kuulise raviperioodi jooksul. Platseeborühmas saavutas 6-kuulise ravi jooksul trombotsüütide arvu ravivastuse 0%...7% patsientidest. Järgnevalt on esitatud põhiliste efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte.

Platseebokontrolliga uuringute olulisemate efektiivsustulemuste kokkuvõte

	Uuring 1 splenektoomiata patsiendid		Uuring 2 splenektoomiaga patsiendid		Kombineeritud uuringud 1 & 2	
	Romiplostim (n = 41)	Platseebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Platseebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Platseebo (n = 42)
Püsiva trombo- tsütaarse vastusega patsientide arv (%)^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% usaldusvahemik)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-väärtus	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Üldise trombo- tsütaarse vastusega patsientide arv (%)^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% usaldusvahemik)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Trombo- tsütaarse vastuse keskmine kestus nädalates^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Päästvat ravi vajavate patsientide arv (%)^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% usaldusvahemik)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-väärtus	0,001		0,0175		< 0,0001	
Trombo- tsütaarse vastusega patsientide arv (%) stabiilse annuse korral^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% usaldusvahemik)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-väärtus	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Püsiv trombotsütaarne vastus oli määratletud iganädalase trombotsüütide arvuna $\geq 50 \times 10^9/l$ 6 või enamal korral 18. kuni 25. uuringunädalal päästvat ravi kasutamata.

^b Üldine trombotsütaarne vastus oli määratletud püsiva või mööduva trombotsütaarse vastuse saavutamisenä. Mööduva trombotsütaarse vastusena määratleti iganädalast trombotsüütide arvu $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 4 korral 2. kuni 25. uuringunädalal, kuid ilma püsiva trombotsütaarse vastuseta. Patsiendil võib iganädalast vastust mitte esineda 8 nädala jooksul pärast päästeravimite saamist.

^c Trombotsütaarse vastuse kestusena määratletakse nädalate arvu, kus trombotsüütide arv on $\geq 50 \times 10^9/l$ 2. kuni 25. uuringunädala jooksul. Patsiendil võib iganädalast vastust mitte esineda 8 nädala jooksul pärast päästeravimite saamist.

^d Päästev ravi oli määratletud kui mis tahes ravi, mida manustati trombotsüütide arvu tõstmiseks. Päästeravimeid vajanud patsiente ei arvestatud püsiva trombotsütaarse vastuse hulka. Uuringus lubatud päästeravimiteks olid IVIG, trombotsüütide ülekanded, anti-D immuunglobuliin ja kortikosteroidid.

^e Stabiilse annusena määratleti annust, mis jäi viimase 8 ravinädala jooksul piiridesse $\pm 1 \mu\text{g/kg}$.

Esmadiagnoositud püsiva ITP-ga täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuringute tulemused

Uuring S3 (20080435) oli ühe ravirühmaga avatud uuring täiskasvanud patsientidel, kellel oli esmavalikuravile ebapiisav ravivastus (trombotsüütide arv $\leq 30 \times 10^9/\text{l}$). Uuringusse kaasati 75 patsienti, kelle vanuse mediaan oli 39 (vahemik 19...85) aastat ja kellest 59% olid naissoost.

ITP diagnoosimise ja uuringusse kaasamise vahele jääva aja mediaan oli 2,2 (vahemik 0,1...6,6) kuud. 60%-l patsientidest ($n = 45$) oli ITP kestnud < 3 kuud ja 40%-l ($n = 30$) ≥ 3 kuud. Sõelumisel oli trombotsüütide arvu mediaan $20 \times 10^9/\text{l}$. Varem oli neil ITP-d ravitud kortikosteroidide, immuunglobuliinide ja anti-D immuunglobuliiniga. Patsientidel, kellel juba raviti ITP-d püsiva raviskeemi alusel, lubati seda ravi jätkata ka uuringu kestel. Päästeravimid (st kortikosteroidid, IVIG, trombotsüütide ülekanded, anti-D immuunglobuliin, dapsoon, danasool ja asatiopriin) olid lubatud.

Patsiendid said 12-kuulise raviperioodi jooksul ühe subkutaanse romiplostimisüsti nädalas, kusjuures annust kohandati individuaalselt, et trombotsüütide arv püsiks vahemikus $50 \times 10^9/\text{l}$ kuni $200 \times 10^9/\text{l}$. Iganädalane romiplostimiannu mediaan oli uuringu jooksul $3 \mu\text{g/kg}$ (25. kuni 75. protsentiil: 2...4 $\mu\text{g/kg}$).

Uuringusse 20080435 kaasatud 75 patsiendist 70 (93%) saavutasid 12-kuulise raviperioodi jooksul ravivastusena trombotsüütide arvu $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Keskmise trombotsütaarse ravivastusega kuude arv 12-kuulise raviperioodi jooksul oli 9,2 (95% CI: 8,3; 10,1) kuud; mediaan oli 11 (95% CI: 10; 11) kuud. Kaplani-Meieri meetodil saadud aja mediaan esimese trombotsüütide ravivastuseni oli 2,1 nädalat (95% CI: 1,1; 3,0). Ilma ravita remissioon, mis määratleti kui trombotsüütide arvu püsimine $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vähemalt 6 kuu jooksul ilma romiplostimiga ega ühtegi teist ITP-ravimit (ei kaasuvat ega päästeravimit) võtmata, säilis 24 (32%) patsiendil; mediaanaeg, mille jooksul saavutati kõigi trombotsüütide näitude püsimine tasemel $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vähemalt 6 kuu jooksul, oli 27 nädalat (vahemik 6...57).

Efektiivsuse kompleksanalüüs hõlmas 277 täiskasvanud patsienti, kellel ITP oli kestnud ≤ 12 kuud ja kes said vähemalt ühe annuse romiplostimiga, 9 ITP-uuringust (sealhulgas uuring S3). Neist 277-st romiplostimravi saanud patsiendist 140-l oli esmadiagnoositud ITP (ITP kestus < 3 kuud) ja 137-l püsiv ITP (ITP kestus ≥ 3 kuni ≤ 12 kuud). Patsiente, kes saavutasid püsiva trombotsütaarse ravivastuse, mis määratleti trombotsüütide arvuna $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vähemalt 6 nädalal 18. kuni 25. ravinädala jooksul, oli 50% (95% CI: 41,4%...58,6%) 140-st esmadiagnoositud ITP-ga patsiendist ja 55% (95% CI: 46,7%...64,0%) 137-st püsiva ITP-ga patsiendist. Trombotsütaarse ravivastusega $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ aja protsendi mediaan oli 100,0% (70,3%; 100,0%) esmadiagnoositud ITP-ga patsientidel ja 93,5% (72,2%; 100,0%) püsiva ITP-ga patsientidel. Esmadiagnoositud ITP-ga patsientidest vajas päästeravimit 47,4% ja püsiva ITP-ga patsientidest 44,9%.

Standardraviga võrdlevate uuringute tulemused eemaldamata põrnaga patsientidel

Uuring S4 (20060131) oli avatud, randomiseeritud 52-nädalane uuring, milles uuritavatele manustati romiplostim või standardravi. Patsientidel oli diagnoositud ITP ligikaudu 2 (mediaan, vahemik 0,01...44,2) aastat enne uuringusse kaasamist. ITP-ga uuritavatel oli põrn eemaldamata ja trombotsüütide arv oli $< 50 \times 10^9/\text{l}$. Romiplostimiga manustati 157 uuritavale subkutaanse süstina üks kord nädalas, alustades annusega $3 \mu\text{g/kg}$, mida edaspidi kohandati uuringu vältel vahemikus 1...10 $\mu\text{g/kg}$, et hoida trombotsüütide arv vahemikus $50...200 \times 10^9/\text{l}$; 77 uuritavat said standardravi vastavalt raviasutuse ravipraktikale või ravijuhistele.

Splenektomiat vajanud isikute osakaal oli 8,9% (14 uuritavat 157-st) romiplostim rühmas ja 36,4% (28 uuritavat 77-st) standardravi rühmas, mis teeb šansside suhteks (romiplostim vs standardravi) 0,17 (95% CI: 0,08; 0,35).

Ebaõnnestunud raviga isikute osakaal oli 11,5% (18 uuritavat 157-st) romiplostim rühmas ja 29,9% (23 uuritavat 77-st) standardravi rühmas, mis teeb šansside suhteks (romiplostim vs standardravi) 0,31 (95% CI: 0,15; 0,61).

Romiplostim rühma randomiseeritud 157 uuritavast kolmele ei manustatud romiplostim. 154 uuritaval, kellele manustati romiplostim, oli ravi mediaanne kestus 52,0 nädalat, vahemikus 2 kuni 53 nädalat. Kõige sagedamini manustatud nädalane annus oli vahemikus 3...5 µg/kg (vastavalt 25...75 protsentiil, mediaan 3 µg/kg).

Standardravi rühma randomiseeritud 77 uuritavast ei saanud 2 uuritavat standardravi. 75 uuritaval, kellele manustati vähemalt üks standardravi annus, oli standardravi mediaanne kestus 51 nädalat, vahemikus 0,4 kuni 52 nädalat.

Samaaegse lubatud ITP medikamentoosse ravi vähendamine

Mõlemas platseebokontrolliga topeltblindmeetodil teostatud uuringus lubati patsientidel, kes juba said ITP ravi (kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin) püsiva annustamisskeemi alusel, jätkata seda ravi kogu uuringu kestel. 21 splenektomia ja 18 splenektomia patsienti said alguses uuringu ajal lisatud ITP ravimeid (peamiselt kortikosteroidide). Kõigil (100%) splenektomia patsientidel, kes said romiplostim, oli võimalik vähendada annust vähemalt 25% või lõpetada samaaegne medikamentoosne ITP ravi raviperioodi lõpuks, võrreldes 17%-ga platseebot saanud patsientidest. 73%-l splenektomia patsientidest, kes said romiplostim, oli võimalik vähendada annust vähemalt 25% või lõpetada samaaegne medikamentoosne ITP ravi raviperioodi lõpuks, võrreldes 50%-ga platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.5).

Verejooksud

Kogu ITP kliinilise programmi raames täheldati pöördvõrdelist seost veritsusjuhtude ja trombotsüütide arvu vahel. Kõik kliiniliselt olulised (≥ 3 raskusaste) veritsusjuhud esinesid siis, kui trombotsüütide arv oli $< 30 \times 10^9/l$. Kõik ≥ 2 raskusastme veritsusjuhud ilmnesid, kui trombotsüütide arv oli $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostimiga ja platseeboga ravitud patsientidel ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi verejooksude üldises esinemissageduses.

Kahes täiskasvanute platseebokontrolliga uuringus teatati 9 patsiendil veritsusjuhtudest, mida peeti tõsiseks (5 (6,0%) romiplostim rühmas, 4 (9,8%) platseeborühmas; šansside suhe OR (romiplostim/platseebo) = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). 2. või kõrgema raskusastmega veritsusjuhtudest teatati 15%-l romiplostimiga ravitud patsientidest ja 34%-l platseeboga ravitud patsientidest (šansside suhe OR (romiplostim/platseebo) = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Nplate'iga läbi viidud uuringute tulemusi kuni üheaastaste laste kohta.

Romiplostim ohutust ja efektiivsust hinnati kahes topeltblindmeetodil platseebokontrolliga uuringus. Uuring S5 (20080279) oli 24-nädalane 3. faasi romiplostimravi uuring ja uuring S6 (20060195) oli 12-nädalane 1./2. faasi romiplostimravi uuring (kuni 16 nädalat ravivastusega patsientidele, kes kaasati 4-nädalasse farmakokineetika hindamise perioodi).

Mõlemasse uuringusse kaasati ITP-ga (mis määratleti mõlemas uuringus kui kahel korral mõõdetud trombotsüütide arvu keskmine $\leq 30 \times 10^9/l$ ja mitte kumbki näitaja $> 35 \times 10^9/l$) lapsed (vanuses ≥ 1 aasta kuni < 18 aastat), sõltumata sellest, kas neil oli põrn eemaldatud.

Uuring S5 juhuslikustati 62 uuritavat suhtes 2:1 saama ravi romiplostimiga ($n = 42$) või platseebot ($n = 20$) ja kihistati vanuse järgi ühte 3-st kohordist. Romiplostim algannus oli 1 µg/kg ja annuseid kohandati, et säilitada trombotsüütide arvu ($50...200 \times 10^9/l$). Kõige sagedamini kasutatud nädalane

annus oli 3...10 µg/kg ja maksimaalne lubatud annus uuringus oli 10 µg/kg. Patsiendid said 24 nädala jooksul ühe subkutaanse süsti nädalas. 62 uuritavast oli 48 puhul ITP kestus > 12 kuu (32 uuritavale manustati romiplostim ja 16 uuritavale platseebot).

Esmase tulemusnäitaja oli püsiva ravivastuse määr, mis määratleti trombotsüütide arvuna $\geq 50 \times 10^9/l$ vähemalt 6 nädalal 18-ndast kuni 25. ravinädalani. Ühtekokku saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem hulk patsiente romiplostimirühmas võrreldes platseeborühmaga ($p = 0,0018$). Kokku 22 uuritaval (52%) oli püsiv trombotsüütide ravivastus romiplostimirühmas, võrreldes 2 uuritavaga (10%) platseeborühmas: $\geq 1\text{--}...< 6\text{-aastased } 38\% \text{ versus } 25\%$; $\geq 6\text{--}...< 12\text{-aastased } 56\% \text{ versus } 11\%$; $\geq 12\text{--}...< 18\text{-aastased } 56\% \text{ versus } 0\%$.

Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuud, oli samuti püsiva ravivastuse esinemissagedus oluliselt suurem romiplostimirühmas võrreldes platseeborühmaga ($p = 0,0022$). Kokku 17 uuritaval (53,1%) oli püsiv trombotsütaarne ravivastus romiplostimirühmas, võrreldes 1 uuritavaga (6,3%) platseeborühmas: $\geq 1\text{--}...< 6\text{-aastased } 28,6\% \text{ versus } 25\%$; $\geq 6\text{--}...< 12\text{-aastased } 63,6\% \text{ versus } 0\%$; $\geq 12\text{--}...< 18\text{-aastased } 57,1\% \text{ versus } 0\%$.

Verejooksu episoodide liitnäitaja oli määratletud kliiniliselt olulise verejooksuna või päästeravimi kasutamiseks kliiniliselt olulise verejooksu ärahoidmiseks 2. kuni 25. ravinädalal. Kliiniliselt oluline verejooks määratleti vastavalt kõrvaltoimete terminoloogia üldiste kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versioonile 3.0 kui ≥ 2 astme verejooks. Keskmise (SD) verejooksu episoodide liitnäitaja oli 1,9 (4,2) romiplostimirühmas ja 4,0 (6,9) platseeborühmas, verejooksu episoodide mediaan (Q1, Q3) oli 0,0 (0, 2) romiplostimirühmas ja 0,5 (0; 4,5) platseeborühmas. Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuud, oli keskmine (SD) verejooksu episoodide liitnäitaja 2,1 (4,7) romiplostimirühmas ja 4,2 (7,5) platseeborühmas, verejooksu episoodide mediaan (Q1, Q3) oli 0,0 (0, 2) romiplostimirühmas ja 0,0 (0, 4) platseeborühmas. Päästeravimi kasutamise statistiline esinemissagedus ei olnud oluline, seetõttu ei tehtud verejooksu episoodide liitnäitajale statistilist analüüsi.

