

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 125 µg romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,25 ml otopine sadrži 125 µg romiplostima (500 µg/ml). Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 125 µg romiplostima.

Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 250 µg romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,5 ml otopine sadrži 250 µg romiplostima (500 µg/ml). Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 250 µg romiplostima.

Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 500 µg romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 1 ml otopine sadrži 500 µg romiplostima (500 µg/ml). Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 500 µg romiplostima.

Romiplostim je proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *Escherichia coli* (*E. coli*).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasle osobe:

Nplate je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s primarnom imunom trombocitopenijom (ITP) koji ne reagiraju na drugu terapiju (primjerice kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Pedijatrijska populacija:

Nplate je indiciran u liječenju pedijatrijskih bolesnika s kroničnom primarnom imunom trombocitopenijom (ITP) u dobi od jedne godine i starijih, koji ne reagiraju na drugu terapiju (primjerice kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika koji ima iskustvo u liječenju hematoloških bolesti.

Doziranje

Nplate se mora primijeniti supkutanom injekcijom jednom tjedno.

Početna doza

Početna doza romiplostima iznosi 1 µg/kg trenutne tjelesne težine.

Izračunavanje doze

Volumen romiplostima za primjenu izračunava se na temelju tjelesne težine, potrebne doze i koncentracije lijeka.

Tablica 1. Smjernice o izračunu individualnih doza za bolesnika i volumena romiplostima za primjenu

Individualna doza za bolesnika (µg)	Individualna doza za bolesnika (µg) = težina (kg) x doza u µg/kg Pri izračunavanju početne doze uvijek se mora koristiti trenutnu tjelesnu težinu bolesnika na početku liječenja. • U odraslih bolesnika, sljedeće prilagodbe doze temelje se samo na promjenama broja trombocita. • U pedijatrijskih bolesnika, sljedeće prilagodbe doze temelje se na promjenama broja trombocita i promjenama tjelesne težine. Ponovna provjera tjelesne težine preporučuje se svakih 12 tjedana.
Ako je individualna doza za bolesnika ≥ 23 µg	Rekonstituirati liofilizirani lijek kako je opisano u dijelu 6.6. Dobivena koncentracija je 500 µg/ml. Volumen za primjenu (ml) = Individualna doza za bolesnika (µg) / 500 µg/ml (Zaokružiti dobiveni volumen na dvije decimale)
Ako je individualna doza za bolesnika < 23 µg	Potrebno je razrjeđivanje kako bi se osiguralo precizno doziranje. Rekonstituirati liofilizirani lijek i zatim razrijediti lijek kako je opisano u dijelu 6.6. Dobivena koncentracija je 125 µg/ml. Volumen za primjenu (ml) = Individualna doza za bolesnika (µg) / 125 µg/ml (Zaokružiti dobiveni volumen na dvije decimale)
Primjer	Kod bolesnika s težinom 10 kg se započinje s 1 µg/kg romiplostima. Individualna doza za bolesnika (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Budući da je doza < 23 µg, potrebno je razrjeđivanje kako bi se osiguralo precizno doziranje. Rekonstituirati liofilizirani lijek i zatim razrijediti lijek kako je opisano u dijelu 6.6. Dobivena koncentracija je 125 µg/ml. Volumen za primjenu (ml) = 10 µg / 125 µg/ml = 0,08 ml

Prilagodbe doze

U početku liječenja za izračunavanje doze mora se koristiti bolesnikova trenutna tjelesna težina. Daljnja tjedna doza romiplostima mora se povećavati za po 1 µg/kg, sve dok se kod bolesnika ne postigne broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. Broj trombocita mora se provjeravati svaki tjedan, sve dok ne postane stabilan ($\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom najmanje 4 tjedna bez prilagodbe doze). Nakon toga se broj

trombocita mora kontrolirati jednom mjesečno, a doza prilagoditi prema smjernicama o prilagodbi doze (tablica 2) kako bi se broj trombocita zadržao unutar preporučenog raspona. Vidjeti tablicu 2 u nastavku za prilagodbu doze i praćenje. Ne smije se prijeći maksimalnu tjednu dozu od 10 µg/kg.

Tablica 2. Smjernice o prilagodbi doze na temelju broja trombocita

Broj trombocita (x 10 ⁹ /l)	Postupak
< 50	Povećati tjednu dozu za 1 µg/kg
> 150 tijekom dva uzastopna tjedna	Smanjiti tjednu dozu za 1 µg/kg
> 250	Ne primjenjivati lijek, provjeravati broj trombocita jednom tjedno Nakon što je broj trombocita pao na < 150 x 10 ⁹ /l, ponovno početi davati lijek jednom tjedno u dozi umanjenoj za 1 µg/kg

Zbog interindividualne varijabilnosti u odgovoru trombocita, broj trombocita u pojedinih bolesnika može naglo pasti ispod 50 x 10⁹/l nakon sniženja doze ili prekida liječenja. U tim slučajevima, ako je klinički opravdano, povišena gornja vrijednost trombocita može biti prihvatljiva ovisno o medicinskoj procjeni i to kod sniženja doze (200 x 10⁹/l) i kod prekida liječenja (400 x 10⁹/l).

Ako unutar preporučenog raspona doza dođe do gubitka terapijskog učinka, ili se ne može zadržati broj trombocita postignut romiplostimom, mora se odmah razmotriti moguće uzročne čimbenike (vidjeti dio 4.4, gubitak terapijskog učinka romiplostima).

Prekid liječenja

Liječenje romiplostimom se mora prekinuti ako nakon četiri tjedna liječenja romiplostimom u maksimalnoj tjednoj dozi od 10 µg/kg broj trombocita ne naraste do razine dovoljne da bi se spriječilo klinički značajno krvarenje.

Bolesnika se mora povremeno klinički pratiti, a odluku o nastavku liječenja donosi liječnik na osnovi individualne procjene pojedinog bolesnika, koja u nesplenektomiranih bolesnika treba uključiti procjenu s obzirom na splenektomiju. Ponovna pojava trombocitopenije vjerojatna je nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu primijećene razlike u sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika < 65 i ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.1). Iako prema ovim podacima nema potrebe prilagođavati režim doziranja starijim bolesnicima, potreban je oprez zbog malog broja starijih bolesnika uključenih u dosadašnja klinička ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost romiplostima u djece mlađe od jedne godine nisu još ustanovljene.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Romiplostim se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh zbroj ≥ 7) osim u slučaju kada je očekivana korist veća od identificiranog rizika nastanka tromboze vene porte u bolesnika s trombocitopenijom povezanom s insuficijencijom jetre liječenih agonistima trombopoetina (TPO) (vidjeti dio 4.4).

Ako je upotreba romiplostima neophodna, mora se pažljivo pratiti broj trombocita kako bi se minimalizirao rizik tromboembolijskih komplikacija.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Klinička ispitivanja nisu provedena u ovoj populaciji bolesnika. Nplate se mora koristiti s oprezom u ovoj populaciji bolesnika.

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Nakon rekonstitucije praška, Nplate otopina za injekciju primjenjuje se supkutano. Injekcijski volumen otopine može biti vrlo malen. Potreban je oprez prilikom pripreme Nplatea kada se izračunava doza i kod rekonstitucije s točnim volumenom sterilne vode za injekciju. Ako je izračunata individualna doza za bolesnika manja od 23 µg, potrebno je razrjeđivanje sa sterilnom otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa kako bi se osiguralo precizno doziranje (vidjeti dio 6.6). Potreban je poseban oprez kako bi se osiguralo da je točan volumen Nplatea povučen iz bočice za supkutanu primjenu – mora se koristiti štrcaljka graduirana po 0,01 ml.

Samoprimjena lijeka Nplate nije dopuštena za pedijatrijske bolesnike.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na proteine iz *E. Coli*.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ponovna pojava trombocitopenije i krvarenja nakon prestanka terapije

Vjerojatno je da će se trombocitopenija ponovno pojaviti nakon prekida terapije romiplostimom. Postoji povećan rizik od krvarenja ako se liječenje romiplostimom prekine uz istodobnu primjenu antikoagulanasa ili antitrombocitnih lijekova. Bolesnike se mora pomno pratiti zbog mogućeg smanjenja broja trombocita i primijeniti terapijske mjere kako bi se izbjeglo krvarenje u slučaju prekida terapije romiplostimom. Preporučuje se, ako je prekinuta terapija romiplostimom, da se liječenje ITP-a nastavi prema trenutačnim terapijskim smjernicama. Dodatne terapijske mjere mogu uključivati prestanak uzimanja antikoagulanasa i/ili antitrombocitnih lijekova, promjenu antikoagulantne terapije ili transfuziju trombocita.

Povećanje retikulina u koštanoj srži

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži može nastati zbog stimulacije TPO receptora, što dovodi do povećanja broja megakariocita u koštanoj srži te mogućeg naknadnog otpuštanja citokina. Sumnja na povećanje retikulina može se postaviti na osnovi morfoloških promjena perifernih krvnih stanica, a može se potvrditi biopsijom koštane srži. Stoga se i prije i tijekom liječenja romiplostimom preporučuje praćenje nalaza kompletne krvne slike (KKS) te staničnih morfoloških abnormalnosti u razmazima periferne krvi. Vidjeti dio 4.8 radi podataka o povećanju količine retikulina opaženih tijekom kliničkih ispitivanja romiplostima.