Uuringus S6 juhuslikustati 22 uuritavat suhtes 3:1 saama ravi romiplostimiga ($n = 17$) või platseebot ($n = 5$). Annuseid suurendati 2 µg/kg võrra iga 2 nädala järel ja trombotsüütide arvu sihtväärtus oli $\geq 50 \times 10^9/l$. Romiplostimravi tulemusena saavutati statistiliselt oluliselt suurem trombotsütaarse vastuse esinemissagedus võrreldes platseeboga ($p = 0,0008$). Neist 22 uuritavast oli 17 puhul ITP kestus > 12 kuu (14 uuritavale manustati romiplostim ja 3 uuritavale platseebot). Romiplostimravi tulemusena saavutati statistiliselt oluliselt suurem trombotsütaarse vastuse esinemissagedus võrreldes platseeboga ($p = 0,0147$).

Lapsi, kes olid eelnevalt läbinud romiplostimu uuringu (k.a uuringu S5), oli lubatud kaasata uuringusse S7 (20090340), avatud jätku-uuringusse, mis hindab romiplostimu pikaajalise manustamise ohutust ja efektiivsust trombotsütopeenilistel ITP-ga lastel.

Kokku kaasati sellesse uuringusse 66 last, sh 54 uuritavat (82%), kes olid läbinud uuringu S5. Neist 65 uuritavat (98,5%) said vähemalt 1 annuse romiplostimu. Ravi kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 135,0 nädalat (95,0 nädalat, 184,0 nädalat). Nädala keskmise annuse mediaan (Q1, Q3) oli 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Kõige sagedamini saadud annuse mediaan (Q1, Q3) uuritavatel oli 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Neist 66 uuritavast oli 63 puhul ITP kestus > 12 kuu. Kõik 63 uuritavat said vähemalt 1 annuse romiplostimu. Ravi kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 138,0 nädalat (91,1 nädalat, 186,0 nädalat). Nädala keskmise annuse mediaan (Q1, Q3) oli 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Kõige sagedamini saadud annuse mediaan (Q1, Q3) uuritavatel oli 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

Uuringu kestel oli üldine trombotsütaarse vastuse esinemissagedus (1 või enam korda trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$ ilma päästeravimita) 93,8% ($n = 61$) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades. Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastuse kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 30,0 kuud (13,0 kuud; 43,0 kuud) ja uuringu osalemise kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 34,0 kuud (24,0 kuud; 46,0 kuud). Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastusega kuude protsendi mediaan (Q1, Q3) oli 93,33% (67,57%; 100,00%) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades.

Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuu, oli üldine trombotsütaarse vastuse esinemissagedus 93,7% (n = 59) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades. Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastuse kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 30,0 kuud (13,0 kuud; 43,0 kuud) ja uuringus osalemise kestuse mediaan (Q1, Q3) oli 35,0 kuud (23,0 kuud; 47,0 kuud). Kõigi uuritavate trombotsütaarse vastusega kuude protsendi mediaan (Q1, Q3) oli 93,33% (67,57%; 100,00%) ja see oli sarnane kõigis vanuserühmades.

Kokku 31 uuritavat (47,7%) said uuringu ajal kaasuvat ITP ravi, sh 23 uuritavat (35,4%) manustasid päästeravimit ja 5 uuritavat (7,7%) kaasuvat ITP ravimit uuringuravi alguses. Kaasuvat ITP ravi saavate uuritavate osakaal näitas uuringu jooksul vähenemistrendi: 30,8%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni < 20,0%-ni (13. kuni 240. nädalal) ja seejärel 0%-ni alates 240. nädalast kuni uuringu lõpuni.

Uuritavate alarühmas, kellel ITP kestis > 12 kuud, kasutasid uuringu ajal kaasuvat ITP ravi 29 uuritavat (46,0%), sh 21 uuritavat (33,3%) manustasid päästeravimit ja 5 uuritavat (7,9%) kaasuvat ITP ravimit uuringuravi alguses. Kaasuvat ITP ravi saavate uuritavate osakaal näitas uuringu jooksul vähenemistrendi: 31,7%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni < 20,0%-ni (13. kuni 240. nädalal) ja seejärel 0%-ni alates 240. nädalast kuni uuringu lõpuni.

Päästeravimit kasutanud uuritavate osakaal näitas uuringu jooksul vähenemistrendi: 24,6%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni < 13,0%-ni (13. kuni 216. nädalal) ja seejärel 0%-ni alates 216. nädalast kuni uuringu lõpuni. Samasugune langus päästeravimit kasutanud uuritavate osakaalus toimus alarühmas, kus ITP kestis > 12 kuud: 25,4%-lt (1. kuni 12. nädalal) kuni ≤ 13,1%-ni (13. kuni 216. nädalal) ja seejärel 0%-ni alates 216. nädalast kuni uuringu lõpuni.

Uuring S8 (20101221) oli pikaajaline mitmekeskuseline ühe ravirühmaga avatud 3. faasi uuring, mis viidi läbi 203 lapsel, kellel oli ITP diagnoos olnud vähemalt 6 kuud ja kes olid saanud varem vähemalt ühte ITP-ravi (välja arvatud romiplostim) või kellele teised ravimid ei sobinud. Romiplostim manustati iga nädal subkutaanse süstina, alustades annusega 1 µg/kg, mida suurendati iga nädala järel kuni maksimaalse annuseni 10 µg/kg, et jõuda trombotsüütide arvu sihtväärtuseni vahemikus $50 \times 10^9/l$ kuni $200 \times 10^9/l$. Patsientide vanuse mediaan oli 10 aastat (vahemik 1...17 aastat) ja ravi kestuse mediaan oli 155,9 (vahemik 8,0 kuni 163,0) nädalat.

Trombotsütaarse ravivastusega (trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$) aja keskmine (SD) ja mediaan protsentides esimesel 6 kuul pärast romiplostimravi alustamist ilma 4 viimase nädala jooksul päästeravimit kasutamata olid vastavalt 50,57% (37,01) ja 50,0%. Päästeravimeid said kokku 60 (29,6%) uuritavat. Päästeravimid (st kortikosteroidid, trombotsüütide ülekanded, IVIG, asatiopriin, anti-D immuuglobuliin ja danasool) olid lubatud.

Uuringus S8 hinnati romiplostimravi saavatel ITP-ga lastel ka retikuliini ja kollageeni moodustumist ning kõrvalekaldeid luuüdis. Retikuliini- ja kollageenisalduse hindamiseks kasutati kohandatud Bauermeisteri skaalat, luuüdi kõrvalekallete määramiseks tsütogeneetilist analüüsi ja *in situ* fluorestsentshübriidimist (FISH). Sõltuvalt kohordist, kuhu patsient uuringusse kaasamisel määrati, hinnati tema luuüdi retikuliini- ja kollageenisalduse muutust, võrreldes ravieelsega uuringu alguses, kas 1 aasta (1. kohort) või 2 aasta (2. kohort) möödumisel. Kahte kohorti kuuluvast, kokku 79 patsiendist oli 1. kohordis 27 patsiendil 30-st (90%) ja 2. kohordis 36 patsiendil 49-st (73,5%) olemas hinnatav uuringuaegne luuüdi biopsia. Retikuliinkiudude moodustumise suurenemisest teatati 1. kohordis 18,5%-l (5 patsiendil 27-st) ja 2. kohordis 47,2%-l patsientidest (17 patsiendil 36-st). Mitte ühelgi patsiendil kummaski kohordis ei tekkinud kollageenifibroosi ega ITP haiguspildile mitteiseloomulikku luuüdi kõrvalekallet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Romiplostim farmakokineetika hõlmab ümberpaiknemist sihtmärgi vahendusel, mida vahendavad eeldatavasti TPO retseptorid trombotsüütidel ja teistel trombopoeetilise rea rakkudel, nt megakarüotsüütidel.

Imendumine

Pärast 3...15 µg/kg romiploštiimi subkutaanset manustamist täheldati romiploštiimi maksimaalset taset seerumis ITP-ga patsientidel 7...50 tunni pärast (mediaan 14 tundi). Kontsentratsioon seerumis varieerus patsienditi ja ei olnud korrelatsioonis manustatava annusega. Romiploštiimi tase seerumis oli pöördvõrdeline trombotsüütide hulgaga.

Jaotumine

Romiploštiimi jaotusruumala tervetel inimestel vähenes mittelineaarselt 122; 78,8 kuni 48,2 ml/kg pärast romiploštiimi veenisest manustamist annuses vastavalt 0,3; 1,0 ja 10 µg/kg. Jaotusruumala mittelineaarne vähenemine on kooskõlas romiploštiimi seondumisega sihtmärkidega (megakarüotsüüdid ja trombotsüüdid), mis võivad küllastuda kõrgemate annuste kasutamisel.

Eritumine

Romiploštiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg ITP-ga patsientidel on vahemikus 1...34 päeva (mediaan 3,5 päeva).

Romiploštiimi eliminatsioon seerumist on osalt sõltuv TPO retseptorist trombotsüütidel. Selletõttu on konkreetse annusega seotud kontsentratsioon seerumis suure trombotsüütide arvuga patsientidel madal ja vastupidi. Teises ITP kliinilises uuringus ei täheldatud ravimi seerumkontsentratsioonide kumulatsiooni pärast romiploštiimi iganädalast manustamist (3 µg/kg) 6 nädalat.

Patsientide erirühmad

Romiploštiimi farmakokineetikat ei ole uuritud neeru- ja maksakahjustusega patsientidel. Vanus, kehakaal ja sugu ei mõjuta romiploštiimi farmakokineetikat ilmselt kliiniliselt olulisel määral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Romiploštiimi korduvmanustamise toksikoloogilised uuringud tehti rottidega 4 nädala ja ahvidega kuni 6 kuu jooksul. Nendes uuringutes täheldatud toime oli üldiselt seotud romiploštiimi trombopoeetilise aktiivsusega ega sõltunud uuringu kestusest. Ka süstekoha reaktsioonid olid seotud romiploštiimi manustamisega. Rottide luuüdis täheldati müelofibroosi kõigi testitud annuste korral. Pärast 4-nädalast ravist taastumise perioodi müelofibroosi katseloomadel ei leitud, mis viitab muutuste pöörduvusele.

1-kuulistest toksilisuse uuringutes rottide ja ahvidega täheldati erütrotsüütide arvu, hematokriti ja hemoglobiini vähest langust. Ilmnes ka leukotsüütide tootmist stimuleeriv toime, sest neutrofiilide, lümfotsüütide, monotsüütide ja eosinofiilide arv perifeerses veres tõusis pisut. Pikema kestusega loomkatses ahvidega puudus toime erütrotsüütide ja leukotsüütide reale, kui romiploštiimi manustati 6 kuud ning romiploštiimi manustamist vähendati kolmelt korralt nädalas ühele korrale. Lisaks ei mõjutanud romiploštiim 3. faasi uuringutes erütrotsüütide ja leukotsüütide rida, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Neutraliseerivate antikehade moodustumise tõttu vähenesid romiploštiimi farmakodünaamilised toimed rottidel sageli pikaajalisel manustamisel. Toksikokineetilised uuringud näitasid koostoime puudumist antikehadega mõõdetud kontsentratsioonides. Kuigi loomkatsetes uuriti ravimi suuri annuseid, ei ole võimalik ohutuse piire inimesel usaldusväärselt hinnata, kuna labori loomaliikide ja inimese tundlikkus romiploštiimi farmakodünaamilisele toimele ja neutraliseerivate antikehade toimele on erinev.

Kartsinogeensus

Romiploštiimi võimalikku kartsinogeenset toimet ei ole hinnatud, mistõttu kartsinogeensususe risk inimesel ei ole teada.

Reproduktsioonitoksilisus

Kõigis arengu uuringutes moodustusid neutraliseerivad antikehad, mis võivad pärssida romiplostiimi toimet. Embrüo-fetaalse arengu uuringutes hiirte ja rottidega leiti emaslooma kehamassi langus ainult hiirtel. Hiirtel täheldati sagedamat loote implantatsioonijärgset surma. Sünnieelse ja -järgse arengu uuringus rottidega leiti tiinuse kestuse pikenemine ja veidi suurem perinataalne poegade suremus. On teada, et rottidel läbib romiplostiim platsentaarbarjääri ning võib üle kanduda emalt arenevale lootele ja stimuleerida loote trombotsüütide produktsiooni. Romiplostiimil ei ole täheldatud mõju rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Sahharoos
L-histidiin
Soolhape (pH korrigeerimiseks)
Polüsorbaat 20

Lahusti:
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast lahustamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C ja temperatuuril 2 °C...8 °C 24 tundi valguse eest kaitstult ja originaalviaalis.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui koheselt ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse kõlblikkusaja ja tingimuste eest, mis ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C või 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
Võib külmkapist välja võtta kuni 30 ööpäevaks, kui hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber:

5 ml üheannuseline viaal (I tüüpi läbipaistev klaas) korgiga (klorobutüülkumm), kattega (alumiinium) ja rebitava kaanega (polüpropüleen).

Lahusti:

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti: eeltäidetud süstal (I tüüpi läbipaistvast klaasist, broombutüülkummist kolviga), mis sisaldab 0,72 ml süstevett süstelahuse valmistamiseks.

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti: eeltäidetud süstal (I tüüpi läbipaistvast klaasist, broombutüülkummist kolviga), mis sisaldab 1,2 ml süstevett süstelahuse valmistamiseks.

Pakendi suurus:

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti:

Nplate'i väljastatakse üksikpakendina või hulgipakendina, mis sisaldab 4 üksikpakendit. Iga üksikpakend sisaldab:

1 viaal 250 mikrogrammi romiplostiimiga.

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 0,72 ml süstevett süstelahuse valmistamiseks.

1 kolvivars eeltäidetud süstla jaoks.

1 steriilne viaali adapter.

1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.

1 steriilne ohutusnõel.

4 alkoholilapikest.

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti:

Nplate'i väljastatakse üksikpakendina või hulgipakendina, mis sisaldab 4 üksikpakendit. Iga üksikpakend sisaldab:

1 viaal 500 mikrogrammi romiplostiimiga.

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 1,2 ml süstevett süstelahuse valmistamiseks.

1 kolvivars eeltäidetud süstla jaoks.

1 steriilne viaali adapter.

1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.

1 steriilne ohutusnõel.

4 alkoholilapikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nplate on steriilne, kuid ilma säilitusaineteta ravimpreparaat ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Nplate'i tuleb lahustada aseptika reegleid järgides.

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber tuleb lahustada 0,72 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 0,5 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 µg romiplostiimi manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).

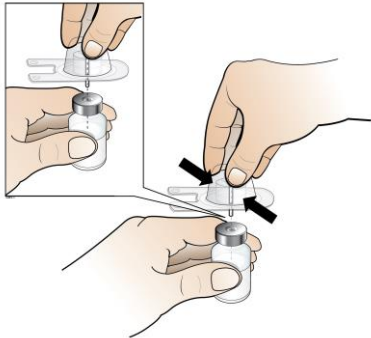
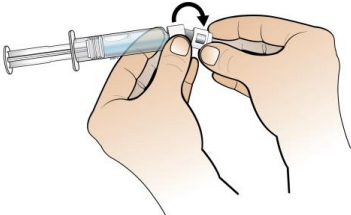
Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

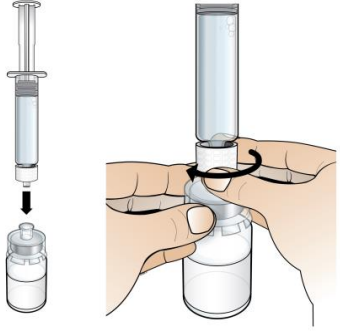
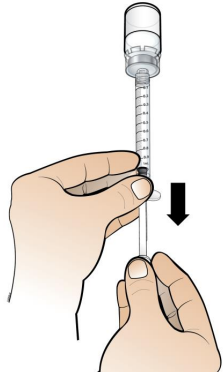
Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber tuleb lahustada 1,2 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 1 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 µg romiplostiimi manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).

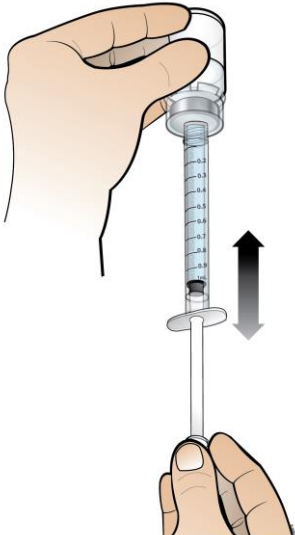
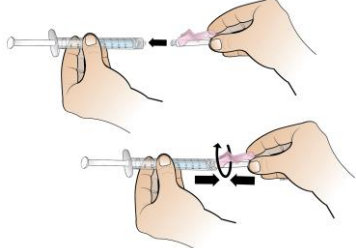
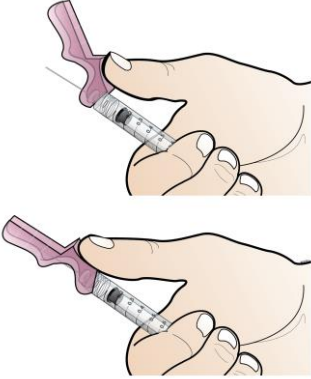
Viaalide sisu:

Nplate'i ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal	Kogu viaali romiplostim sisaldus		Steriilse süstevee mahuline kogus		Manustatav ravim ja selle mahuline kogus	Lõppkontsentratsioon
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml-s	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml-s	500 µg/ml

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse kõlblikkusaja ja tingimuste eest, mis ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 25 °C või 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) valguse eest kaitstult.

1.	Eemaldage plastikkate Nplate'i pulbri viaalilt ja puhastage kummikork kaasasoleva alkoholilapikesega.	
2.	Kinnitage viaali adapter Nplate'i viaali külge. Rebige ära viaali adapteri paberkate, hoides viaali adapterit pakendis . Hoides viaali alusel suruge viaali adapter viaali keskkoha kuni see on kindlalt paigas. Märkus: toote saastumise vältimiseks ärge puudutage viaali adapteri teravat otsa ega Luer-otsikut.	
3.	Eemaldage ja visake ära viaali adapteri pakend.	
4.	Kinnitage kolvivars süstevett sisaldava eeltäidetud süstla külge, keerates kolvivart kellaosuti liikumise suunas süstlakolvi külge, kuni te tunnete kerget vastupanu.	
5.	Hoides ühe käega süsteveega eeltäidetud süstalt, painutage teise käega valge plastikkatte otsa allapoole. See murrab valge plastikkatte kinnituse. Kui kinnitus on murtud, tõmmake kate ära, et eraldada hall kummikork läbipaistvast plastmassist süstlaotsa küljest.	

6. Hoides viaali alusel, kinnitage süsteveega eeltäidetud süstal viaali adapteri külge: hoidke ühe käega viaali adapteri välimisest servast ja keerake teise käega süstlaots kellaosuti liikumise suunas adapteri külge, kuni tunnete kerget vastupanu.	
7. Väga aeglaselt ja õrnalt väljutage kogu vesi pulbriga viaali. Vesi peab voolama aeglaselt pulbrile. Keerutage viaali ÕRNALT, kuni kogu pulber on lahustunud ja vedelik viaalis on läbipaistev ja värvitu. <u>Ärge raputage viaali.</u> Märkus: mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim pärast lahustamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, ei tohi süstalt viaali adapteri küljest eemaldada, säilitamaks mikrobioloogilist puhtust.	 Märkus: võib kuluda kuni 2 minutit, et pulber täielikult lahustuks.
Enne jätkamist: Kontrollige visuaalselt valmistatud süstelahust nähtavate osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Valmislahus peab olema selge ja värvitu ning seda ei tohi manustada, kui täheldatakse sadet ja/või värvuse muutust. Veenduge, et lahustumine on täielik, enne kui eemaldate süstla.	
8. Eemaldage tühi eeltäidetud süstal viaali adapteri küljest.	
9. Võtke 1 ml manustamissüstal pakendist välja. Kinnitage 1 ml manustamissüstal valmis süstelahusega viaali adapteri külge, keerates süstlaotsa adapteri külge, kuni tunnete kerget vastupanu.	
10. Pöörake omavahel ühendatud süstal ja viaal tagurpidi, nii et lahustatud ravimiga viaal on manustamissüstla kohal. Tõmmake kogu ravimilahus manustamissüstlasse. Veenduge, et kolb jääb süstlasse.	

11. Veenduge, et manustamissüstlas on õige kogus süstelahust patsiendi annuse jaoks, süstides ülemäärase lahuse tagasi viaali. Märkus: eemaldage süstlast kõik õhumullid, tagamaks, et süstlas on täpne kogus lahust.	
12. Keerake manustamissüstal viaali adapteri küljest lahti. Kinnitage ohutusnõel täidetud manustamissüstlale, keerates nõela kellaosuti liikumise suunas süstla Luer-otsiku külge.	
13. Valmistage ette uus süstekoht uue alkoholilapikesega. Tõmmake roosa ohutuskate tagasi süstla suunas ja nõelast eemale. Eemaldage läbipaistev nõelakaitse ettevalmistatud nõelalt, hoides süstalt ühes käes ja tõmmates teise käega kaitse ettevaatlikult otse ära.	
14. Manustage subkutaanse süstena vastavuses kohaliku ravijuhise ja aseptika hea tavaga.	
15. Pärast süsti aktiveerige roosa kaitsekate, surudes katet sama käega edasi kuni kuulete ja/või tunnete klikki/lukustumist.	
16. Visake süstal ja nõel kohe selt teravatele esemetele ettenähtud mahutisse.	

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõik 6.3.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. veebruar 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Ameerika Ühendriigid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama järgnevate koolitusmaterjalide üksikasjad rahvusliku Ravimiametiga ja selle programmi riiklikult juurutama.

Annuse kalkulaator

- Romiplostiimi väljakirjutavatele arstidele antakse annuse kalkulaator õige annuse arvutamise lihtsustamiseks ning õige lahustamise, lahjendamise (kui see on vajalik) ja manustamise juhend.

Iseseisva manustamise koolituspakk

- Arstid, kes on huvitatud iseseisva manustamise alustamisest teatud patsientidel, varustatakse iseseisva manustamise koolituspakiga nende patsientide jaoks. Iseseisva manustamise koolituspakk sisaldab materjale tervishoiutöötajale, kuidas valida ja koolitada patsiente romiplostiimi iseseisvaks manustamiseks, ja patsientidele, et aidata neid ravimi manustamiseks ettevalmistamisel ja õiges annuses romiplostiimi iseseisval manustamisel.
- Nplate iseseisev manustamine lastel ei ole lubatud, iseseisva manustamise koolituspakk on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutele, mitte lastele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 125 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,25 ml lahust 125 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

1 viaal.

4 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/009
EU/1/08/497/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nplate 125 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Nplate 125 µg süstelahuse pulber
romiplostimum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

125 µg

6. MUU

Amgen Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 250 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,5 ml lahust 250 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

1 viaal.

4 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/001
EU/1/08/497/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nplate 250 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Nplate 250 µg süstelahuse pulber
romiplostimum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 µg

6. MUU

Amgen Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 500 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 1 ml lahust 500 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

1 viaal.

4 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/002
EU/1/08/497/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nplate 500 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Nplate 500 µg süstelahuse pulber
romiplostimum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 µg

6. MUU

Amgen Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS, SISEPAKEND ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 250 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,5 ml lahust 250 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Pulber: mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Osa hulgipakendist, mitte müüa eraldi.
Üksikpakend sisaldab:
1 viaal süstelahuse pulbriga.
1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 0,72 ml lahustit.
1 kolvivors eeltäidetud süstla jaoks.
1 steriilne viaali adapter.
1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.
1 steriilne ohutusnõel.
4 alkoholilapikest.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/006 – 1 viaaliga pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nplate 250 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS, VÄLISPAKEND SINISES RAAMIS TEKSTIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 250 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,5 ml lahust 250 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Pulber: mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 pakend sisaldab:

Hulgipakend, mis sisaldab 4 üksikpakendit.

Iga üksikpakend sisaldab:

1 viaal süstelahuse pulbriga.

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 0,72 ml lahustit.

1 kolvivors eeltäidetud süstla jaoks.

1 steriilne viaali adapter.

1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.

1 steriilne ohutusnõel.

4 alkoholilapikest.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/005 – 1 viaaliga pakend

EU/1/08/497/006 – 4 viaaliga pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nplate 250 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEVEE ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Lahusti Nplate'i jaoks
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,72 ml

6. MUU

250 µg komplektile

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS, SISEPAKEND ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 500 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 1 ml lahust 500 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Pulber: mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Osa hulgipakendist, mitte müüa eraldi.
Üksikpakend sisaldab:
1 viaal süstelahuse pulbriga.
1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 1,2 ml lahustit.
1 kolvivors eeltäidetud süstla jaoks.
1 steriilne viaali adapter.
1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.
1 steriilne ohutusnõel.
4 alkoholilapikest.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/008 – 1 viaaliga pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nplate 500 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS, VÄLISPAKEND SINISES RAAMIS TEKSTIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti
romiplostimum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Viaal sisaldab 500 mikrogrammi romiplostiimi. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 1 ml lahust 500 mikrogrammi romiplostiimi (500 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Pulber: mannitool (E421), sahharoos, l-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 pakend sisaldab:

Hulgipakend, mis sisaldab 4 üksikpakendit.

Iga üksikpakend sisaldab:

1 viaal süstelahuse pulbriga.

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 1,2 ml lahustit.

1 kolvivors eeltäidetud süstla jaoks.

1 steriilne viaali adapter.

1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.

1 steriilne ohutusnõel.

4 alkoholilapikest.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 25 °C või külmkapis (2 °C...8 °C), kui hoida originaalviaalis ja valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/497/007 – 1 viaaliga pakend

EU/1/08/497/008 – 4 viaaliga pakend

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nplate 500 mikrogrammi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEVEE ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Lahusti Nplate'i jaoks
Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 ml

6. MUU

500 µg komplektile

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber

Romiplostim (*romiplostimum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nplate ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nplate'i kasutamist
3. Kuidas Nplate'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nplate'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nplate ja milleks seda kasutatakse

Nplate'i toimeaine on romiplostim; see on valk, mida kasutatakse vereliistakute (trombotsüütide) vähesuse ravimiseks primaarse immuuntrombotsütopeeniaga (nimetatakse ITP-ks) patsientidel. ITP on haigus, mille puhul immuunsüsteem hävitab organismi enda vereliistakuid. Vereliistakud on vererakud, mis moodustavad verehüübeid ja aitavad sulgeda haavu. Väga madal vereliistakute arv võib põhjustada verevalumite teket ja raskeid verejookse.

Nplate'i kasutatakse ITP raviks täiskasvanud patsientidel, kelle põrn on eemaldatud või mitte ja kelle eelnev ravi kortikosteroidide või immuunglobuliinidega on osutunud ebaefektiivseks. Nplate'i kasutatakse ka kroonilise ITP raviks vähemalt ühe aasta vanustel lastel, kelle põrn on eemaldatud või mitte ja kelle eelnev ravi kortikosteroidide või immuunglobuliinidega on osutunud ebaefektiivseks.

Nplate stimuleerib luuüdi (luude osa, mis toodab vererakke) tootma rohkem vereliistakuid. See peaks aitama ära hoida ITP-ga seotud verevalumeid ja verejookse.

2. Mida on vaja teada enne Nplate'i kasutamist

Nplate'i ei tohi kasutada

- kui olete romiplostim või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete allergiline teiste ravimite suhtes, mis on toodetud mikroorganism *Escherichia coli*'t (*E.coli*) kasutava DNA tehnoloogia abil.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- kui te lõpetate Nplate'i kasutamise, võib teie vereliistakute arv tõenäoliselt uuesti langeda (trombotsütopeenia). Kui te lõpetate Nplate'i kasutamise, tuleb jälgida teie vereliistakute arvu ning arst arutab teiega vajalikke ettevaatusabinõusid.

- Kui teil on oht soonesiseste verehüüvete tekkeks või soonesiseste verehüüvete teke on teie perekonnas sagedane. Verehüüvete tekke oht on samuti suurem, kui:
 - teil on probleeme maksaga,
 - te olete eakas (65-aastane või vanem),
 - te olete voodirežiimil,
 - te põete vähki,
 - te võtate rasestumisvastaseid ravimeid või saate hormoonasendusravi,
 - te olete hiljuti läbi teinud kirurgilise operatsiooni või trauma,
 - te olete rasvunud (ülekaaluline),
 - te olete suitsetaja.

Enne Nplate'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui teie vereliistakute arv on väga suur, võib see suurendada vere hüübimise riski. Teie arst kohandab Nplate'i annust, et vereliistakute arv ei tõuseks liiga kõrgeks.

Luuüdi muutused (retikuliini hulga tõus ja võimalik luuüdi fibroos)

Nplate'i pikaajaline kasutamine võib põhjustada muutusi teie luuüdis. Need muutused võivad viia ebanormaalse vererakkude arvuni või vererakkude vähenenud tekkeni teie kehas. Nende luuüdi muutuste kergekujulist vormi nimetatakse „retikuliini hulga tõusuks“ ja seda on täheldatud Nplate'i kliinilistes uuringutes. Ei ole teada, kas see võib progresseeruda tõsisemaks vormiks, mida nimetatakse „fibroosiks“. Luuüdi muutuste märgid võivad ilmneda kõrvalekalletena teie vereproovis. Teie arst otsustab, kas kõrvalekalded vereproovis tähendavad, et teil tuleb uurida luuüdi või teil tuleb lõpetada Nplate'i kasutamine.

Verevähi süvenemine

Teie arst võib otsustada võtta luuüdi proovi, kui osutub vajalikuks kinnitada, et teil on ITP ja mitte teine seisund nagu müelodüsplastiline sündroom (MDS). Kui teil on MDS ja te saate ravi Nplate'ga, võib teil blastsete rakkude arv suurened ja teie MDS süveneda ning muutuda ägedaks müeloidseks leukeemiaks, mis on verevähi vorm.

Ravivastuse kadumine romiplostimile

Kui teil kaob ravivastus või ei õnnestu säilitada trombotsüütide ravivastust ravile romiplostimiga, uurib teie raviarst selle põhjusi, sealhulgas seda, kas kiudude (retikuliini) hulk teie luuüdis on tõusnud või teil on moodustunud antikehad, mis neutraliseerivad romiplostim aktiivsust.

Lapsed ja noorukid

Nplate'i ei soovitata kasutada alla 1-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Nplate

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui te kasutate ka verehüübimist takistavaid ravimeid (antikoagulandid või antiagregandid), on verejooksu risk suurem. Arst arutab seda teiega.

Kui te võtate oma ITP raviks kortikosteroide, danasooli ja/või asatiopriini samaaegselt Nplate'iga, võidakse nende annust vähendada või manustamine peatada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Nplate'i kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui arst on nii määranud.

Ei ole teada, kas romiplostim eritub rinnapiima. Nplate'i ei ole soovitatav kasutada, kui te toidate last rinnaga. Otsuse, kas lõpetada rinnapiimaga toitmine või ravi romiplostimiga, peab tegema, arvestades imetamise kasu teie lapsele ja romiplostimiga kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist pidage nõu oma arstiga, sest mõned kõrvaltoimed (nt ajutised peapööritushood) võivad kahjustada võimet teha seda ohutult.