Primijeti li se prestanak djelotvornosti lijeka, uz abnormalni nalaz u razmazu periferne krvi, mora se prekinuti liječenje romiplostimom te nakon pregleda bolesnika odlučiti je li potrebno učiniti biopsiju

koštane srži s obveznim bojenjem za retikulin. Ako je moguće, mora se usporediti s prijašnjim nalazima biopsije koštane srži. Ako je održana djelotvornost lijeka Nplate, uz abnormalnosti u razmazu periferne krvi, nadležni liječnik treba procijeniti što dalje, mora odlučiti da li je potrebna biopsija koštane srži te ponovno procijeniti omjer koristi i rizika daljnje primjene romiplostima i druge načine liječenja ITP-a.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

Trombotički/tromboembolijski događaji koji obuhvaćaju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i infarkt miokarda uočeni su u populaciji liječenoj od ITP-a romiplostimom. Ti su se događaji pojavili bez obzira na broj trombocita (vidjeti dio 4.8). Incidencija trombotičkih/tromboembolijskih događaja u provedenim kliničkim ispitivanjima bila je 6,0% uz primjenu romiplostima i 3,6% uz primjenu placeba. Romiplostim se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za tromboemboliju koji uključuju ali nisu ograničeni samo na nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene rizične faktore (npr. deficijencija ATIII, antifosfolipidni sindrom), stariju životnu dob, dugotrajnu imobilizaciju, maligne bolesti, kontraceptivi i hormonsku nadomjesnu terapiju, operativne zahvate/traume, pretilost i pušenje. Preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi trombotičkih/tromboembolijskih događaja te odmah započelo njihovo liječenje u skladu sa smjernicama ustanove i standardnom medicinskom praksom.

Slučajevi tromboembolijskih događaja, uključujući trombozu vene porte, su prijavljeni u bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti koji su primali romiplostim. Romiplostim se mora primjenjivati s oprezom u tim populacijama bolesnika. Mora se držati smjernica za prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2).

Medikacijske pogreške

Prijavljeni su slučajevi medikacijskih pogrešaka uključujući predoziranje i subdoziranje u bolesnika u kojih se primijenio Nplate; potrebno je slijediti smjernice o izračunu doze te prilagodbi doze. U nekih pedijatrijskih bolesnika, precizno doziranje oslanja se na dodatan korak razrjeđivanja nakon rekonstitucije koji može povećati rizik od medikacijskih pogrešaka (vidjeti dio 4.2).

Predožiranje može uzrokovati veliko povećanje broja trombocita povezano s trombotičkim/tromboembolijskim komplikacijama. Ukoliko je broj trombocita izrazito povišen, potrebno je prekinuti liječenje Nplateom i pratiti broj trombocita. Ponovno započinjanje liječenja Nplateom treba biti prema uputama o doziranju i primjeni. Subdoziranje može uzrokovati manji broj trombocita od očekivanog i moguće krvarenje. Treba pratiti broj trombocita u bolesnika koji primaju Nplate (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 4.9).

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

Pozitivan omjer koristi i rizika za romiplostim jedino je utvrđen za liječenje trombocitopenije povezane s ITP (vidjeti dio 4.1) i romiplostim se ne smije koristiti u ostalim kliničkim stanjima povezanim s trombocitopenijom.

Dijagnoza ITP-a se mora potvrditi u odrasloj i starijoj životnoj dobi isključujući ostale kliničke entitete koji se prezentiraju s trombocitopenijom, posebno se mora isključiti dijagnoza MDS-a. U pravilu je potrebno uzimati aspirat koštane srži i provoditi biopsiju tokom trajanja bolesti i liječenja u bolesnika koji imaju sistemske simptome ili abnormalne znakove kao što su povišene periferne stanice blasta.

U kliničkim ispitivanjima liječenja romiplostimom u odraslih bolesnika s MDS, primijećeni su slučajevi prolaznog porasta broja stanica blasta i prijavljeni su slučajevi progresije bolesti MDS u AML. U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u ispitanika s MDS, liječenje romiplostimom bilo je prekinuto prije vremena zbog brojčanog porasta slučajeva s progresijom bolesti u AML i s porastom cirkulirajućih blasta za više od 10% u ispitanikaa koji su primali romiplostim. Od zamijećenih slučajeva progresije MDS bolesti u AML, bolesnici s RAEB-1 početnom klasifikacijom MDS-a su imali veću vjerojatnost progresije bolesti u AML u usporedbi s MDS nižeg rizika.

Romiplostim se ne smije koristiti za liječenje trombocitopenije zbog MDS-a ili bilo kojeg uzroka trombocitopenije osim ITP-a izvan kliničkih ispitivanja.

Gubitak terapijskog učinka romiplostima

Ako unutar preporučenog raspona doza dođe do gubitka terapijskog učinka, ili se ne može zadržati broj trombocita postignut romiplostimom, mora se odmah razmotriti moguće uzročne čimbenike, uključujući imunološki odgovor (vidjeti dio 4.8), kao i povećanje retikulina u koštanoj srži (vidjeti gore).

Učinci romiplostima na crvene i bijele krvne stanice

Promjene u vrijednostima crvenih (smanjenje) i bijelih (povećanje) krvnih stanica uočeni su u nekliničkim toksikološkim ispitivanjima na životinjama (štakor i majmun), kao i u bolesnika s ITP-om. Bez obzira na status splenektomije, u bolesnika može doći do istodobne anemije ili leukocitoze (unutar razdoblja od 4 tjedna), ali one su češće zamijećene u bolesnika u kojih je prethodno provedena splenektomija. Praćenje tih parametara mora se razmotriti kod bolesnika tretiranih romiplostimom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Moguće interakcije romiplostima s lijekovima koji se primjenjuju istodobno, zbog vezanja na proteine plazme, su nepoznate.

Lijekovi koji su korišteni u liječenju ITP-a u kombinaciji s romiplostimom u kliničkim ispitivanjima uključuju kortikosteroide, danazol, i/ili azatioprin, intravenski imunoglobulin (i.v. Ig) i anti-D imunoglobulin. Mora se pratiti broj trombocita kod istodobne primjene romiplostima s drugim lijekovima za liječenje ITP-a, kako bi se izbjeglo da broj trombocita bude izvan preporučenog intervala (vidjeti dio 4.2).

Kad se daju u kombinaciji s romiplostimom, doze kortikosteroida, danazola i azatioprina mogu se smanjiti ili se ti lijekovi prestaju davati (vidjeti dio 5.1). Broj trombocita se mora pratiti tijekom smanjenja doze ili ukidanja drugih lijekova za ITP, kako bi se izbjeglo da njihov broj padne ispod preporučenog raspona (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni romiplostima u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da ramiplostim prolazi kroz placentu te uzrokuje povišenje broja trombocita u fetusa. Post-implantacijski gubitak te blagi porast perinatalne smrtnosti u mladunaca su također primjećeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Primjena romiplostima nije preporučena tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju romiplostima/njegovih metabolita u majčino mlijeko. Rizik za novorođenče/dojenče ne može biti isključen. Odluku o prekidu dojenja, ili o prekidu terapije romiplostimom, mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete, odnosno korist liječenja romiplostimom za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka vezanih uz plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nplate može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U kliničkim ispitivanjima neki bolesnici su iskusili prolazne napadaje blage do umjerene omaglice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Analizom svih odraslih bolesnika s ITP-om koji su dobivali romiplostim u 4 kontrolirana i 5 nekontroliranih kliničkih ispitivanja utvrđena je ukupna incidencija svih nuspojava od 91,5% (248/271) za ispitanike liječene romiplostimom. Prosječno trajanje izloženosti romiplostimu u ispitivanoj populaciji bolesnika bilo je 50 tjedana.

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Nplate uključuju: ponovnu pojavu trombocitopenije i krvarenja nakon prestanka terapije, povećanje retikulina u koštanoj srži, trombotičke/tromboembolijske komplikacije, medikacijske pogreške i progresiju postojeće bolesti MDS u AML. Najčešće opažene nuspojave uključuju reakcije preosjetljivosti (uključujući slučajeve osipa, urtikarije i angioedema) te glavobolju.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznata učestalost (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti i klasifikacije organskih sustava prema MedDRA-i, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema incidenciji.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg respiratornog trakta Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Konjunktivitis*** Infekcija uha*** Sinusitis***/**** Bronhitis****	Influenca Lokalizirana infekcija Nazofaringitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Multipli mijelom Mijelofibroza
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Poremećaj koštane srži* Trombocitopenija* Anemija	Aplastična anemija Zatajenje koštane srži Leukocitoza Splenomegalija Trombocitemija Povećan broj trombocita Abnormalan broj trombocita
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost**	Angioedem	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			Intolerancija alkohola Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija Giht
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Depresija Abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Migrena Parastezije	Klonus Disgeuzija Hipoestezijska Hipogeuzija Periferna neuropatija Tromboza transverzalnog sinusa
Poremećaji oka			Konjunktivalna hemoragija Poremećaji akomodacije Sljepoća Poremećaji oka Svrbež oka Povećana lakrimacija Edem papile Vidni poremećaji
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica
Srčani poremećaji		Palpitacije	Infarkt miokarda Ubrzana frekvencija srca
Krvožilni poremećaji		Navale crvenila Duboka venska tromboza	Hipotenzija Periferna embolija Periferna ishemija Flebitis Površinski tromboflebitis Tromboza Eritromelalgija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Orofaringealna bol***	Plućna embolija*	Kašalj Rinoreja Suhoća grla Dispneja Nazalna kongestija Bolno disanje