3. Kuidas Nplate'i kasutada

Täiskasvanud ja lapsed (1...17-aastased):

Nplate'i manustatakse teie arsti järelevalve all, kes hoolikalt kontrollib teile manustatavat Nplate'i annust.

Nplate'i manustatakse üks kord nädalas nahaaluse (subkutaanse) süstena.

Teie esialgne annus on 1 mikrogramm Nplate'i kehakaalu kilogrammi kohta üks kord nädalas. Arst ütleb teile, kui palju peab manustama. Selleks, et vereliistakute arvu säilitada, tuleb Nplate'i süstida üks kord nädalas. Teie arst määrab regulaarselt vereanalüüse, et hinnata, kuidas vereliistakute arv ravile reageerib, ning kohandab vajadusel annust.

Kui vereliistakute arv on jõudnud normväärtuseni, jätkab arst vereanalüüside regulaarset kontrolli. Arst võib annuseid edaspidigi korrigeerida, et vereliistakute arvu pikema aja jooksul normi piirides hoida.

Lapsed (1...17-aastased): lisaks annuse kohandamisele vereliistakute arvu alusel hindab teie arst annuse kohandamiseks regulaarselt teie kehakaalu.

Kui te kasutate Nplate'i rohkem, kui ette nähtud

Teie arst tagab, et teile manustatakse õige kogus Nplate'i. Kui teile manustatakse Nplate'i rohkem kui vaja, ei pruugi teil tekkida ühtki kehalist sümptomit, kuid vereliistakute arv võib tõusta väga kõrgele tasemele, mis suurendab vere hüübimise ohtu. Seepärast, kui arst kahtlustab, et teile on manustatud Nplate'i rohkem kui vaja, on soovitatav, et teil jälgitakse kõrvaltoimetele viitavate nähtude ja sümptomite teket ning vajadusel rakendatakse otsekohe asjakohast ravi.

Kui te kasutate Nplate'i vähem kui ette nähtud

Teie arst tagab, et teile manustatakse õige kogus Nplate'i. Kui teile manustatakse Nplate'i vähem kui vaja, ei pruugi teil tekkida ühtki kehalist sümptomit, kuid vereliistakute arv võib langeda madalale tasemele, mis suurendab verejooksu ohtu. Seepärast, kui arst kahtlustab, et teile on manustatud Nplate'i vähem kui vaja, on soovitatav, et teil jälgitakse kõrvaltoimetele viitavate nähtude ja sümptomite teket ning vajadusel rakendatakse otsekohe asjakohast ravi.

Kui te unustate Nplate'i kasutada

Kui teil on Nplate'i annus vahele jäänud, peab arst teiega nõu, millal tuleb manustada järgmine annus.

Kui te lõpetate Nplate'i kasutamise

Kui te lõpetate Nplate'i kasutamise, siis vereliistakute arv langeb tõenäoliselt uuesti (trombotsütoopenia). Teie arst otsustab, millal peate Nplate'i kasutamise lõpetama.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed ITP-ga täiskasvanutel

Väga sage: võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st

- peavalu;
- allergiline reaktsioon;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st

- luuüdi häire, sh luuüdi kiudude (retikuliin) hulga suurenemine;
- unehäired (insomnia);
- peapööritus;
- surin või tuimus kätes või jalgades (paresteesia);
- migreen;
- nahapunetus (õhetus);
- kopsuarteri tromb (kopsuemboolia);
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- seedehäire (düspepsia);
- kõhukinnisus;
- nahasügelus (pruritus);
- nahaalune verejooks (ekhümoos);
- verevalum (põrutus);
- lööve;
- liigesevalu (artralgia);
- lihasevalu või -nõrkus (müalgia);
- valu kätes ja jalgades;
- lihasekramp;
- seljavalu;
- luuvalu;
- väsimus (jõuetus);
- süstekoha reaktsioonid;
- käte ja jalgade turse (perifeerne ödeem);
- gripile sarnased sümptomid (gripitaoline haigus);
- valu;
- nõrkus (asteenia);
- palavik (püreksia);
- külmavärinad;
- põrutus;
- näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem);
- gastroenteriit;
- südamepekslemine;
- ninakõrvalurgete põletik (sinusiit);

- õhku kopsu juhtivate hingamisteede põletik (bronhiit);
- verehüüve veenides (süvaveenitromboos).

Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st (võib avalduda vere- või uriiniproovi laboratoorse uuringu tulemustes)

- vereliistakute vähesus veres (trombotsütopeenia) ja vereliistakute vähesus veres (trombotsütopeenia) pärast ravi lõpetamist Nplate'iga;
- normist kõrgem vereliistakute arv (trombotsütoos);
- aneemia.

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st

- luuüdi puudulikkus; luuüdi kahjustus, mis põhjustab armistumist (müelofibroos); põrna suurenemine (splenomegalia); verejooks tupest (vaginaalne hemorraagia); verejooks pärakust (rektaalhemorraagia); verejooks suust (suu hemorraagia); verejooks süstekohast (süstekoha hemorraagia);
- südameatakk (müokardiinfarkt); südame löögisageduse tõus;
- pearinglus või pööratustunne (vertiigo);
- probleemid silmadega, k.a verejooks silmas (konjunktivaalne hemorraagia); fookuseerimisraskus või hägune nägemine (akommodatsioonihäire, papilliödeem või silmakahjustus); pimedus; silmade sügelus (silma pruritus); suurenenud pisaravoolus (lakrimatsioon); nägemishäired;
- probleemid seedimisega, k.a oksendamine, halb hingeõhk, neelamisraskus (düsfaagia); seedehäire või kõrvetised (gastroösofageaalne refluks); veri väljaheites (hematokeesia); ebamugavustunne kõhus; haavandid või villid suus (stomatiit); hammaste värvuse muutus;
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus; alkoholitalumatus; isutus (anoreksia või söögiisu langus); veetustumine (dehüdratsioon);
- üldine halb enesetunne (haiglane olek); valu rindkeres; ärrituvus; näo turse (näo ödeem); kuumatunne; kehatemperatuuri tõus; närvilisus;
- gripp; paikne infektsioon; ninaõõnte ja neelu põletik (nasofarüngiit);
- nina ja neelu probleemid, k.a köha, eritis ninast (rinorröa); neelu kuivus; hingeldus või hingamisraskus (düsnoe); nina turse, hingamise valulikkus;
- valulikud ja tursunud liigesed tingituna kusiha (ainevahetuse jääkprodukt) ladestumisest (podagra);
- lihasjäikus; lihasnõrkus; õlavalu; lihastõmbused;
- probleemid närvisüsteemiga, k.a tahtele allumatud lihaste kokkutõmbed (kloonus); moonutatud maitsetundlikkus (düsgeusia); maitsetundlikkuse langus (hüpogeusia); tundlikkuse langus, eriti nahal (hüpesteesia); käte ja jalgade närvitalitluse häire (perifeerne neuropaatia); verehüüve teatud koljusiseses veresoones (*sinus transversus* 'e tromboos);
- depressioon, ebanormaalsed unenäod;
- juuste väljalangemine (alopeesia); valgustundlikkus (fotosensitiivsusreaktsioon); akne; allergiline reaktsioon nahal kokkupuutel allergeeniga (kontaktdermatiit); nahalööve ja villid (ekseem); nahakuivus; nahapunetus (erüteem); tõsine ketendav või kooruv lööve (eksfoliatiivne lööve); ebanormaalne juuksekasv; naha sügelus ja tihkestumine korduva sügamise tagajärjel (pruriigo); nahasisene verejooks või nahaalused verevalumid (purpur); kubliline nahalööve (papuloosne lööve); sügelev nahalööve (pruriitiline lööve); sügelev lööve kogu kehal (urtikaaria); nahasõlmed (noodulid); ebanormaalne nahalõhn;
- vereringehäired, k.a verehüüve maksaveenis (portaalveenitromboos); madal vererõhk (hüpotensioon); vererõhu tõus; veresoone sulgus (perifeerse veresoone embolism); verevoolu vähenemine kätes, pahklude piirkonnas ja labajalgades (perifeerne isheemia); veenide turse ja ummistus hüüvetega, mille tõttu võivad veenid muutuda katsumisel eriti hellaks (flebiit või pindmine tromboflebiit); soonesisesed verehüübed (tromboos);
- harvaesinev häire, mida iseloomustab käte ja jalgade põletav valu, punetus ja kuumus (erütromelalgia).

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st (võivad ilmned vere- või uriiniproovides)

- harvaesinev aneemia vorm, mille korral punaste ja valgete vereliblede ning vereliistakute arv on langenud (aplastiline aneemia);
- valgete vereliblede arvu tõus (leukotsütoos);
- trombotsüütide liigtootmine (trombotsüteemia); trombotsüütide arvu tõus; verejooksu tõkestavate vererakkude ebanormaalne arv (ebanormaalne trombotsüütide arv);
- mõnede laboratoorsete näitajate muutused (transaminaaside aktiivsuse tõus, laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres);
- või valgete vereliblede kasvaja (hulgimüeloom);
- valk uriinis.

Võimalikud kõrvaltoimed ITP-ga lastel**Väga sage: võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st**

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- valu suus ja neelus (orofarüingeaalne valu);
- sügelev, vesine või kinnine nina (riniit);
- köha;
- ülakõhu valu;
- kõhulahtisus;
- lööve;
- palavik (pürekia);
- verevalum (põrutus).

Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st

- gastroenteriit (mao- ja peensoole limaskesta põletik);
- neelamisel kurguvalu ja ebamugavustunne (farüngiit);
- silmapõletik (konjunktiviit);
- kõrvapõletik;
- ninakõrvalurgete põletik (sinusiit);
- jäsemete (käte või jalgade) turse;
- naha pealispinna alune veritsus või nahaalune verevalum (purpur);
- sügelev lööve (urtikaaria ehk nõgestõbi).

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st

- normist suurem vereliistakute arv (trombotsütoos).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nplate'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni” või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Seda ravimit võib külmkapist välja võtta kuni 30 ööpäevaks, kui hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nplate sisaldab

- Toimeaine on romiplostim.

Iga viaal Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulbriga sisaldab kokku 230 mikrogrammi romiplostim. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 125 mikrogrammi romiplostim manustamise. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,25 ml lahust 125 mikrogrammi romiplostim (500 mikrogrammi/ml).

Iga viaal Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulbriga sisaldab kokku 375 mikrogrammi romiplostim. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 mikrogrammi romiplostim manustamise. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,5 ml lahust 250 mikrogrammi romiplostim (500 mikrogrammi/ml).

Iga viaal Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulbriga sisaldab kokku 625 mikrogrammi romiplostim. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 mikrogrammi romiplostim manustamise. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 1 ml lahust 500 mikrogrammi romiplostim (500 mikrogrammi/ml).

- Abiained on mannitool (E421), sahharoos, L-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.

Kuidas Nplate välja näeb ja pakendi sisu

Nplate on valge süstelahuse pulber, pakendatud üheannuselisse klaasist viaali.

Karbis on 1 või 4 viaali kas 125 mikrogrammi (beež kate), 250 mikrogrammi (punane kate) või 500 mikrogrammi (sinine kate) romiplostimiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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, filiaal
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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:Lahustamine:

Nplate on steriilne, kuid ilma säilitusaineteta ravim ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Nplate'i tuleb lahustada aseptika reegleid järgides.

- **Nplate 125 mikrogrammi süstelahuse pulber** tuleb lahustada 0,44 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 0,25 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 125 µg romiplostiimi manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).
- või
- **Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber** tuleb lahustada 0,72 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 0,5 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 µg romiplostiimi manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).
- või
- **Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber** tuleb lahustada 1,2 ml steriilse süsteveega, mille tulemuseks on manustatav maht 1 ml. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 µg romiplostiimi manustamise (vt allpool viaalide sisu tabelit).

Viaalide sisu:

Nplate'i ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal	Kogu viaali romiplostim sisaldus		Steriilse süstevee mahuline kogus		Manustatav ravim ja selle mahuline kogus	Lõppkontsentratsioon
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg 0,25 ml-s	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml-s	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml-s	500 µg/ml

Ravimi lahustamiseks tohib kasutada ainult steriilset süstevett. Ravimi lahustamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi lahuseid ega bakteriostaatilist süstevett.

Süstevesi tuleb süstida viaali. Viaali sisu võib lahustamise ajal õrnalt keerutada ja üles-alla pöörata. **Viaali ei tohi tugevalt raputada ega loksutada.** Tavaliselt võtab Nplate'i lahustamine aega kuni 2 minutit. Enne manustamist peab lahust visuaalselt kontrollima sademe esinemise ja värvuse muutuste suhtes. Valmislahus peab olema selge ja värvitu ning seda ei tohi manustada, kui täheldatakse sadet ja/või värvuse muutust.

Mikrobioloogilise ohutuse seisukohalt tuleb ravim manustada kohe. Kui kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse kõlblikkusaaja ja tingimuste eest, mis tavaliselt ei ületa 24 tundi temperatuuril 25 °C või 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendamine (on vajalik, kui arvutatud individuaalne patsiendi annus on väiksem kui 23 µg)

Rimoplostim esialgne lahustamine määratud koguse steriilse süsteveega annab kõigi viaali suuruste korral tulemuseks kontsentratsiooni 500 µg/ml. Kui arvutatud individuaalne patsiendi annus on väiksem kui 23 µg (vt lõik 4.2), on täpse mahu tagamiseks vajalik täiendav lahjendamine **säilitusainevaba steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega** kuni kontsentratsioonini 125 µg/ml (vt tabel allpool).

Lahjendamise juhised:

Nplate'i ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal	Lisage see kogus säilitusainevaba steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust lahustatud viaali	Kontsentratsioon pärast lahjendamist
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Lahjendamiseks tohib kasutada ainult säilitusainevaba steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Lahjendamiseks ei tohi kasutada dekstroosi (5%) vees või steriilset süstevett. Ühtegi teist lahjendit ei ole testitud.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega ületa tavaliselt 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kasutatavas süstlis või 4 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) originaalviaalis valguse eest kaitstult.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulber ja lahusti

Romiplostim (*romiplostimum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nplate ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nplate'i kasutamist
3. Kuidas Nplate'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nplate'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhised Nplate'i ettevalmistamiseks ja süstimiseks

1. Mis ravim on Nplate ja milleks seda kasutatakse

Nplate'i toimeaine on romiplostim; see on valk, mida kasutatakse vereliistakute (trombotsüütide) vähesuse ravimiseks primaarse immuuntrombotsütopeeniaga (nimetatakse ITP-ks) patsientidel. ITP on haigus, mille puhul immuunsüsteem hävitab organismi enda vereliistakuid. Vereliistakud on vererakud, mis moodustavad verehüübeid ja aitavad sulgeda haavu. Väga madal vereliistakute arv võib põhjustada verevalumite teket ja raskeid verejookse.

Nplate'i kasutatakse ITP raviks täiskasvanud (18-aastastel ja vanematel) patsientidel, kelle põrn on eemaldatud või mitte ja kelle eelnev ravi kortikosteroidide või immuunglobuliinidega on osutunud ebaefektiivseks.

Nplate stimuleerib luuüdi (luude osa, mis toodab vererakke) tootma rohkem vereliistakuid. See peaks aitama ära hoida ITP-ga seotud verevalumeid ja verejookse.

2. Mida on vaja teada enne Nplate'i kasutamist

Nplate'i ei tohi kasutada

- kui olete romiplostim või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete allergiline teiste ravimite suhtes, mis on toodetud mikroorganism *Escherichia coli*'t (*E.coli*) kasutava DNA tehnoloogia abil.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- kui te lõpetate Nplate'i kasutamise, võib teie vereliistakute arv tõenäoliselt uuesti langeda (trombotsütopeenia). Kui te lõpetate Nplate'i kasutamise, tuleb jälgida teie vereliistakute arvu ning arst arutab teiega vajalikke ettevaatusabinõusid.

- Kui teil on oht soonesiseste verehüüvete tekkeks või soonesiseste verehüüvete teke on teie perekonnas sagedane. Verehüüvete tekke oht on samuti suurem, kui:
 - teil on probleeme maksaga,
 - te olete eakas (65-aastane või vanem),
 - te olete voodirežiimil,
 - te põete vähki,
 - te võtate rasestumisvastaseid ravimeid või saate hormoonasendusravi,
 - te olete hiljuti läbi teinud kirurgilise operatsiooni või trauma,
 - te olete rasvunud (ülekaaluline),
 - te olete suitsetaja.

Enne Nplate'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui teie vereliistakute arv on väga suur, võib see suurendada vere hüübimise riski. Teie arst kohandab Nplate'i annust, et vereliistakute arv ei tõuseks liiga kõrgeks.

Luuüdi muutused (retikuliini hulga tõus ja võimalik luuüdi fibroos)

Nplate'i pikaajaline kasutamine võib põhjustada muutusi teie luuüdis. Need muutused võivad viia ebanormaalse vererakkude arvuni või vererakkude vähenenud tekkeni teie kehas. Nende luuüdi muutuste kergekujulist vormi nimetatakse „retikuliini hulga tõusuks“ ja seda on täheldatud Nplate'i kliinilistes uuringutes. Ei ole teada, kas see võib progresseeruda tõsisemaks vormiks, mida nimetatakse „fibroosiks“. Luuüdi muutuste märgid võivad ilmned kõrvalekalletena teie vereproovis. Teie arst otsustab, kas kõrvalekalded vereproovis tähendavad, et teil tuleb uurida luuüdi või teil tuleb lõpetada Nplate'i kasutamine.

Verevähi süvenemine

Teie arst võib otsustada võtta luuüdi proovi, kui osutub vajalikuks kinnitada, et teil on ITP ja mitte teine seisund nagu müelodüsplastiline sündroom (MDS). Kui teil on MDS ja te saate ravi Nplate'ga, võib teil blastsete rakkude arv suurened ja teie MDS süveneda ning muutuda ägedaks müeloidseks leukeemiaks, mis on verevähi vorm.

Ravivastuse kadumine romiplostimile

Kui teil kaob ravivastus või ei õnnestu säilitada trombotsüütide ravivastust ravile romiplostimiga, uurib teie raviarst selle põhjusi, sealhulgas seda, kas kiudude (retikuliini) hulk teie luuüdis on tõusnud või teil on moodustunud antikehad, mis neutraliseerivad romiplostim aktiivsust.

Lapsed ja noorukid

Nplate'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Nplate

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui te kasutate ka verehüübimist takistavaid ravimeid (antikoagulandid või antiagregandid), on verejooksu risk suurem. Arst arutab seda teiega.

Kui te võtate oma ITP raviks kortikosteroide, danasooli ja/või asatiopriini samaaegselt Nplate'iga, võidakse nende annust vähendada või manustamine peatada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Nplate'i kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui arst on nii määranud.

Ei ole teada, kas romiplostim eritub rinnapiima. Nplate'i ei ole soovitatav kasutada, kui te toidate last rinnaga. Otsuse, kas lõpetada rinnapiimaga toitmine või ravi romiplostimiga, peab tegema, arvestades imetamise kasu teie lapsele ja romiplostimiga kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist pidage nõu oma arstiga, sest mõned kõrvaltoimed (nt ajutised peapööritushood) võivad kahjustada võimet teha seda ohutult.

3. Kuidas Nplate'i kasutada

Nplate'i manustatakse teie arsti järelevalve all, kes hoolikalt kontrollib teile manustatavat Nplate'i annust.

Nplate'i manustatakse üks kord nädalas nahaaluse (subkutaanse) süstena.

Teie esialgne annus on 1 mikrogramm Nplate'i kehakaalu kilogrammi kohta üks kord nädalas. Arst ütleb teile, kui palju peab manustama. Selleks, et vereliistakute arvu säilitada, tuleb Nplate'i süstida üks kord nädalas. Teie arst määrab regulaarselt vereanalüüse, et hinnata, kuidas vereliistakute arv ravile reageerib, ning kohandab vajadusel annust.

Kui vereliistakute arv on jõudnud normväärtuseni, jätkab arst vereanalüüside regulaarset kontrolli. Arst võib annuseid edaspidi korrigeerida, et vereliistakute arvu pikema aja jooksul normi piirides hoida.

Kasutage Nplate'i alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas Nplate'i kasutada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Juhised Nplate'i ettevalmistamiseks ja süstimiseks

Pärast asjakohast koolitust võib teie arst lubada teil Nplate'i ise endale süstida. Palun lugege käesoleva infolehe lõpus olevaid juhiseid Nplate'i süstimiseks, nagu oma arstiga arutasite. Kui teie arst on lubanud teil ise endale süstida, peate iga kuu laskma arstil kontrollida, kas Nplate'i toimib või peab kaaluma mõnda teist ravi.

Pärast esimest kuud Nplate'i iseseisvat manustamist peate demonstreerima, et olete endiselt suuteline Nplate'i õigesti ette valmistama ja süstima.

Kui te kasutate Nplate'i rohkem, kui ette nähtud

Teie arst tagab, et teile manustatakse õige kogus Nplate'i. Kui teile manustatakse Nplate'i rohkem kui vaja, ei pruugi teil tekkida ühtki kehalist sümptomit, kuid vereliistakute arv võib tõusta väga kõrgele tasemele, mis suurendab vere hüübimise ohtu. Seepärast, kui arst kahtlustab, et teile on manustatud Nplate'i rohkem kui vaja, on soovitatav, et teil jälgitakse kõrvaltoimetele viitavate nähtude ja sümptomite teket ning vajadusel rakendatakse otsekohe asjakohast ravi.

Kui teie arst on lubanud teil ennast ise süstida ja te manustate Nplate'i rohkem, kui ette nähtud, peate sellest arsti kohe teavitama.

Kui te kasutate Nplate'i vähem kui ette nähtud

Teie arst tagab, et teile manustatakse õige kogus Nplate'i. Kui teile manustatakse Nplate'i vähem kui vaja, ei pruugi teil tekkida ühtki kehalist sümptomit, kuid vereliistakute arv võib langeda madalale tasemele, mis suurendab verejooksu ohtu. Seepärast, kui arst kahtlustab, et teile on manustatud Nplate'i vähem kui vaja, on soovitatav, et teil jälgitakse kõrvaltoimetele viitavate nähtude ja sümptomite teket ning vajadusel rakendatakse otsekohe asjakohast ravi.

Kui teie arst on lubanud teil ise endale süstida ja te manustate Nplate'i vähem kui ette nähtud, peate sellest kohe arsti teavitama.

Kui te unustate Nplate'i kasutada

Kui teil on Nplate'i annus vahele jäänud, peab arst teiega nõu, millal tuleb manustada järgmine annus.

Kui teie arst on lubanud teil ise endale süstida ja te unustate endale süsti tegemata, peate sellest kohe arsti teavitama.

Kui te lõpetate Nplate'i kasutamise

Kui te lõpetate Nplate'i kasutamise, siis vereliistakute arv langeb tõenäoliselt uuesti (trombotsütopeenია). Teie arst otsustab, millal peate Nplate'i kasutamise lõpetama.

Nplate'i süstimine endale

Teie arst võib otsustada, et on kõige parem, kui te ise endale Nplate'i süstite. Teie arst, meditsiiniõde või apteeker näitavad teile, kuidas Nplate'i ise endale süstida. Ärge üritage ise endale süstida, kui teid ei ole koolitatud. On väga tähtis, et valmistate Nplate'i süstimiseks ette õigesti ja manustate õige annuse (vt käesoleva infolehe lõpust lõik 7, Juhised Nplate'i ettevalmistamiseks ja süstimiseks“).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage: võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st

- peavalu;
- allergiline reaktsioon;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st

- luuüdi häire, sh luuüdi kiudude (retikuliin) hulga suurenemine;
- unehäired (insomnia);
- peapööritus;
- surin või tuimus kätes või jalgades (paresteesia);
- migreen;
- nahapunetus (õhetus);
- kopsuarteri tromb (kopsuemboolia);
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- seedehäire (düspepsia);
- kõhukinnisus;
- nahaügelus (pruritus);
- nahaalune verejooks (ekhümoos);
- verevalum (põrutus);

- lööve;
- liigesevalu (artralgia);
- lihasevalu või -nõrkus (müalgia);
- valu kätes ja jalgades;
- lihasekramp;
- seljavalu;
- luuvalu;
- väsimus (jõuetus);
- süstekoha reaktsioonid;
- käte ja jalgade turse (perifeerne ödeem);
- gripile sarnased sümptomid (gripitaoline haigus);
- valu;
- nõrkus (asteenia);
- palavik (pürekсія);
- külmavärinad;
- põrutus;
- näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem);
- gastroenteriit;
- südamepekslemine;
- ninakõrvalurgete põletik (sinusiit);
- õhku kopsu juhtivate hingamisteede põletik (bronhiit);
- verehüüve veenides (süvaveenitromboos).

Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st (võib avalduda vere- või uriiniproovi laboratoorse uuringu tulemustes)

- vereliistakute vähesus veres (trombotsütopeenia) ja vereliistakute vähesus veres (trombotsütopeenia) pärast ravi lõpetamist Nplate'iga;
- normist kõrgem vereliistakute arv (trombotsütoos);
- aneemia.

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st

- luuüdi puudulikkus; luuüdi kahjustus, mis põhjustab armistumist (müelofibroos); põrna suurenemine (splenomegalia); verejooks tupest (vaginaalne hemorraagia); verejooks pärakust (rektaalhemorraagia); verejooks suust (suu hemorraagia); verejooks süstekohast (süstekoha hemorraagia);
- südameatakk (müokardiinfarkt); südame löögisageduse tõus;
- pearinglus või pööratustunne (vertiigo);
- probleemid silmadega, k.a verejooks silmas (konjunktivaalne hemorraagia); fookuseerimisraskus või hägune nägemine (akommodatsioonihäire, papilliödeem või silmakahjustus); pimedus; silmade sügelus (silma pruritus); suurenenud pisaravoolus (lakrimatsioon); nägemishäired;
- probleemid seedimisega, k.a oksendamine, halb hingeõhk, neelamisraskus (düsfaagia); seedehäire või kõrvetised (gastroösofageaalne refluks); veri väljaheites (hematokeesia); ebamugavustunne kõhus; haavandid või villid suus (stomatiit); hammaste värvuse muutus;
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus; alkoholitalumatus; isutus (anoreksia või söögiisu langus); veetustumine (dehüdratsioon);
- üldine halb enesetunne (haiglane olek); valu rindkeres; ärrituvus; näo turse (näo ödeem); kuumatunne; kehatemperatuuri tõus; närvilisus;
- gripp; paikne infektsioon; ninaõõnte ja neelu põletik (nasofarüngiit);
- nina ja neelu probleemid, k.a köha, eritis ninast (rinorröa); neelu kuivus; hingeldus või hingamisraskus (düsnoe); nina turse, hingamise valulikkus;
- valulikud ja tursunud liigesed tingituna kusiha (ainevahetuse jääkprodukt) ladestumisest (podagra);
- lihasjäikus; lihasnõrkus; õlavalu; lihastõmbused;

- probleemid närvisüsteemiga, k.a tahte allumatud lihaste kokkutõmbed (kloonus); moonutatud maitsetundlikkus (düsgeusia); maitsetundlikkuse langus (hüpogeusia); tundlikkuse langus, eriti nahal (hüpesteesia); käte ja jalgade närvitalitluse häire (perifeerne neuropaatia); verehüübe teatud koljusiseses veresoones (sinus transversus'e tromboos);
- depressioon, ebanormaalsed unenäod;
- juuste väljalangemine (alopeesia); valgustundlikkus (fotosensitiivsusreaktsioon); akne; allergiline reaktsioon nahal kokkupuutel allergeeniga (kontaktdermatiit); nahalööve ja villid (ekseem); nahakuivus; nahapunetus (erüteem); tõsine ketendav või kooruv lööve (eksfoliativne lööve); ebanormaalne juuksekasv; naha sügelus ja tihkestumine korduva sügamise tagajärjel (pruriigo); nahasisene verejooks või nahaalused verevalumid (purpur); kubliline nahalööve (papuloosne lööve); sügelev nahalööve (pruriitiline lööve); sügelev lööve kogu kehal (urtikaaria); nahasõlmed (noodulid); ebanormaalne nahalõhn;
- vereringehäired, k.a verehüübe maksaveenis (portaalveenitromboos); madal vererõhk (hüpotensioon); vererõhu tõus; veresoone sulgus (perifeerse veresoone embolism); verevoolu vähenemine kätes, pahklude piirkonnas ja labajalgades (perifeerne isheemia); veenide turse ja ummistus hüüvetega, mille tõttu võivad veenid muutuda katsumisel eriti hellaks (flebiit või pindmine tromboflebiit); soonesisesed verehüübed (tromboos);
- harvaesinev häire, mida iseloomustab käte ja jalgade põletav valu, punetus ja kuumus (erütromelalgia).

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st (võivad ilmneda vere- või uriiniproovides)

- harvaesinev aneemia vorm, mille korral punaste ja valgete vereliblede ning vereliistakute arv on langenud (aplastiline aneemia);
- valgete vereliblede arvu tõus (leukotsütoos);
- trombotsüütide liigtootmine (trombotsüteemia); trombotsüütide arvu tõus; verejooksu tõkestavate vererakkude ebanormaalne arv (ebanormaalne trombotsüütide arv);
- mõnede laboratoorsete näitajate muutused (transaminaaside aktiivsuse tõus, laktaat dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres);
- või valgete vereliblede kasvaja (hulgimüeloom);
- valk uriinis.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nplate'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni” või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Seda ravimit võib külmkapist välja võtta kuni 30 ööpäevaks, kui hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nplate sisaldab

- Toimeaine on romiplostim.

Iga viaal Nplate 250 mikrogrammi süstelahuse pulbriga sisaldab kokku 375 mikrogrammi romiplostim. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 250 mikrogrammi romiplostim manustamise. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 0,5 ml lahust 250 mikrogrammi romiplostim (500 mikrogrammi/ml).

Iga viaal Nplate 500 mikrogrammi süstelahuse pulbriga sisaldab kokku 625 mikrogrammi romiplostim. Iga viaal sisaldab ületäitena lisakogust, mis tagab 500 mikrogrammi romiplostim manustamise. Pärast lahustamist sisaldab manustatav 1 ml lahust 500 mikrogrammi romiplostim (500 mikrogrammi/ml).

- Abiained on:
Pulber: mannitool (E421), sahharoos, L-histidiin, lahjendatud soolhape (pH korrigeerimiseks) ja polüsorbaat 20.
Lahusti: süstevesi.

Kuidas Nplate välja näeb ja pakendi sisu

Nplate on valge süstelahuse pulber, pakendatud 5 ml üheannuselisse klaasist viaali.

Nplate'i väljastatakse üksikpakendina või hulgpakendina, mis sisaldab 4 üksikpakendit. Iga üksikpakend sisaldab:

- 1 viaal 250 mikrogrammi või 500 mikrogrammi romiplostimiga.
- 1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 0,72 või 1,2 ml süstevett süstelahuse valmistamiseks.
- 1 kolvivars eeltäidetud süstla jaoks.
- 1 steriilne viaali adapter.
- 1 steriilne Luer-otsikuga 1 ml süstal.
- 1 steriilne ohutusnõel.
- 4 alkoholilapikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Tootja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhised Nplate'i ettevalmistamiseks ja süstimiseks

Selles lõigus on teave Nplate'i ise endale süstimise kohta. On tähtis mitte üritada ennast süstida enne, kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker on teid koolitanud. Kui teil on küsimusi süstimise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Ravimi õige ettevalmistamine ja õige annuse manustamine on väga tähtsad.