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bol u gornjem dijelu abdomena***	Mučnina Proljev Bol u abdomenu Konstipacija Dispepsija	Povraćanje Rektalna hemoragija Loš zadah Disfagija Gastroezofagealna refluksna bolest Hematohezija Krvarenje iz usne šupljine Nelagoda u želucu Stomatitis Diskoloracija zuba
Poremećaji jetre i žuči			Tromboza vene porte Povišenje transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Ekhimoze Osip	Alopecija Fotosenzitivna reakcija Akne Kontaktni dermatitis Suha koža Ekcem Eritem Eksfolijativni osip Poremećen rast dlaka Prurigo Purpura Papularni osip Pruritični osip Kožni nodul Neuobičajen miris kože Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Mialgija Spazam mišića Bol u ekstremitetima Bol u leđima Kostobolja	Stezanje u mišićima Slabost mišića Bol u ramenima Trzanje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Vaginalna hemoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Periferni edem Bolest nalik influenci Bol Astenija Pireksija Zimica Reakcija na mjestu primjene injekcije Periferno oticanje***	Hemoragija na mjestu primjene injekcije Bol u prsištu Razdražljivost Malaksalost Edem lica Osjećaj vrućine Osjećaj nervoze

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Pretrage			Povišeni krvni tlak Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Povišena tjelesna temperatura Sniženje tjelesne težine Povišenje tjelesne težine
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		Kontuzija	

* vidjeti dio 4.4

** Reakcije preosjetljivosti uključujući slučajeve osipa, urtikarije i angioedema

*** Dodatne nuspojave primijećene u ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika

**** Dodatne nuspojave primijećene u odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju do 12 mjeseci

Odrasla populacija s ITP-om u trajanju do 12 mjeseci

Sigurnosni profil romiplostima u odraslih bolesnika bio je sličan, bez obzira na trajanje ITP-a. Konkretno, u integriranu analizu ITP-a u trajanju od ≤ 12 mjeseci ($n = 311$) bilo je uključeno 277 odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju od ≤ 12 mjeseci koji su primili najmanje jednu dozu romiplostima u 9 ispitivanja ITP-a (vidjeti također dio 5.1). U ovoj integriranoj analizi sljedeće nuspojave (incidencije od najmanje 5% i barem 5% češće kod primjene lijeka Nplate u usporedbi s placebom ili standardom skrbi) javile su se u bolesnika koji su primali romiplostim s ITP-om u trajanju do 12 mjeseci, ali nisu primijećene u odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci: bronhitis, sinusitis (prijavljene često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji, 282 pedijatrijska ispitanika s ITP-om liječena su romiplostimom u 2 kontrolirana i 3 nekontrolirana klinička ispitivanja. Medijan trajanja izloženosti lijeku bio je 65,4 tjedana. Ukupan sigurnosni profil bio je sličan onome u odraslih bolesnika.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika potječu iz obje randomizirane sigurnosne skupine pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (2 kontrolirana klinička ispitivanja) i sigurnosne skupine pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (2 kontrolirana i 3 nekontrolirana klinička ispitivanja), gdje je incidencija kod ispitanika bila najmanje 5% veća u skupini na romiplostimu u usporedbi sa skupinom na placebo i iznosila najmanje 5% u ispitanika liječenih romiplostimom.

Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 1 godine i starijih bile su infekcija gornjeg respiratornog trakta, rinitis, kašalj, orofaringealna bol, bol u gornjem dijelu abdomena, proljev, osip, pireksija, kontuzija (prijavljeno vrlo često ($\geq 1/10$)) te faringitis, konjunktivitis, infekcija uha, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urtikarija i periferno oticanje (prijavljeno često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)).

Orofaringealna bol, bol u gornjem dijelu abdomena, rinitis, faringitis, konjunktivitis, infekcija uha, sinusitis i periferno oticanje bile su dodatne nuspojave primijećene u ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s onima primijećenima u ispitivanjima u odraslih.

Neke od nuspojava primijećenih u odraslih prijavljene su češće u pedijatrijskih ispitanika, kao što su kašalj, proljev, osip, pireksija i kontuzija koje su prijavljene vrlo često ($\geq 1/10$) u pedijatrijskih bolesnika te purpura i urtikarija koje su prijavljene često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskih bolesnika.

Opis pojedinih nuspojava

Reakcije navedene u nastavku također se smatraju povezanim s liječenjem romiplostimom.

Događaji krvarenja

Tijekom cijelog kliničkog programa ispitivanja ITP-a u odraslih bolesnika uočen je obrnuto proporcionalni odnos između događaja krvarenja i broja trombocita. Svi klinički značajni ($\geq$ stupanj 3) događaji krvarenja dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 30 \times 10^9/l$. Svi događaji krvarenja $\geq$ stupnja 2 dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 50 \times 10^9/l$. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj incidenciji događaja krvarenja između bolesnika liječenih lijekrom Nplate ili placebo.

U dva placebo kontrolirana ispitivanja kod odraslih, 9 bolesnika je prijavilo događaj krvarenja koji se smatrao ozbiljnim (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*) [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31)). Događaji krvarenja stupnja 2 ili višeg bili su prijavljeni u 15% bolesnika liječenih romiplostimom te u 34% bolesnika koji su dobivali placebo (omjer izgleda; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

U ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika, srednja vrijednost (SD) broja kompozitnih događaja krvarenja (vidjeti dio 5.1) bila je 1,9 (4,2) za skupinu na romiplostimu i 4,0 (6,9) za skupinu na placebo.

Trombocitoza

Analizom svih odraslih bolesnika s ITP-om koji su primali romiplostim u 4 kontrolirana i 5 nekontroliranih kliničkih ispitivanja nađena su 3 događaja trombocitoze, $n = 271$. Ni kod jednog od njih 3 nisu zabilježene kliničke posljedice koje bi bile povezane s povećanim brojem trombocita.

Trombocitoza u pedijatrijskih ispitanika zabilježena je manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), uz incidenciju u ispitanika koja je iznosila 1 (0,4%). Incidencija u ispitanika iznosila je 1 (0,4%) za ili $\geq$ stupanj 3 ili ozbiljnu trombocitozu.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja

Analizom svih odraslih bolesnika s ITP-om koji su primali romiplostim u 4 kontrolirana i 5 nekontroliranih kliničkih ispitivanja nakon prekida liječenja nađena su 4 događaja trombocitopenije, $n = 271$ (vidjeti dio 4.4)

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u odraslih ispitanika s MDS-om, liječenje romiplostimom bilo je prekinuto prije vremena zbog brojčanog porasta slučajeva progresije MDS bolesti u AML i prolaznog porasta broja blasta u bolesnika liječenih s romiplostimom u usporedbi s placebo. Kod slučajeva progresije MDS bolesti u AML, bolesnici s RAEB-1 početnom klasifikacijom MDS-a imali su veću vjerojatnost progresije bolesti u AML (vidjeti dio 4.4). Ukupno preživljenje bilo je slično placebo.

Povećanje retikulina u koštanoj srži

Tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih, liječenje romiplostimom prekinuto je u 4 od 271 bolesnika zbog odlaganja retikulina u koštanoj srži. U 6 dodatnih bolesnika odlaganje retikulina je uočeno kod biopsije koštane srži (vidjeti dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1), od ispitanika sa procjenjivom biopsijom koštane srži tijekom ispitivanja, u 5 od 27 ispitanika (18,5%) razvio se povećan retikulin u 1. godini nakon izloženosti romiplostimu (kohorta 1), a u 17 od 36 ispitanika (47,2%) razvio se povećan retikulin u 2. godini nakon izloženosti romiplostimu (kohorta 2). Međutim, ni u jednog

ispitanika nisu zamijećene abnormalnosti koštane srži koje ne bi bile u skladu s osnovnom dijagnozom ITP-a na početku ispitivanja ili tijekom liječenja.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, prisutna je mogućnost pojave imunogenosti. Klinička ispitivanja u odraslih bolesnika s ITP-om ispitivala su protutijela na romiplostim i TPO. Dok je 5,7% ispitanika (60/1046) bilo pozitivno na razvijanje protutijela koja se vežu na romiplostim, a 3,2% na protutijela koja se vežu na TPO (33/1046), samo su 4 ispitanika bila pozitivna na neutralizirajuća protutijela na romiplostim, ali ta protutijela nisu pokazivala križnu reakciju s endogenim TPO-om. Od ta 4 ispitanika, u posljednjoj vremenskoj točki u kojoj su se od ispitanika prikupljali podaci, 2 ispitanika su bila negativna na neutralizirajuća protutijela na romiplostim (prolazno pozitivan nalaz), a 2 su i dalje bila pozitivna (postojana protutijela). Incidencija od prije postojećih protutijela na romiplostim i TPO je bila 3,3% (35/1046), odnosno 3,0% (31/1046).

U ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika, incidencija protutijela koja se vežu na romiplostim u bilo kojem trenutku bila je 9,6% (27/282). Od 27 ispitanika, 2 ispitanika su na početku ispitivanja imala prethodno postojeća ne-neutralizirajuća protutijela koja se vežu na romiplostim. Dodatno, 2,8% (8/282) ispitanika razvilo je neutralizirajuća protutijela na romiplostim. Ukupno je 3,9% (11/282) ispitanika imalo protutijela koja se vežu na TPO u bilo kojem trenutku tijekom liječenja romiplostimom. Od ovih 11 ispitanika, 2 ispitanika su imala prethodno postojeća ne-neutralizirajuća protutijela koja se vežu na TPO. Jedan ispitanik (0,35%) je nakon početka ispitivanja imao slabo pozitivan rezultat na neutralizirajuća protutijela na TPO (dosljedno je bio negativan na protutijela na romiplostim), dok je na početku ispitivanja imao negativan nalaz. Kod ispitanika je zamijećen prolazan odgovor protutijela na neutralizirajuća protutijela na TPO, s negativnim nalazom u posljednjoj vremenskoj točki u kojoj su se od njega prikupljali podaci tijekom ispitivanja.

U postmarketinškom ispitivanju u obliku registra bilo je uključeno 19 potvrđenih pedijatrijskih bolesnika. Incidencija protutijela koja se vežu na romiplostim bila je 16% (3/19) nakon liječenja, od kojih je 5,3% (1/19) bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela na romiplostim. Nisu potvrđena protutijela na TPO. U ovo ispitivanje bila su uključena ukupno 184 potvrđena odrasla bolesnika; za ove bolesnike, incidencija protutijela koja se vežu na romiplostim bila je 3,8% (7/184) nakon liječenja, od kojih je 0,5% (1/184) bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela na romiplostim. Ukupno je 2,2% (4/184) odraslih bolesnika razvilo ne-neutralizirajuća protutijela koja se vežu na TPO.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu primijećeni nikakvi štetni učinci na štakore kojima je dana jedna doza od 1000 µg/kg ili na majmune nakon opetovane primjene romiplostima u dozi 500 µg/kg (što je 100 ili 50 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 10 µg/kg).

Dode li do predoziranja, broj trombocita može izrazito porasti te dovesti do trombotičko/tromboembolijskih komplikacija. Ako je broj trombocita izrazito povišen, potrebno je prekinuti primjenu Nplatea te pomno pratiti broj trombocita. Ponovno započinjanje liječenja Nplateom treba biti prema uputama o doziranju i primjeni (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, ostali sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX04

Mehanizam djelovanja

Romiplostim je Fc-peptidni fuzijski protein („peptibody“) koji signalizira i aktivira unutarstanične transkripcijske putove preko receptora TPO, znanog i kao cMpl, da bi se povećala proizvodnja trombocita. „Peptibody“ molekula je sastavljena od ljudskog imunoglobulina IgG1 Fc domene, sa svakom jednolančanom podjedinicom kovalentno vezanom na C-krajevima za peptidni lanac, koji sadrži dvije domene za vezanje receptora TPO.

Romiplostim nema slijed aminokiselina sličan endogenom trombopoetinu. U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, protutijela na romiplostim nisu križno reagirala s endogenim TPO.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost romiplostima praćeni su u razdoblju do 3 godine kontinuirana liječenja. U kliničkim ispitivanjima liječenje romiplostimom rezultiralo je porastom broja trombocita, sukladno povećanju doze. Vrijeme da se postigne maksimalan učinak na broj trombocita je prosječno 10 do 14 dana, neovisno o dozi. Nakon jedne supkutane doze od 1 do 10 µg/kg romiplostima u bolesnika s ITP-om, vršni broj trombocita bio je 1,3 do 14,9 puta veći nego početni broj trombocita tijekom 2 do 3 tjedna, a terapijski odgovor varirao je od bolesnika do bolesnika. Broj trombocita u bolesnika s ITP-om koji su primili 6 tjednih doza od 1 do 3 µg/kg romiplostima bio je u rasponu od 50 do $450 \times 10^9/l$ u većine bolesnika. Od 271 bolesnika koji su primili romiplostim u kliničkim ispitivanjima ITP-a, njih 55 (20%) je imalo 65 godina ili više, a među njima je bilo 27 (10%) u dobi od 75 godina ili starijih. U placebo kontroliranim ispitivanjima nije bilo razlike između mlađih i starijih bolesnika u sigurnosti i djelotvornosti romiplostima.

Rezultati pivotalnih placebo kontroliranih ispitivanja

Sigurnost i djelotvornost romiplostima ispitivana je u dva placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja na odraslim bolesnicima s ITP-om, kod kojih je provedena barem jedna linija liječenja prije uključivanja u ispitivanje, a reprezentativni su za cijeli spektar sličnih bolesnika s ITP-om.

Ispitivanje S1 (20030212) pratilo je nesplenektomirane bolesnike, koji su imali neodgovarajući terapijski odgovor ili nisu dobro podnosili prethodne terapije. Bolesnici su imali dijagnosticiran ITP u medijanu od 2,1 godine (raspon: 0,1 do 31,6) prije uključivanja u ispitivanje te su imali medijan od 3 (raspon: 1 do 7) provedene linije liječenja zbog ITP-a prije početka ispitivanja. Prijašnja liječenja uključuju kortikosteroide (90% svih bolesnika), imunoglobuline (76%), rituksimab (29%), kemoterapiju (21%), danazol (11%) i azatioprin (5%). Medijan broja trombocita pri uključanju bolesnika u ispitivanje bio je $19 \times 10^9/l$.

U ispitivanje S2 (20030105) uključeni su bolesnici koji su nakon splenektomije i dalje imali trombocitopeniju. Bolesnici su imali dijagnozu ITP-a u medijanu od 8 godina (raspon: 0,6 do 44,8) prije uključivanja u ispitivanje. Uz splenektomiju, bolesnici su imali medijan od 6 (raspon: 3 do 10) provedenih linija liječenja zbog ITP-a prije početka ispitivanja. Prijašnja liječenja uključuju kortikosteroide (98% svih bolesnika), imunoglobuline (97%), rituksimab (71%), danazol (37%), kemoterapiju (68%) i azatioprin (24%). Medijan broja trombocita pri uključivanju bolesnika u ispitivanje bio je $14 \times 10^9/l$.

Oba ispitivanja imala su sličan dizajn. Bolesnici (≥ 18 godina) su randomizirani (omjer 2 : 1) ili da dobiju početnu dozu romiplostima 1 µg/kg ili placebo. Dobivali su jednu injekciju tjedno supkutano tijekom 24 tjedna. Doze su bile prilagođene da održavaju broj trombocita od 50 do $200 \times 10^9/l$. U oba ispitivanja djelotvornost je mjerena porastom udjela bolesnika u kojih je postignut dugotrajniji

zadovoljavajući broj (odgovor) trombocita. Medijan prosječne tjedne doze u splenektomiranih bolesnika bio je 3 µg/kg, a u nesplenektomiranih 2 µg/kg.

Značajno veći udio bolesnika koji su primali romiplostim je postigao dugotrajni porast broja trombocita u usporedbi s onima koji su primali placebo u oba ispitivanja. Nakon prva 4 tjedna primjene romiplostima, broj trombocita se zadržao $\geq 50 \times 10^9/l$ u 50% do 70% bolesnika tijekom šestomjesečnog liječenja u placebo kontroliranim ispitivanjima. U placebo skupini, zadovoljavajući porast broja trombocita zabilježen je kod 0% do 7% bolesnika tijekom šestomjesečnog liječenja. Sažetak glavnih ishoda djelotvornosti nalazi se u tablici ispod.

Sažetak o djelotvornosti prema rezultatima placebo kontroliranih ispitivanja

	Ispitivanje 1 nesplenektomirani bolesnici		Ispitivanje 2 splenektomirani bolesnici		Skupni rezultati ispitivanja 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Broj (%) bolesnika s dugotrajnim odgovorom trombocita^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-vrijednost	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Broj (%) bolesnika s ukupnim odgovorom trombocita^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Srednja vrijednost broja tjedana s odgovorom trombocita^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Broj (%) bolesnika kojima je bila nužna hitna (rescue) terapija^d	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-vrijednost	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Ispitivanje 1 nesplenektomirani bolesnici		Ispitivanje 2 splenektomirani bolesnici		Skupni rezultati ispitivanja 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Broj (%) bolesnika s dugotrajnim odgovorom trombocita na stabilnoj dozi^c	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-vrijednost	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Dugotrajan odgovor trombocita definiran je tjednim brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ mjereno 6 ili više puta od 18. do 25. tjedna ispitivanja, i to ako nije bila potrebna hitna (engl. *rescue*) terapija za vrijeme liječenja.

^b Ukupan odgovor trombocita definiran je kao postizanje dugotrajnog ili prolaznog porasta broja trombocita. Prolazni odgovor trombocita definiran je tjednim brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$, i to u 4 ili više puta od 2. do 25. tjedna ispitivanja, ali bez dugotrajnog odgovora trombocita. Bolesnici možda neće imati tjedni porast broja trombocita unutar 8 tjedana od dobivanja hitne terapije.