See lõik on jaotatud järgnevateks alalõikudeks:

Enne kui alustate

- Samm 1. Süstetarvikute valmisseadmine
- Samm 2. Viaali kasutamiseks ettevalmistamine, viaali adapteri kinnitamine
- Samm 3. Steriilse süsteveega süstla ettevalmistamine
- Samm 4. Nplate'i lahustamine, süstides vee viaali
- Samm 5. Uue süstla ettevalmistamine süstimiseks
- Samm 6. Süstenõela ettevalmistamine
- Samm 7. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
- Samm 8. Nplate'i lahuse süstimine
- Samm 9. Tarvikute ohutu kõrvaldamine

Enne kui alustate

Lugege kõiki kasutusjuhiseid tähelepanelikult. Need juhised on patsientidele, keda tervishoiutöötaja – arst, meditsiiniõde või apteeker – on juba koolitanud ise endale süstima. Kui teid ei ole koolitatud, pidage nõu tervishoiutöötajaga.

Nplate'i ise endale süstimise komplekti tuleb enne kasutamist hoida originaalpakendis, et kaitsta Nplate'i viaali valguse eest. Hoidke Nplate'i ise endale süstimise komplekti külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

Nplate'i tuleb süstida kohe pärast lahustamist.

Pärast määratud annuse manustamist, võib Nplate'i üle jääda. Ärge kasutage Nplate'i mitu korda! Lahustatud Nplate'i ülejääk tuleb pärast süstimisprotsessi lõpetamist kohe ära visata. Nplate'i ülejääki viaalis ei tohi KUNAGI kasutada järgmise süsti jaoks.

Samm 1. Süstetarvikute valmisseadmine

Tehke järgnevat:

- Valige hästi valgustatud sile tööpind, nt laud.
- Võtke Nplate'i ise endale süstimise komplekt külmkapist välja. **Ärge kasutage, kui see on jäätunud.** Kui teil on küsimusi säilitamise kohta, küsige lisateavet oma tervishoiutöötajalt. **Kontrollige isemanustamiseks mõeldud komplekti kõlblikkusaega. Kui kõlblikkusaeg on möödas, ärge seda kasutage.** Katkestage tegevus ja võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.
- **Märkus.** Kui teie tervishoiutöötaja on öelnud, et Nplate'i annuseks on vaja rohkem kui ühte Nplate'i süsti, tuleb teil kasutada rohkem kui ühte isemanustamiseks mõeldud komplekti. Järgige selles infolehes kirjeldatud samme ja kasutage nii mitut süstekomplekti, kui on vaja teile määratud Nplate'i annuse manustamiseks.
- **Veenduge, et teil on järgnevad tarvikud:**

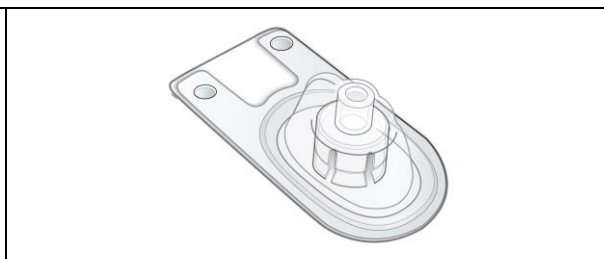
Alkoholiga immutatud puhastuslapi pakid x4



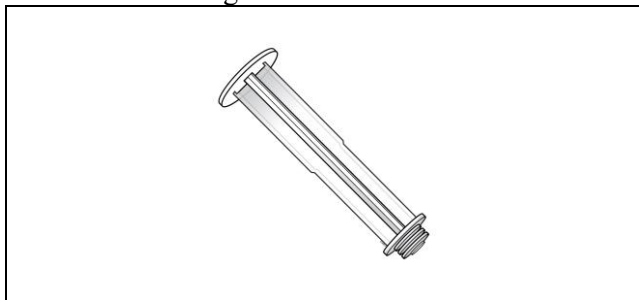
Viaal pulbriga, kas 250 mikrogrammi VÕI 500 mikrogrammi x1



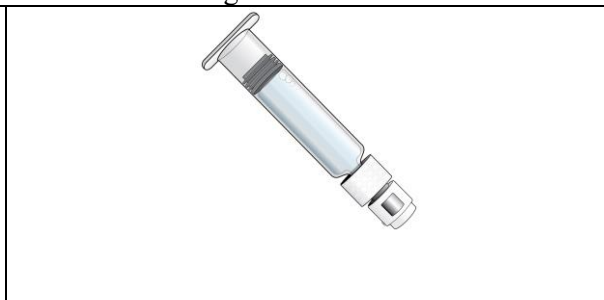
13 mm viaali adapter x1



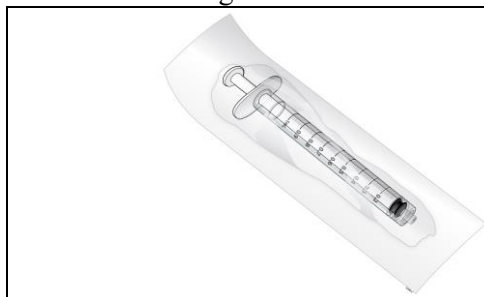
Steriilse süsteveega eeltäidetud süstla kolvivors x1



Steriilse süsteveega eeltäidetud süstal x1



1 ml Luer-otsikuga süstal x1



Ohutu süstenõel x1



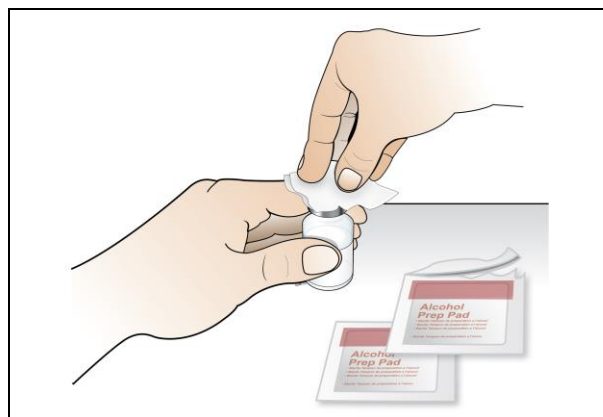
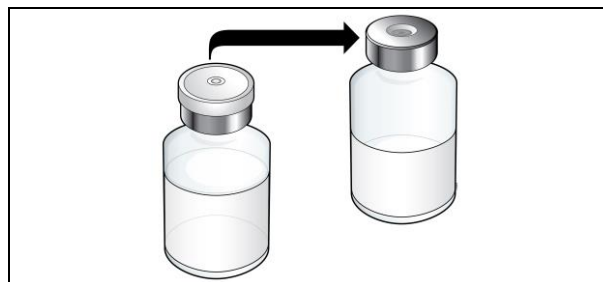
- Ärge avage pakendeid varem kui juhendis kirjeldatud.
- Ärge kasutage vahendeid, mis on kahjustatud või vigastatud.
- Ärge kasutage vahendeid korduvalt.

Samm 2. Viaali kasutamiseks ettevalmistamine, viaali adapteri kinnitamine

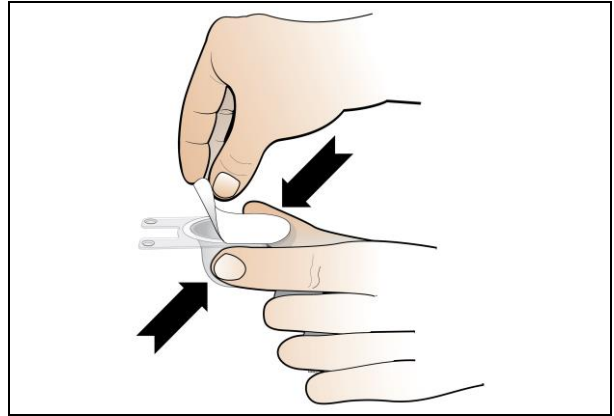
Vaja läheb: 2 pakki alkoholiga immutatud puhastuslappe, 1 viaal ja 1 viaali adapteri pakk.

Tehke järgnevat:

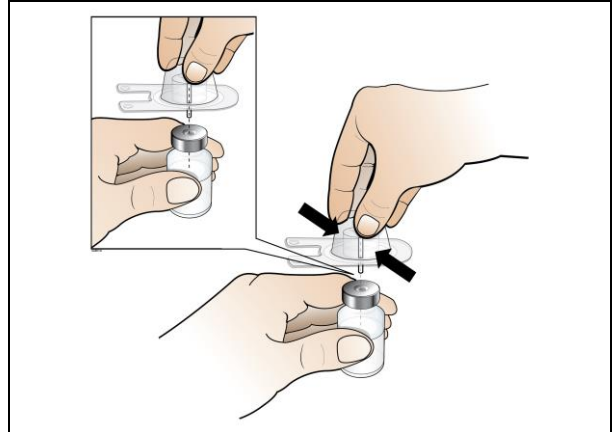
- Peske käed seebi ja sooja veega.
- Puhastage sile tööpind alkoholiga immutatud uue puhastuslapiga.
- Eemaldage viaalilt punane (250 mikrogrammi) või sinine (500 mikrogrammi) plastikust kate.
- Kasutage viaali korki puhastamiseks uut alkoholiga immutatud puhastuslappi.
- Ärge puudutage viaali korki pärast puhastamist.



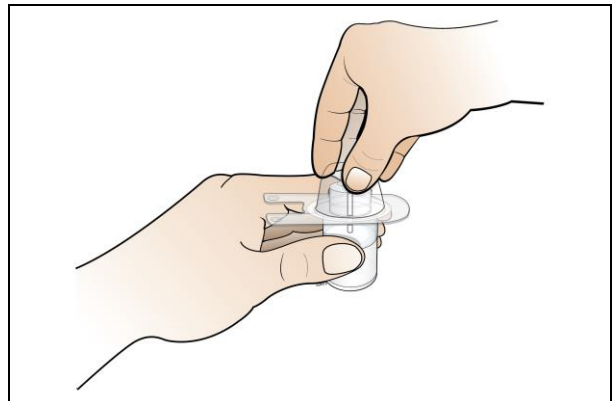
- **Rebige paberkate viaali adapterilt aeglaselt ära, hoides viaali adapterit plastikust pakendis.**
- **Ärge puudutage viaali korki ega viaali adapteri teravikku.**



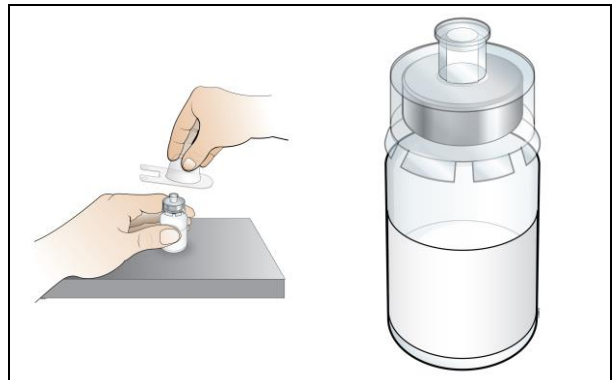
- **Hoides **viaali laual** ja viaali adapterit plastikust pakendis, **asetage viaali adapteri teravik viaali korgi keskkoha kohale.****



- **Suruge viaali adapter viaali otsa külge kuni see asetub kindlalt paigale ja te ei saa seda enam allapoole suruda.**



- **Eemaldage viaali adapteri pakend, jättes viaali adapteri viaali kluge.**
- **Ärge puutuge viaali adapteri otsa.**



Samm 3. Steriilse süsteveega süstla ettevalmistamine

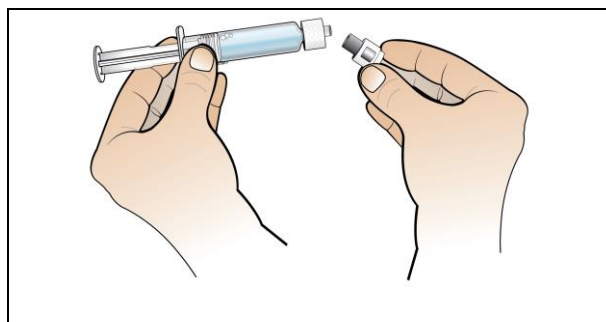
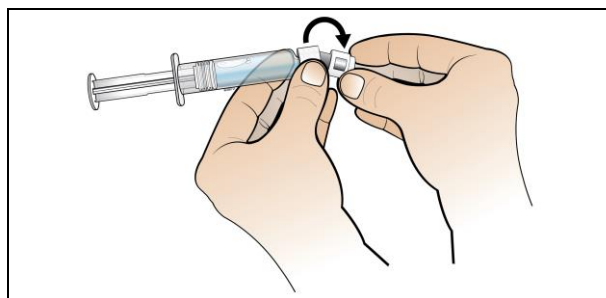
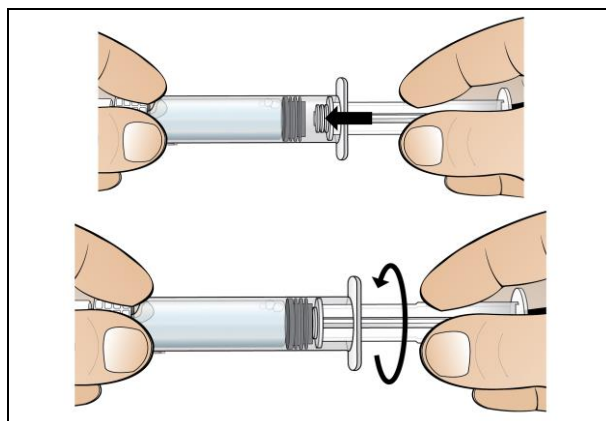
Vaja läheb: steriilse süsteveega eeltäidetud süstal ja kolvivar.

Enne 3. sammu alustamist pange palun tähele järgnevat:

- Läbipaistvast plastikust kolvivarre PEAB alati kinnitama enne valge otsiku äramurdmist süsteveega süstlalt. Sooritage 3a. samm enne 3b. sammu.

Tehke järgnevat:

- Samm 3a: Kinnitage läbipaistvast plastikust kolvivarre süsteveega süstla külge**, surudes keermestatud kolviotsa süstlasse ja keerates kolvivarre päripäeva hoolikalt halli kolvi külge kuni tunnete kerget vastupanu. Ärge üle keerake.
- Samm 3b: Hoides süstalt ühe käega, painutage teise käega valge plastikkatte otsa allapoole.** See murrab valge plastikkatte kinnituse.
- Pärast lahtimurdmist **tõmmake valge plastikkatte ära. Te näete hallist kummist süstlaotsa.**



Samm 4. Nplate'i lahustamine, süstides vee viaali

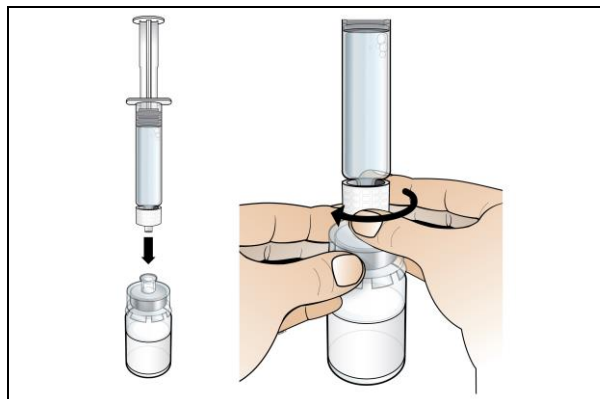
Vaja läheb: süsteveega süstal ja viaal koos sellele kinnitatud adapteriga.

Enne 4. sammu alustamist pange palun tähele järgnevat:

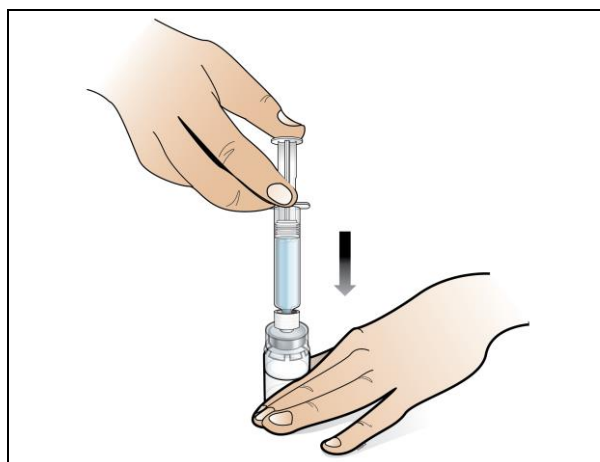
- Lahustage** aeglaselt ja hoolikalt. See on valguline ravim ning ebaõige segamine ja ülemäärane loksutamine võib valke kergesti kahjustada.

Tehke järgnevat:

- **Kinnitage süsteveega süstal laual oleva viaali adapteri külge**, hoides viaali adapterit külgedelt ühe käega ja keerates teise käega süstlaotsa viaali adapteri külge päripäeva kuni tunnete kerget vastupanu.



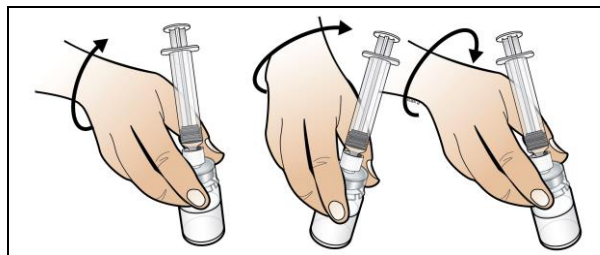
- **Vajutage väga aeglaselt ja õrnalt kolvivars alla**, et süstida kogu süstlas olev vesi viaali. Vesi peab voolama pulbrile aeglaselt.
- **Ärge suruge vett jõuga viaali.**
- **Märkus.** Pärast vee süstimist viaali on tavaline, et kolb liigub tagasi üles. Te ei pea hoidma kolbi allavajutatuna 4. sammu ülejäänud toimingute vältel.



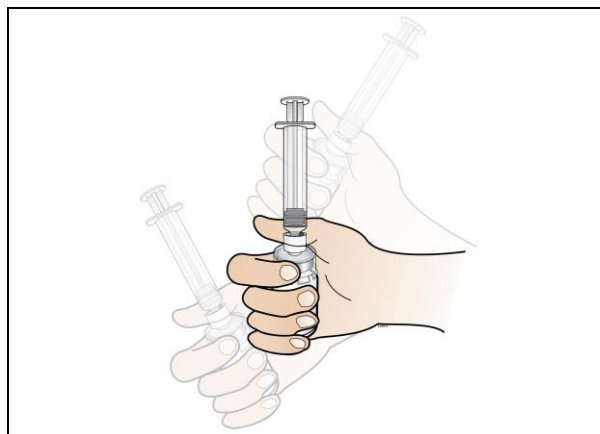
Suruge aeglaselt ja õrnalt

Enne jätkamist:

- **Veenduge** enne lahustamist, et kogu süstlas olev vesi on süstitud viaali.
- **Hoides sõrmedega kinni viaali adapteri ja viaali ühenduskohast, keerutage viaali õrnalt kätt randmest pööritades kuni pulber on täielikult lahustunud ning vedelik viaalis on selge ja värvitu.**
- **Keerutage** viaali õrnalt.
- **Ärge** loksutage viaali.
- **Ärge** rullige viaali peopesade vahel.
- **Märkus.** Pulbri täielikuks lahustumiseks võib kuluda kuni 2 minutit.



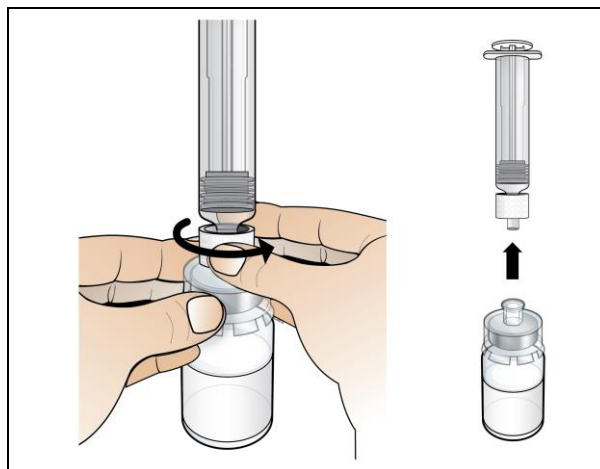
Õige



Vale

Enne jätkamist:

- **Kontrollige** visuaalselt osakeste sisaldust lahuses ja selle värvimuutusi. Lahus peab olema selge, värvitu ja täielikult lahustunud.
- **Märkus.** Kui lahus on värvunud või sisaldab osakesi, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.
- **Veenduge** enne süstla eemaldamist, et pulber on täielikult lahustunud.
- **Kui Nplate on täielikult lahustunud, eemaldage tühi süstal viaali adapteri küljest, keerates süstalt vastupäeva.**



- **Kõrvaldage tühi süstal** teravate ja ohtlike jäätmete mahutisse. Jätke lahustunud Nplate'i viaal alles. Otsekohe valmistage ette uus süstal süstamiseks.
- **Ärge** viivitage Nplate'i süstimisega.

Samm 5. Uue süstla ettevalmistamine süstimiseks

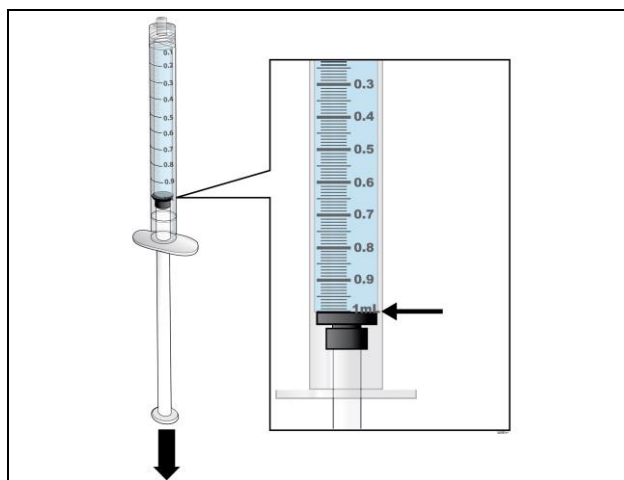
Vaja läheb: pakend uue 1 ml süstlaga ja viaal Nplate'i selge lahusega.

Enne jätkamist:

- **Kontrollige** oma annust enne selle sammu alustamist.
- **Märkus.** Nplate'i lahus on väga tugevatoimeline, mistõttu täpsus ja õige annuse mõõtmine on väga tähtsad.
- **Veenduge**, et kõik õhumullid on enne süstimist eemaldatud.

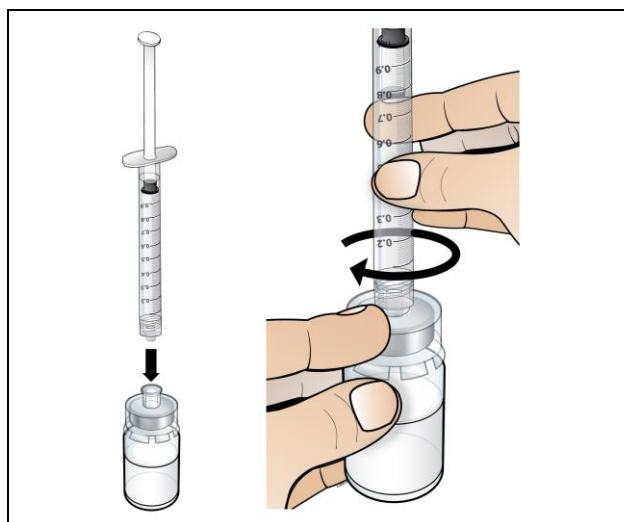
Tehke järgnevat:

- **Võtke 1 ml süstal pakendist välja.**
- **Tõmmake süstlasse õhku kuni 1 ml määrgini.**
- **Ärge** tõmmake kolbi tagasi üle 1 ml.

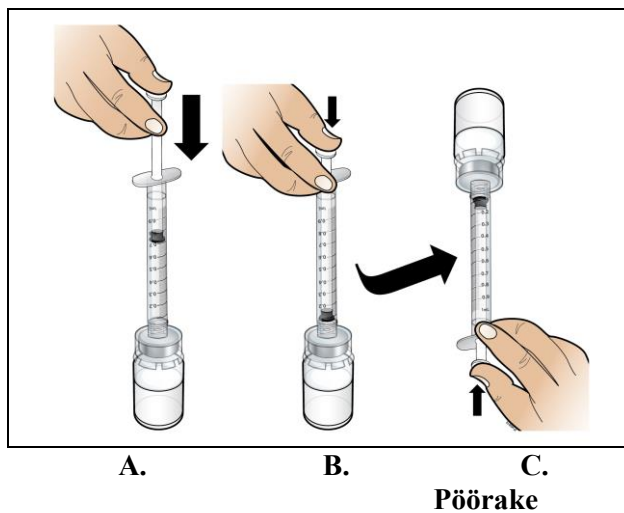


Tõmmake süstlasse õhku kuni 1 ml määrgini

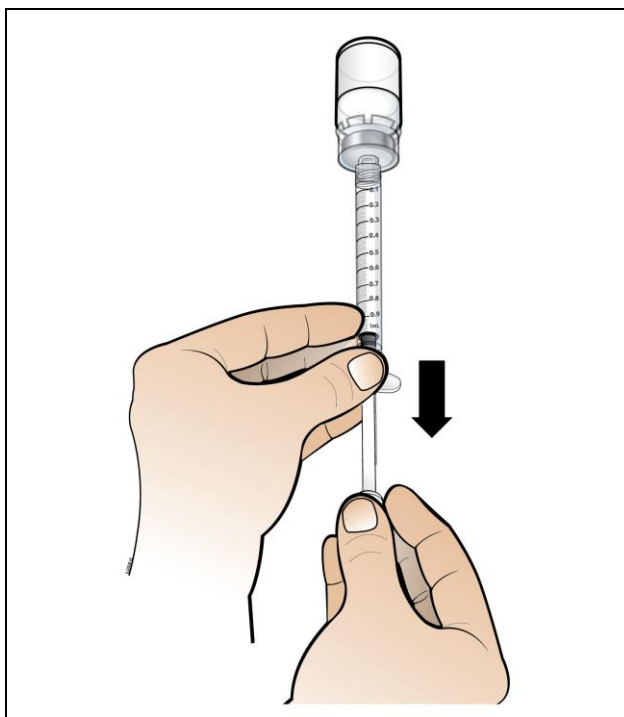
- **Kinnitage 1 ml süstal lahustatud Nplate'i viaali adapteri külge**, keerates süstlaotsa päripäeva viaali adapteri külge kuni tunnete kerget vastupanu.



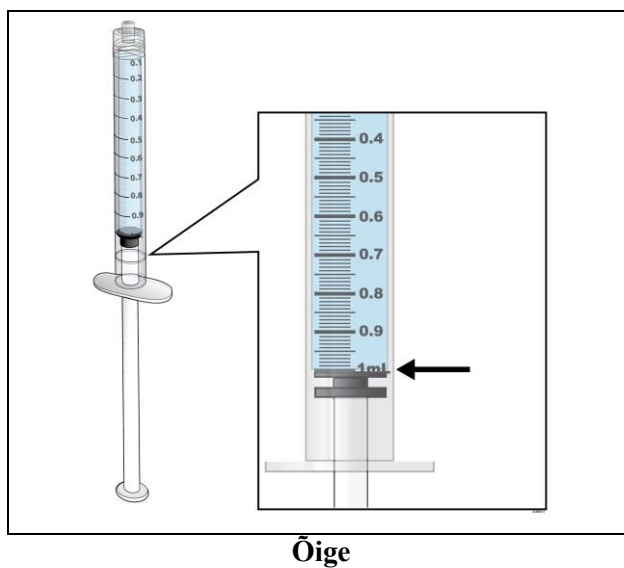
- A. Suruge õhk viaali.
- B. Hoidke kolb allavajutatuna.
- C. Pöörake süstlaga ühendatud viaal põhjaga ülespoole, nii et viaal on süstla kohal.



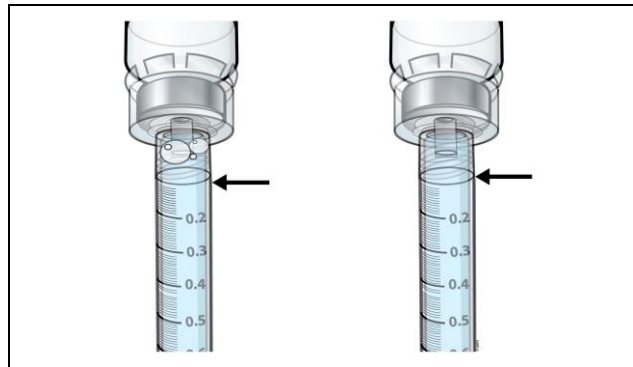
- Tõmmake kogu lahus süstlasse.
 - Maksimaalne manustatav maht 250-mikrogrammises viaalis on 0,5 ml ja 500-mikrogrammises viaalis 1 ml.
- Ärge tõmmake kolbi süstlast välja.



- Veenduge, et kolb jääb süstlasse.



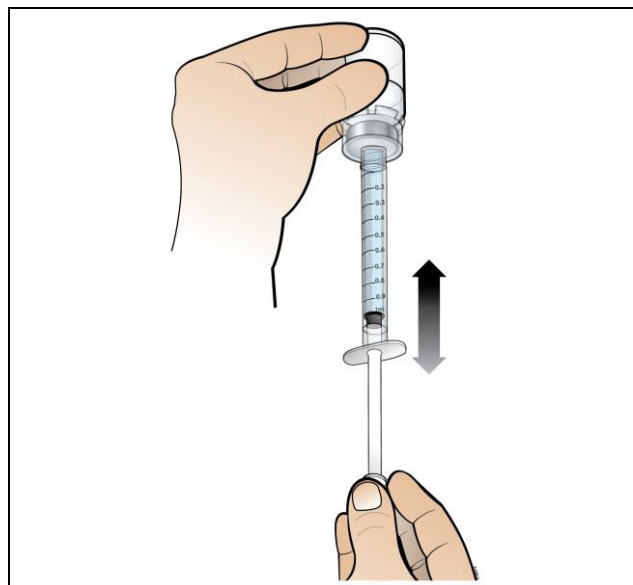
- **Kontrollige ja eemaldage kõik õhumullid süstlast.**
 - Koputage sõrmega õrnalt süstlale, et eraldada õhumullid lahusest.
 - **Suruge kolbi aeglaselt üles, et väljutada õhumullid süstlast.**



Õhumullid – vale

Õige

- **Suruge aeglaselt kolbi tagasi, jättes alles ainult koguse, mille tervishoiutöötaja on määranud.**
- **Veenduge, et kolvi tipp on kohakuti märgisega süstla skaalal, mis vastab teile määratud annusele.** Vajadusel suruge lahust viaali tagasi, et saavutada soovitud annus.