^c Broj tjedana s odgovorom trombocita definiran je kao broj tjedana s brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ za razdoblje od 2. do 25. tjedna ispitivanja. Bolesnici možda neće imati tjedni porast broja trombocita unutar 8 tjedana od dobivanja hitne terapije.

^d Hitna (engl. *rescue*) terapija definirana je kao bilo koja druga terapija koja je primijenjena kako bi došlo do povećanja broja trombocita. Bolesnici kojima je bila potrebna hitna terapija nisu uključeni u procjenu dugotrajnog odgovora trombocita. Hitne terapije dopuštene u ovom ispitivanju bile su intravenski imunoglobulin (i.v. Ig), transfuzije trombocita, anti-D imunoglobulin te kortikosteroidi.

^e Stabilna doza definirana je kao doza održavana unutar $\pm 1 \mu g/kg$ tijekom posljednjih 8 tjedana liječenja.

Rezultati ispitivanja u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim i kroničnim ITP-om

Ispitivanje S3 (20080435) bilo je otvoreno ispitivanje u jednoj skupini u odraslih bolesnika koji su imali nedostatan odgovor (broj trombocita u krvi $\leq 30 \times 10^9/l$) na prvu liniju liječenja. U ispitivanje je bilo uključeno 75 bolesnika s medijanom dobi od 39 godina (raspon: 19 do 85), a 59% su bile žene.

Medijan vremena od dijagnoze ITP-a do uključivanja u ispitivanje bio je 2,2 mjeseca (raspon: 0,1 do 6,6). Šezdeset posto bolesnika (n = 45) imalo je ITP u trajanju od < 3 mjeseca, a 40% (n = 30) imalo je ITP u trajanju od ≥ 3 mjeseca. Medijan broja trombocita u krvi pri probiru bio je $20 \times 10^9/l$. Prethodne terapije za ITP uključivale su kortikosteroide, imunoglobuline i anti-D imunoglobuline. Bolesnicima koji su prethodno primali lijekove za ITP u konstantnom rasporedu doziranja bio je dopušten nastavak liječenja ovim lijekovima tijekom ispitivanja. Hitne terapije (tj. kortikosteroidi, intravenski imunoglobulin (i.v. Ig), transfuzije trombocita, anti-D imunoglobulin, dapson, danazol i azatioprin) bile su dopuštene.

Bolesnici su primali romiplostim supkutanom injekcijom jedanput tjedno tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja s individualnim prilagodbama doze, kako bi se održao broj trombocita ($50 \times 10^9/l$ do $200 \times 10^9/l$). Tijekom ispitivanja, medijan tjedne doze romiplostima bio je $3 \mu g/kg$ (25. – 75. percentil: 2 – $4 \mu g/kg$).

Od 75 bolesnika uključenih u ispitivanje 20080435, 70 (93%) je imalo odgovor trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja. Prosječni broj mjeseci s odgovorom trombocita tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja bio je 9,2 (95% CI: 8,3, 10,1) mjeseci; medijan je bio 11 (95% CI: 10, 11) mjeseci. Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do prvog odgovora trombocita bila je 2,1 tjedna (95% CI: 1,1, 3,0). Dvadeset i četiri (32%) bolesnika imala su remisiju bez liječenja kako je definirano održavanjem broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom najmanje 6 mjeseci bez romiplostima i bilo kakvih lijekova za ITP (istodobna ili hitna terapija); medijan vremena do početka održavanja broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom najmanje 6 mjeseci bio je 27 tjedana (raspon: 6 do 57).

U integriranu analizu učinkovitosti bilo je uključeno 277 odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju od ≤ 12 mjeseci koji su primili najmanje jednu dozu romiplostima u 9 ispitivanja ITP-a (uključujući ispitivanje S3). Od 277 bolesnika liječenih romiplostimom, 140 bolesnika imalo je novodijagnosticirani ITP (trajanje ITP-a < 3 mjeseca), a 137 bolesnika imalo je kronični ITP (trajanje ITP-a ≥ 3 do ≤ 12 mjeseci). Postotak bolesnika koji su postigli dugotrajni odgovor trombocita, definiran kao postizanje broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ kod najmanje 6 tjednih mjerenja od 18. do 25. tjedna liječenja, bio je 50% (95% CI: 41,4% do 58,6%) za 140 bolesnika s novodijagnosticiranim ITP-om i 55% (95% CI: 46,7% do 64,0%) za 137 bolesnika s kroničnim ITP-om. Medijan (Q1, Q3) postotka vremena s odgovorom trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ iznosio je 100,0% (70,3%, 100,0%) za bolesnike s novodijagnosticiranim ITP-om i 93,5% (72,2%, 100,0%) za bolesnike s kroničnim ITP-om. Također, postotak bolesnika kojima je bila potrebna hitna terapija bio je 47,4% za bolesnike s novodijagnosticiranim ITP-om i 44,9% za bolesnike s kroničnim ITP-om.

Rezultati studija u usporedbi sa standardnom skrbi u nesplenektomiranih bolesnika

Studija S4 (20060131) bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u odraslih ispitanika koji su primali romiplostim ili standardnu medicinsku skrb. Bolesnici su imali dijagnozu ITP-a u medijanu od 2 godine (raspon: 0,01 do 44,2) prije uključivanja u ispitivanje. Ova je studija ocjenjivala nesplenektomirane bolesnike s ITP-om i brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim je bio primijenjen u 157 ispitanika supkutnom injekcijom jedanput tjedno, počevši s dozom od 3 $\mu g/kg$, koja je tijekom studije prilagođena unutar raspona od 1 do 10 $\mu g/kg$ kako bi se broj trombocita održao između 50 i 200 $\times 10^9/l$, a kod 77 ispitanika je primijenjena standardna skrb u skladu sa standardnom praksom ustanove ili terapijskim smjernicama.

Ukupna incidencija splenektomije u ispitanika u skupini na romiplostimu bila je 8,9% (14 od 157 ispitanika) u usporedbi s 36,4% (28 od 77 ispitanika) u skupini sa standardnom skrbi, uz omjer izgleda (romiplostim naspram standardnoj skrbi) od 0,17 (95% CI: 0,08, 0,35).

Ukupna incidencija neuspjeha liječenja u ispitanika bila je 11,5% (18 od 157 ispitanika) u skupini na romiplostimu, u usporedbi s 29,9% (23 od 77 ispitanika) u skupini sa standardnom skrbi, uz omjer izgleda (romiplostim naspram standardnoj skrbi) od 0,31 (95% CI: 0,15, 0,61).

Od 157 ispitanika koji su randomizirani u skupinu na romiplostimu, tri ispitanika nisu primila romiplostim. Od 154 ispitanika koji su primili romiplostim, ukupni medijan izloženosti romiplostimu bio je 52,0 tjedana, u rasponu od 2 do 53 tjedna. Najčešće primjenjivana tjedna doza bila je između 3 i 5 $\mu g/kg$ (25. do 75. percentil; medijan 3 $\mu g/kg$).

Od 77 ispitanika koji su randomizirani u skupinu sa standardnom skrbi, dva ispitanika nisu primila standardnu skrb. Od 75 ispitanika koja su primila najmanje jednu dozu liječenja u sklopu standardne skrbi, ukupni medijan izloženosti standardnoj skrbi bio je 51 tjedan, u rasponu od 0,4 do 52 tjedna.

Smanjenje doze dopuštenih drugih lijekova za ITP

U oba placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja bio je dopušten nastavak liječenja lijekovima za ITP koje su odrasli bolesnici prethodno primali u konstantnom rasporedu doziranja (kortikosteroidi, danazol i/ili azatioprin). Dvadeset jedan nesplenektomiran i 18 splenektomiranih bolesnika nastavilo je uzimati prethodne lijekove za ITP (uglavnom kortikosteroide) od početka ispitivanja. Svi (100%) splenektomirani bolesnici koji su primali romiplostim bili su u mogućnosti smanjiti dozu tih drugih lijekova za ITP za više od 25%, ili su ih čak prekinuli uzimati do kraja liječenja, što je bio slučaj sa samo 17% bolesnika koji su dobivali placebo. 73% nesplenektomiranih bolesnika koji su primali romiplostim bilo je u mogućnosti smanjiti dozu za više od 25%, ili prekinuti dotadašnju terapiju drugim lijekovima za ITP do kraja ispitivanja, što je bio slučaj u 50% bolesnika liječenih placebom (vidjeti dio 4.5).

Događaji krvarenja

Tijekom cijelog kliničkog programa ispitivanja ITP-a u odraslih bolesnika uočen je obrnuto proporcionalni odnos između događaja krvarenja i broja trombocita. Svi klinički značajni ($\geq$ stupanj 3) događaji krvarenja dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 30 \times 10^9/l$. Svi događaji krvarenja $\geq$ stupnja 2 dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 50 \times 10^9/l$. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj incidenciji događaja krvarenja između bolesnika liječenih romiplostimom ili placebo.

U dva placebo kontrolirana ispitivanja u odraslih, 9 bolesnika je prijavilo događaj krvarenja koji se smatrao ozbiljnim (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*) [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31)). Događaji krvarenja stupnja 2 ili višeg su zabilježeni u 15% bolesnika liječenih romiplostimom te u 34% bolesnika koji su dobivali placebo (omjer izgleda; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja podataka koji se odnose na djecu u dobi od < 1 godine.