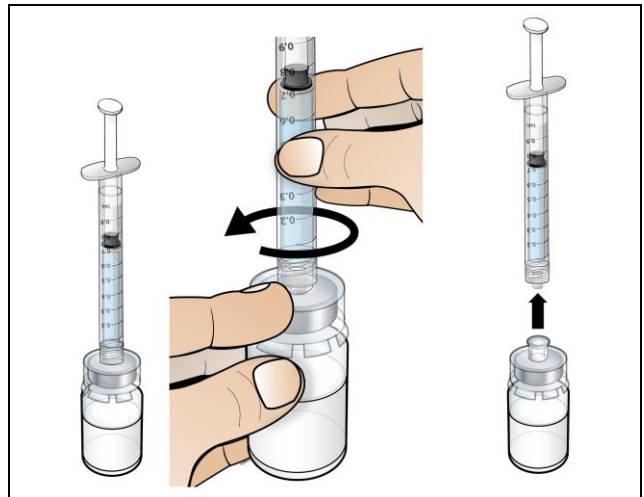
Seadke lahuse kogus vastavusse teile määratud annusega

- **Kontrollige viimast korda, et süstlas on õige kogus lahust, mis vastab teile määratud annusele, ja et kõik õhumullid on eemaldatud.**

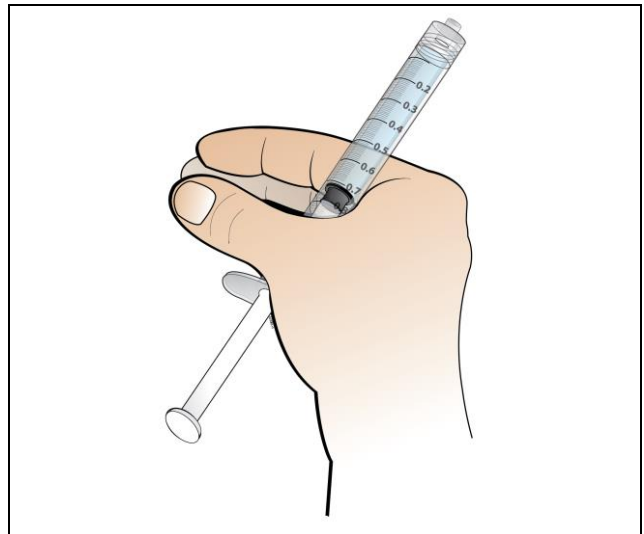
Enne jätkamist:

- **Veenduge, et süstlasse jääb õige kogus lahust, mis vastab teile määratud annusele.**
- **Veenduge, et kõik õhumullid on süstlast eemaldatud.**

- Kui kõik õhumullid on eemaldatud ja süstlas on teie õige annus ravimit, **keerake süstal viaali adapteri küljest lahti.**



- **Hoidke täidetud süstalt käes ja ärge puudutage süstlaotsa.**
- **Ärge pange täidetud süstalt käest pärast eemaldamist viaali küljest.**

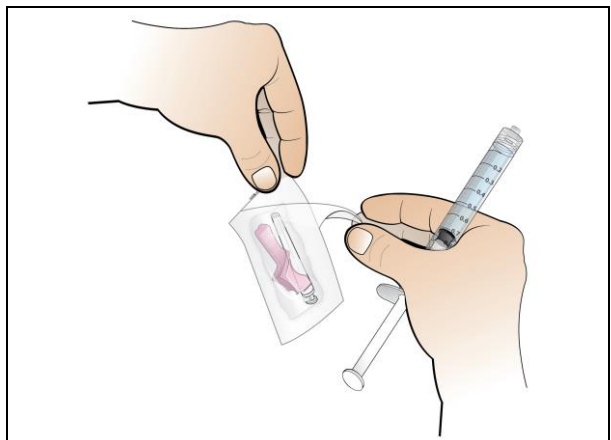


Samm 6. Süstenõela ettevalmistamine

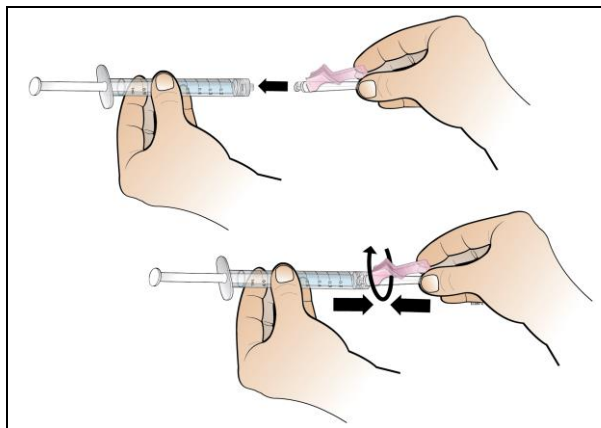
Vaja läheb: täidetud süstal Nplate'i määratud annusega ja ohutu nõel.

Tehke järgnevat:

- Hoides süstalt peos otsaga ülespoole, **võtke ohutu nõel pakendist välja.**



- **Kinnitage ohutu nõel täidetud süstla külge.** Ohutu nõela süstlale **kinnitamisel rakendage, keerates tugevat jõudu. Keerake päripäeva Luer-tüüpi otsiku kinnitamiseks.**
- Ravim on nüüd süstimiseks valmis. Jätkake OTSEKOHE sammuga 7.

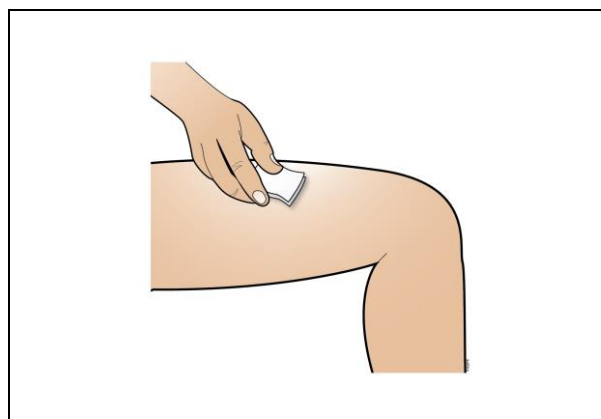
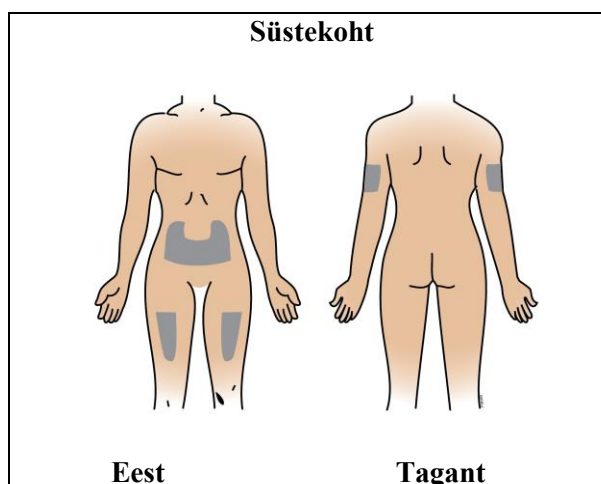


Samm 7. Süstekoha valik ja ettevalmistamine

Vaja läheb: uus alkoholiga immutatud puhastuslapp.

Tehke järgnevat:

- **Valige oma süstekoht.** Kolm soovitatavat süstekohta Nplate'i jaoks on:
 - reite esikülje keskkoht.
 - Kõht, välja arvatud 5-sentimeetrine piirkond naba ümber.
 - Kui teid süstib keegi teine, saab süstida ka õlavarre väliskülge.
- **Vahetage** süstekohti roteeruvaalt iga süstekorraga.
- **Ärge süstige piirkonda, kus nahk on valulik, verevalumitega ja tihke.**
- **Ärge süstige kohta, kus on armid või sünnimärgid.**
- Puhastage kohta, kuhu hakkate Nplate'i süstima, alkoholiga immutatud puhastuslapiga ringikujuliste liigutustega.
- **Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.**

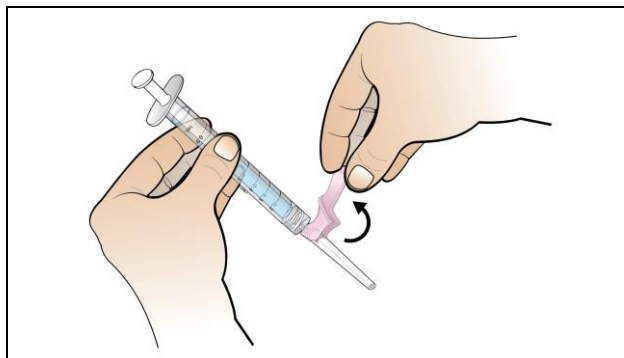


Samm 8. Nplate'i lahuse süstimine

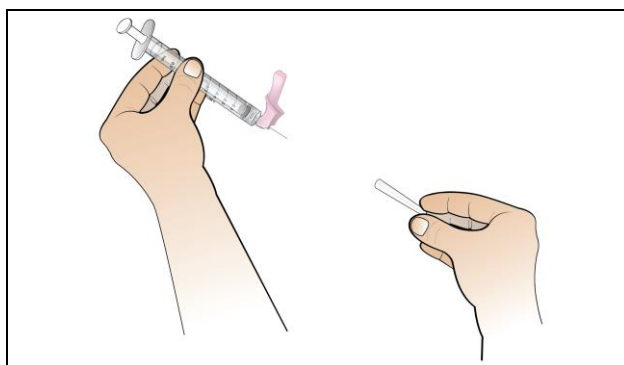
Vaja läheb: täidetud süstal koos kinnitatud nõelaga.

Tehke järgnevat:

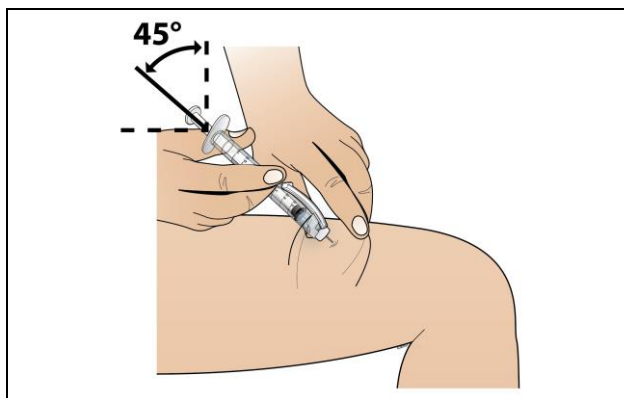
- **Tõmmake tagasi roosa ohutuskate** (süstla poole, nõelast eemale).



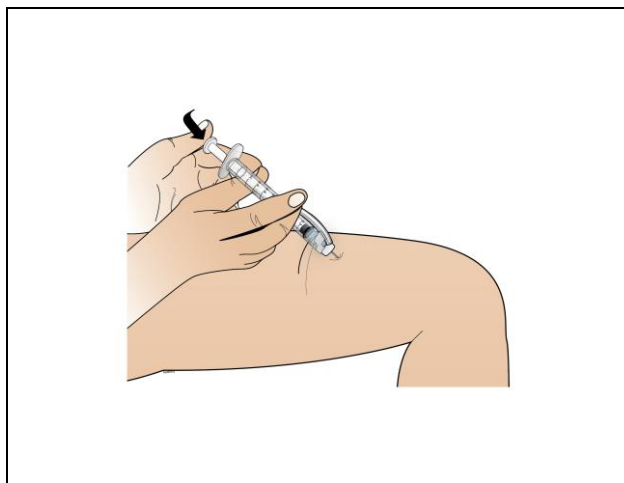
- **Eemaldage läbipaistev nõelakate**, hoides süstalt ühes käes ja tõmmates katte teise käega ettevaatlikult otse ära.
- **Eemaldage läbipaistev nõelakate enne süstimist.**



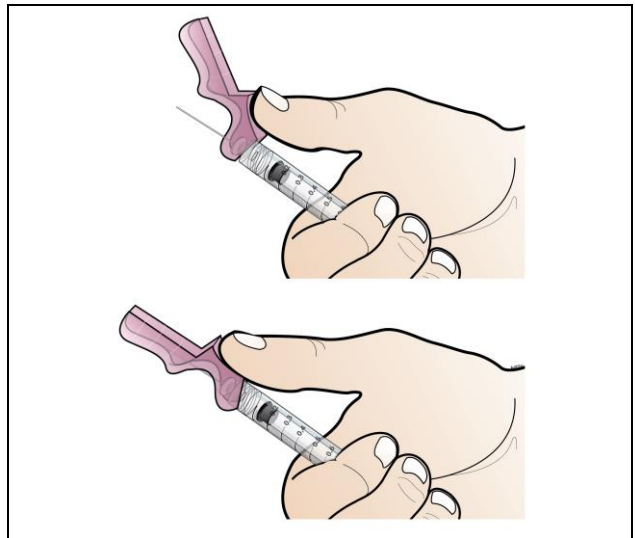
- **Võtke puhastatud nahapiirkond õrnalt ühe käe sõrmede vahele volti ja hoidke seda kindlalt. Teise käega hoidke süstalt (nagu pliatsit) 45-kraadise nurga all naha suhtes.**
- **Torgake nõel läbi naha** lühikese terava liigutusega.



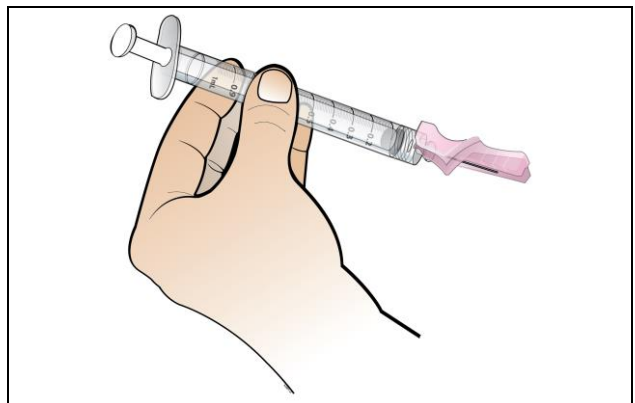
- Süstige määratud annus naha alla nagu teie arst, meditsiiniõde või apteeker on juhendanud.
- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja, **säilitades hoolikalt sama nurka, mis sissetorkamisel.**
- Süstekoht võib pisut veritseda. Te võite suruda süstekohta vatitupsu või marlitampooniga 10 sekundit.
- **Ärge hõõruge süstekohta.** Vajadusel võite süstekoha katta plaastriga.



- **Pärast süstimist aktiveerige roosa ohutuskate pöidla või sõrmeotsaga, surudes katet ettepoole kuni kuulete või tunnete klõpsatust selle lukustumisel nõela ümber.**



- **Kontrollige visuaalselt, et nõelaots on kaetud. Enne kõrvaldamist katke alati nõelaots roosa ohutuskattega.**



Samm 9. Tarvikute ohutu kõrvaldamine

Tehke järgnevat:

- **Kõrvaldage süstal koos kaetud nõelaga otsekohe teravate asjade mahutisse.**
- **Kõrvaldage Nplate'i kasutatud viaal otsekohe asjakohasesse jäätmemahutisse.**
- **Veenduge, et kõik muud tarvikud on kõrvaldatud asjakohastesse mahutitesse.**

Süstevahendit ja Nplate'i viaali ei tohi **KUNAGI** korduvalt kasutada.

- **Kõrvaldage kasutatud nõel ja süstal torkekindlasse mahutisse.**
- **Kõrvaldage kogu ülejäänud Nplate asjakohasesse jäätmemahutisse. Üle jäänud Nplate'i viaalis ei tohi KUNAGI kasutada järgmise süsti jaoks.**