Sigurnost i djelotvornost romiplostima ispitivana je u dva placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja. Ispitivanje S5 (20080279) bilo je ispitivanje faze 3 u trajanju od 24 tjedna liječenja romiplostimom, a ispitivanje S6 (20060195) bilo je ispitivanje faze 1/2 u trajanju od 12 tjedana liječenja romiplostimom (do 16 tjedana za bolesnike koji ispunjavaju uvjete s odgovorom na terapiju uključene u farmakokinetičku procjenu u trajanju od 4 tjedna).

U oba ispitivanja uključeni su pedijatrijski ispitanici (u dobi od ≥ 1 godine i < 18 godina) s trombocitopenijom (definirana srednjom vrijednosti od 2 mjerenja broja trombocita $\leq 30 \times 10^9/l$ od kojih ni jedan nije $> 35 \times 10^9/l$ u oba ispitivanja) s dijagnozom ITP-a, neovisno o statusu splenektomije.

U ispitivanju S5, 62 ispitanika bila su randomizirana u omjeru 2:1 za primanje romiplostima ($n = 42$) ili placeba ($n = 20$) i raspoređena u 1 od 3 dobne kohorte. Početna doza romiplostima bila je $1 \mu g/kg$, a doze su bile prilagođene da održavaju broj trombocita od 50 do $200 \times 10^9/l$. Najčešća tjedna doza bila je $3-10 \mu g/kg$, a najveća dopuštena doza tijekom ispitivanja bila je $10 \mu g/kg$. Bolesnici su dobivali jednu injekciju tjedno supkutano tijekom 24 tjedna. Od ova 62 ispitanika, 48 ispitanika je imalo ITP u trajanju od > 12 mjeseci (32 ispitanika je primalo romiplostim, a 16 ispitanika je primalo placebo).

Primarna mjera ishoda bila je incidencija dugotrajnog odgovora, definirana kao postizanje broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ kod najmanje 6 tjednih mjerenja od 18. do 25. tjedna liječenja. Ukupno, značajno veći udio ispitanika u skupini na romiplostimu postigao je primarnu mjeru ishoda u usporedbi s ispitanicima u skupini na placebo ($p = 0,0018$). Ukupno su 22 ispitanika (52%) imalo dugotrajan odgovor trombocita u skupini na romiplostimu u usporedbi s 2 ispitanika (10%) u skupini na placebo: ≥ 1 i < 6 godina 38% naspram 25%; ≥ 6 i < 12 godina 56% naspram 11%; ≥ 12 i < 18 godina 56% naspram 0%.

U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, incidencija dugotrajnog odgovora bila je također značajno veća u skupini na romiplostimu u usporedbi sa skupinom na placebo ($p = 0,0022$). Ukupno je 17 ispitanika (53,1%) imalo dugotrajan odgovor trombocita u skupini na romiplostimu u usporedbi s 1 ispitanikom (6,3%) u skupini na placebo: ≥ 1 i < 6 godina 28,6% naspram 25%; ≥ 6 i < 12 godina 63,6% naspram 0%; ≥ 12 i < 18 godina 57,1% naspram 0%.

Kompozitni događaj krvarenja definiran je kao klinički značajan događaj krvarenja ili uporaba hitne (engl. *rescue*) terapije za sprečavanje klinički značajnog događaja krvarenja od 2. do 25. tjedna liječenja. Klinički značajan događaj krvarenja definiran je prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), verzija 3.0, kao događaj krvarenja stupnja ≥ 2 . Srednja vrijednost (SD) broja kompozitnih događaja krvarenja bila je 1,9 (4,2) za skupinu na romiplostimu i 4,0 (6,9) za skupinu na placebo s medijanom

(Q1, Q3) broja događaja krvarenja od 0,0 (0, 2) za skupinu na romiplostimu i 0,5 (0, 4,5) u skupini na placebo. U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, srednja vrijednost (SD) broja kompozitnih događaja krvarenja bila je 2,1 (4,7) za skupinu na romiplostimu i 4,2 (7,5) za skupinu na placebo s medijanom (Q1, Q3) broja događaja krvarenja od 0,0 (0, 2) za skupinu na romiplostimu i 0,0 (0, 4) u skupini na placebo. Budući da statistički test za incidenciju uporabe hitne terapije nije bio značajan, nije proveden statistički test za mjeru ishoda broja kompozitnih događaja krvarenja.

U ispitivanju S6, 22 ispitanika bila su randomizirana u omjeru 3:1 za primanje romiplostima (n = 17) ili placebo (n = 5). Doze su se povećavale u koracima od 2 µg/kg svaka 2 tjedna, a ciljni broj trombocita bio je $\geq 50 \times 10^9/l$. Liječenje romiplostimom rezultiralo je statistički značajno većom incidencijom odgovora trombocita u usporedbi s placebom (p = 0,0008). Od ova 22 ispitanika, 17 ispitanika je imalo ITP u trajanju od > 12 mjeseci (14 ispitanika je primalo romiplostim, a 3 ispitanika su primala placebo). Liječenje romiplostimom rezultiralo je statistički značajno većom incidencijom odgovora trombocita u usporedbi s placebom (p = 0,0147).

Pedijatrijskim ispitanicima koji su završili prethodno ispitivanje romiplostima (uključujući ispitivanje S5) dozvoljeno je uključivanje u ispitivanje S7 (20090340), otvoreni nastavak ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene romiplostima u trombocitopeničnih pedijatrijskih ispitanika s ITP-om.

U ispitivanje je uključeno ukupno 66 ispitanika, uključujući 54 ispitanika (82%) koji su završili ispitivanje S5. Od ovih ispitanika, njih 65 (98,5%) je primilo najmanje 1 dozu romiplostima. Medijan (Q1, Q3) trajanja liječenja bio je 135,0 tjedana (95,0 tjedana, 184,0 tjedana). Medijan (Q1, Q3) prosječne tjedne doze bio je 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medijan (Q1, Q3) najčešće primijenjene doze u ispitanika tijekom trajanja liječenja bio je 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Od 66 bolesnika uključenih u ispitivanje, 63 bolesnika je imalo ITP u trajanju od > 12 mjeseci. Svih 63 bolesnika su primili najmanje 1 dozu romiplostima. Medijan (Q1, Q3) trajanja liječenja bio je 138,0 tjedana (91,1 tjedana, 186,0 tjedana). Medijan (Q1, Q3) prosječne tjedne doze bio je 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medijan (Q1, Q3) najčešće primijenjene doze u bolesnika tijekom trajanja liječenja bio je 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

Tijekom ispitivanja, ukupna incidencija odgovora trombocita u ispitanika (1 ili više mjerenja broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ bez hitne terapije) bila je 93,8% (n = 61) i bila je slična za sve dobne skupine. Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) broja mjeseci s odgovorom trombocita bio je 30,0 mjeseci (13,0 mjeseci, 43,0 mjeseci), a medijan (Q1, Q3) vremena u ispitivanju bio je 34,0 mjeseci (24,0 mjeseci, 46,0 mjeseci). Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) postotka mjeseci s odgovorom trombocita bio je 93,33% (67,57%, 100,00%) i bio je sličan za sve dobne skupine.

U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, ukupna incidencija odgovora trombocita u ispitanika bila je 93,7% (n = 59) i bila je slična za sve dobne skupine. Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) broja mjeseci s odgovorom trombocita bio je 30,0 mjeseci (13,0 mjeseci, 43,0 mjeseci), a medijan (Q1, Q3) vremena u ispitivanju bio je 35,0 mjeseci (23,0 mjeseci, 47,0 mjeseci). Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) postotka mjeseci s odgovorom trombocita bio je 93,33% (67,57%, 100,00%) i bio je sličan za sve dobne skupine.

Ukupno je 31 ispitanik (47,7%) istodobno primjenjivao terapiju za ITP tijekom ispitivanja, uključujući 23 ispitanika (35,4%) koji su primijenili hitnu terapiju i 5 ispitanika (7,7%) koji su istodobno primjenjivali lijekove za ITP na početku ispitivanja. Prevalencija istodobne primjene lijekova za ITP u ispitanika pokazala je težnju smanjenju tijekom ispitivanja: od 30,8% (1. do 12. tjedan) do < 20,0% (13. do 240. tjedan) i zatim 0% od 240. tjedna do završetka ispitivanja.

U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, 29 ispitanika (46,0%) je istodobno primjenjivalo terapiju za ITP tijekom ispitivanja, uključujući 21 ispitanika (33,3%) koji je primijenio hitnu terapiju i 5 bolesnika (7,9%) koji su istodobno primjenjivali lijekove za ITP na početku ispitivanja. Prevalencija istodobne primjene lijekova za ITP u ispitanika pokazala je težnju smanjenju tijekom ispitivanja: od 31,7% (1. do 12. tjedan) do < 20,0% (13. do 240. tjedan) i zatim 0% od 240. tjedna do završetka ispitivanja.

Prevalencija primjene hitne terapije u ispitanika pokazala je težnju smanjenju tijekom ispitivanja: od 24,6% (1. do 12. tjedan) do < 13,0% (13. do 216. tjedan) i zatim 0% od 216. tjedna do završetka ispitivanja. Slično smanjenje prevalencije primjene hitne terapije tijekom ispitivanja primijećeno je u podskupini ispitanika s ITP-om > u trajanju od 12 mjeseci: od 25,4% (1. do 12. tjedan) do ≤ 13,1% (13. do 216. tjedan) i zatim 0% od 216. tjedna do završetka ispitivanja.

Ispitivanje S8 (20101221) bilo je dugoročno, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 u jednoj skupini provedeno na 203 pedijatrijska bolesnika kojima je ITP dijagnosticiran u trajanju najmanje 6 mjeseci i koji su primili najmanje 1 prethodnu terapiju za ITP (isključujući romiplostim) ili nisu bili podobni za druge terapije za ITP. Romiplostim je bio primijenjen supkutanom injekcijom jedanput tjedno, počevši s dozom od 1 µg/kg, s tjednim povećanjima do maksimalne doze od 10 µg/kg, da bi se postigao ciljni broj trombocita između $50 \times 10^9/l$ i $200 \times 10^9/l$. Medijan dobi bolesnika bio je 10 godina (raspon: 1 do 17 godina), a medijan trajanja liječenja bio je 155,9 (raspon: 8,0 do 163,0) tjedana.

Srednja vrijednost (SD) i medijan postotka vremena s odgovorom trombocita (broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$) u prvih 6 mjeseci od početka primjene romiplostima bez hitne terapije u posljednja 4 tjedna bio je 50,57% (37,01), odnosno 50,0%. Ukupno je šezdeset (29,6%) ispitanika dobivalo hitnu terapiju. Hitne terapije (tj. kortikosteroidi, transfuzije trombocita, intravenski imunoglobulin (i.v. Ig), azatioprin, anti-D imunoglobulin i danazol) bile su dopuštene.

U ispitivanju S8 također se procjenjivalo stvaranje retikulina i kolagena u koštanoj srži, kao i abnormalnosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om koji su primali romiplostim. Modificirana Bauermeister ljestvica korištena je za procjenu stvaranja retikulina i kolagena, dok su citogenetika i fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) korištene za dokazivanje abnormalnosti koštane srži. Na temelju dodjele u kohorte u vrijeme uključivanja u ispitivanje, procijenjen je retikulin i kolagen u koštanoj srži bolesnika u 1. godini (kohorta 1) ili 2. godini (kohorta 2) u usporedbi s početnom koštanom srži na početku ispitivanja. Od ukupno 79 bolesnika u 2 kohorte, 27 od 30 (90%) bolesnika u kohorti 1 i 36 od 49 (73,5%) bolesnika u kohorti 2, imalo je procjenjive biopsije koštane srži tijekom ispitivanja. Povećano stvaranje retikulinskih vlakana prijavljeno je za 18,5% (5 od 27) bolesnika u kohorti 1 i 47,2% (17 od 36) bolesnika u kohorti 2. Nijedan bolesnik ni u jednoj kohorti nije razvio kolagensku fibrozu ili abnormalnost koštane srži koja nije bila u skladu s osnovnom dijagnozom ITP-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Na farmakokinetiku romiplostima utjecala je raspoloživost ciljnih molekula, za koju se pretpostavlja da je posredovana TPO receptorima na trombocitima i drugim stanicama trombocitne loze, kao što su megakariociti.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene od 3 do 15 µg/kg romiplostima, maksimalna serumska razina romiplostima u bolesnika s ITP-om postignuta je nakon 7 do 50 sati (medijan 14 sati). Serumske koncentracije razlikovale su se među bolesnicima i nisu korelirale s primijenjenom dozom. Serumske razine romiplostima činile su se obrnuto povezane s brojem trombocita.

Distribucija

Volumen distribucije romiplostima nakon intravenske primjene smanjuje se nelinearno sa 122, 78,8 na 48,2 ml/kg za intravenske doze od 0,3, 1,0 i 10 µg/kg u zdravih ljudi. To nelinearno smanjenje volumena distribucije u skladu je s ciljno posredovanim (megakariociti i trombociti) vezanjem romiplostima, pri čemu se javlja zasićenost receptora kod primjene većih doza.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije romiplostima u ITP bolesnika je između jednog i 34 dana (medijan 3,5 dana).

Eliminacija serumskog romiplostima je djelomično ovisna o receptorima za TPO na trombocitima. Kao rezultat primijenjenih doza, bolesnici s velikim brojem trombocita imat će nižu serumsku koncentraciju i *vice versa*. U drugom kliničkom ispitivanju ITP-a nije uočen porast koncentracija u serumu nakon 6 tjednih doza romiplostima (3 µg/kg).

Posebne populacije

Farmakokinetika romiplostima u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre nije ispitivana. Na farmakokinetiku romiplostima, čini se, ne utječu klinički značajno dob, tjelesna težina i spol.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetičkim svojstvima romiplostima prikupljeni su kroz dva ispitivanja u 21 pedijatrijskog ispitanika s ITP-om. U ispitivanju S6 (20060195), koncentracije romiplostima bile su raspoložive za 17 ispitanika s dozama u rasponu od 1 do 10 µg/kg. U ispitivanju S7 (20090340), koncentracije romiplostima kod intenzivnog mjerenja bile su raspoložive za 4 ispitanika (2 s dozom od 7 µg/kg i 2 s dozom od 9 µg/kg). Serumske koncentracije romiplostima u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om bile su unutar raspona uočenog u odraslih ispitanika s ITP-om koji su primali isti raspon doza romiplostima. Slično odraslim bolesnicima s ITP-om, farmakokinetička svojstva romiplostima su visokovarijabilna u pedijatrijskih ispitanika s ITP-om te nisu pouzdana ni predvidljiva. Međutim, dosadašnji podaci su nedostatni za donošenje ikakvih važnih zaključaka glede utjecaja doze i dobi na farmakokinetička svojstva romiplostima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja primjene višestrukih doza romiplostima na štakorima trajale su 4 tjedna, a na majmunima do 6 mjeseci. Općenito, opaženi učinci u tim ispitivanjima bili su povezani s trombopoetskom aktivnošću romiplostima, te nisu bili uvjetovani duljinom ispitivanja. Reakcije na mjestu primjene injekcije također su bile povezane s primjenom romiplostima. Mijelofibroza je uočena u koštanoj srži štakora u svim testiranim dozama. U tim ispitivanjima mijelofibroza nije uočena u životinja 4 tjedna nakon završetka liječenja, što upućuje na to da je ta pojava reverzibilna.

U jednomjesečnim toksikološkim ispitivanjima na štakorima i majmunima uočeno je blago smanjenje broja crvenih krvnih stanica te vrijednosti hematokrita i hemoglobina. Opažen je i stimulacijski učinak na stvaranje leukocita, jer je broj neutrofila, limfocita, monocita i eozinofila u perifernoj krvi bio blago povećan. Kod dulje kronične primjene u majmuna nije bilo učinka na eritrocitnu i leukocitnu lozu, kad je romiplostim primjenjivan tijekom 6 mjeseci, uz smanjenje doze s tri puta na jednom tjedno. Uz to, u trećoj fazi pivotalnog kliničkog ispitivanja nije primijećena razlika u učinku romiplostima na eritrocitnu i leukocitnu lozu u odnosu na placebo.

Zbog nastanka neutralizirajućih protutijela, farmakodinamički učinci romiplostima u štakora su se smanjivali kod duljeg davanja lijeka. Toksikokinetička ispitivanja pokazala su da protutijela ne utječu na izmjerene koncentracije. Iako su velike doze lijeka testirane u ispitivanjima na životinjama, zbog razlika između laboratorijskih životinjskih vrsta i ljudi glede farmakodinamičkih učinaka romiplostima te učinaka neutralizirajućih protutijela, granice sigurnih doza ne mogu se pouzdano odrediti.

Karcinogeneza

Karcinogeni potencijal romiplostima nije procijenjen. Stoga, rizik moguće karcinogenosti romiplostima u ljudi ostaje nepoznat.

Reproduktivna toksikologija

U svim razvojnim ispitivanjima nastajala su neutralizirajuća antitijela, što je moglo inhibirati učinke romiplostima. U embrio-fetalnim razvojnim ispitivanjima kod miševa i štakora, samo u skotnih mišica došlo je do smanjenja tjelesne težine. U miševa postoji dokaz o povećanom gubitku fetusa. U prenatalnim i postnatalnim razvojnim ispitivanjima u štakora zabilježeno je produljeno trajanje gestacije te blagi porast incidencije perinatalne smrtnosti potomaka. Za romiplostim se zna da prolazi kroz placentnu barijeru u štakora te se može prenijeti s majke na fetus u razvoju i stimulirati stvaranje trombocita u fetusa. Nije uočen učinak romiplostima na plodnost štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
saharoza
L-histidin
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

Nakon rekonstitucije: dokazana kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri temperaturi od 25°C, te 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, kada je lijek zaštićen od svjetlosti i kada se čuva u originalnoj bočici.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 25°C, ili 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C), uz zaštitu od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja: dokazana kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni je 4 sata pri temperaturi od 25°C kada se razrijeđeni lijek čuvao u jednokratnoj štrcaljki, ili 4 sata u hladnjaku (2°C – 8°C) kada se razrijeđeni lijek čuvao u originalnoj bočici.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, i normalno ne bi trebali biti duži od 4 sata na temperaturi od 25°C u jednokratnim štrcaljkama, ili 4 sata u hladnjaku (2°C – 8°C) u originalnim bočicama, uz zaštitu od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom 30 dana, ako se čuva u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozna bočica (prozirno staklo tipa 1) s čepom (klorobutilna guma), prstenom (aluminij) i *flip-off* kapicom (polipropilen). Kapica bočice od 125 µg je bež boje, kapica bočice od 250 µg je crvene boje, a kapica bočice od 500 µg je plave boje.

Kutija sadrži 1 ili 4 bočice romiplostima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Nplate je sterilan, ali nekonzerviran lijek namijenjen za jednokratnu uporabu. Nplate je potrebno rekonstituirati u skladu s principima dobre aseptičke prakse.

Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju treba rekonstituirati s 0,44 ml sterilne vode za injekcije, kako bi se dobio koristan volumen od 0,25 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 125 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju

Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju treba rekonstituirati s 0,72 ml sterilne vode za injekcije, kako bi se dobio koristan volumen od 0,5 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 250 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju treba rekonstituirati s 1,2 ml sterilne vode za injekcije, kako bi se dobio koristan volumen od 1 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 500 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

Sadržaj bočice:

Nplate bočica za jednokratnu primjenu	Ukupni sadržaj romiplostima u bočici		Volumen sterilne vode za injekciju		Koristan volumen lijeka	Konačna koncentracija
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg u 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg u 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg u 1,00 ml	500 µg/ml

Kod rekonstitucije lijeka smije se koristiti samo sterilna voda za injekcije. Kod rekonstitucije lijeka ne smije se koristiti otopina natrijeva klorida ili bakteriostatska voda.

Voda za injekcije ubrizgava se u bočicu. Sadržaj bočice može se lagano vrtjeti i preokretati tijekom otapanja. Bočica se ne smije tresti niti snažno mućkati. Otapanje Nplatea obično traje kraće od 2 minute. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati kako u njoj ne bi bilo vidljivih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina treba biti bistra i bezbojna, a ako postoje vidljive čestice i/ili je promijenjena boja, ne smije se primijeniti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Razrjeđivanje (potrebno kada je izračunata individualna doza za bolesnika manja od 23 µg)

Inicijalnom rekonstitucijom romiplostima s naznačenim volumenima sterilne vode za injekcije dobiva se konačna koncentracija od 500 µg/ml u svim veličinama bočica. Ako je izračunata individualna doza za bolesnika manja od 23 µg (vidjeti dio 4.2), potreban je dodatni korak razrjeđivanja do 125 µg/ml sa **sterilnom otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa**, kako bi se osigurao precizan volumen (vidjeti tablicu u nastavku).

Smjernice o razrjeđivanju:

Nplate bočica za jednokratnu primjenu	Dodati ovaj volumen sterilne otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa u rekonstituiranu bočicu	Koncentracija nakon razrjeđivanja
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Kod razrjeđivanja lijeka smije se koristiti samo sterilna otopina natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa. Kod razrjeđivanja lijeka ne smije se koristiti otopina glukoze (5%) u vodi niti sterilna voda za injekcije. Nisu ispitane druge otopine za razrjeđivanje.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja rekonstituiranog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. veljače 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 250 µg romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,5 ml otopine sadrži 250 µg romiplostima (500 µg/ml). Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 250 µg romiplostima.

Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 500 µg romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 1 ml otopine sadrži 500 µg romiplostima (500 µg/ml). Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 500 µg romiplostima.

Romiplostim je proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *Escherichia coli* (*E. coli*).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijele boje.

Otapalo je bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nplate je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s primarnom imunom trombocitopenijom (ITP), koji ne reagiraju na drugu terapiju (primjerice kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika koji ima iskustvo u liječenju hematoloških bolesti.

Doziranje

Nplate se mora primijeniti supkutanom injekcijom jednom tjedno.

Početna doza

Početna doza romiplostima iznosi 1 µg/kg trenutne tjelesne težine.

Izračunavanje doze

Početna ili daljnja doza jednom tjedno:	Težina* u kg x doza u $\mu\text{g/kg}$ = Individualna doza za tog bolesnika u μg
Volumen za primjenu:	Doza u μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = količina za injiciranje u ml
Primjer:	Kod bolesnika s težinom 75 kg se započinje s 1 $\mu\text{g/kg}$ romiplostima. Individualna doza za tog bolesnika = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg} = 75 \mu\text{g}$ Odgovarajuća količina Nplate otopine za injiciranje = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$

*Pri izračunavanju doze romiplostima na početku liječenja uvijek se mora koristiti trenutnu tjelesnu težinu bolesnika. Sljedeće prilagodbe doze temelje se samo na promjenama broja trombocita, pa se doza povećava za po 1 $\mu\text{g/kg}$ (vidjeti tablicu u nastavku).

Prilagodbe doze

U početku liječenja za izračunavanje doze mora se koristiti bolesnikova trenutna tjelesna težina. Daljnja tjedna doza romiplostima mora se povećavati za po 1 $\mu\text{g/kg}$, sve dok se kod bolesnika ne postigne broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Broj trombocita mora se provjeravati svaki tjedan, sve dok ne postane stabilan ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ tijekom najmanje 4 tjedna bez prilagodbe doze). Nakon toga se broj trombocita mora kontrolirati jednom mjesečno. Ne smije se prijeći maksimalnu tjednu dozu od 10 $\mu\text{g/kg}$.

Prilagodite dozu prema sljedećim uputama:

Broj trombocita ($\times 10^9/\text{l}$)	Postupak
< 50	Povećati tjednu dozu za 1 $\mu\text{g/kg}$
> 150 tijekom dva uzastopna tjedna	Smanjiti tjednu dozu za 1 $\mu\text{g/kg}$
> 250	Ne primjenjivati lijek, provjeravati broj trombocita jednom tjedno Nakon što je broj trombocita pao na < $150 \times 10^9/\text{l}$, ponovno početi davati lijek jednom tjedno u dozi umanjenoj za 1 $\mu\text{g/kg}$

Zbog interindividualne varijabilnosti u odgovoru trombocita, broj trombocita u pojedinim bolesnika može naglo pasti ispod $50 \times 10^9/\text{l}$ nakon sniženja doze ili prekida liječenja. U tim slučajevima, ako je klinički opravdano, povišena gornja vrijednost trombocita može biti prihvatljiva ovisno o medicinskoj procjeni i to kod sniženja doze ($200 \times 10^9/\text{l}$) i kod prekida liječenja ($400 \times 10^9/\text{l}$).

Ako unutar preporučenog raspona doza dođe do gubitka terapijskog učinka, ili se ne može zadržati broj trombocita postignut romiplostimom, mora se odmah razmotriti moguće uzročne čimbenike (vidjeti dio 4.4, gubitak terapijskog učinka romiplostima).

Prekid liječenja

Liječenje romiplostimom se mora prekinuti ako nakon četiri tjedna liječenja romiplostimom u maksimalnoj tjednoj dozi od 10 $\mu\text{g/kg}$ broj trombocita ne naraste do razine dovoljne da bi se spriječilo klinički značajno krvarenje.

Bolesnika se mora povremeno klinički pratiti, a odluku o nastavku liječenja donosi liječnik na osnovi individualne procjene pojedinog bolesnika, koja u nesplenektomiranih bolesnika treba uključiti procjenu s obzirom na splenektomiju. Ponovna pojava trombocitopenije vjerojatna je nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu primijećene razlike u sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika < 65 i ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.1). Iako prema ovim podacima nema potrebe prilagođavati režim doziranja starijim bolesnicima, potreban je oprez zbog malog broja starijih bolesnika uključenih u dosadašnja klinička ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost romiplostima 250/500 μg praška i otopala za otopinu za injekciju, također korištene za samoprimjenu kod odraslih bolesnika koji ispunjavaju uvjete, u bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Samoprimjena kod pedijatrijskih bolesnika nije dopuštena. Nema dostupnih podataka.

Za primjenu u ovoj populaciji mogu biti prikladniji drugi farmaceutski oblici/doze.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Romiplostim se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh zbroj ≥ 7) osim u slučaju kada je očekivana korist primjene veća od identificiranog rizika nastanka tromboze vene porte u bolesnika s trombocitopenijom povezanom s insuficijencijom jetre liječenih agonistima trombopoetina (TPO) (vidjeti dio 4.4).

Ako je upotreba romiplostima neophodna, mora se pažljivo pratiti broj trombocita kako bi se minimalizirao rizik tromboembolijskih komplikacija.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Klinička ispitivanja nisu provedena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nplate se mora koristiti s oprezom u ovoj populaciji bolesnika.

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Nakon rekonstitucije praška, Nplate otopina za injekciju primjenjuje se supkutano. Injekcijski volumen otopine može biti vrlo malen. Potreban je oprez prilikom pripreme Nplatea kada se izračunava doza i kod rekonstitucije s točnim volumenom sterilne vode za injekciju. Potreban je poseban oprez kako bi se osiguralo da je točan volumen Nplatea povučen iz bočice za supkutanu primjenu – mora se koristiti štrcaljka graduirana po 0,01 ml.

Bolesnici koji imaju stabilan broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ najmanje 4 tjedna bez prilagodbe doze, mogu sami primijeniti Nplate otopinu za injekciju, pod nadzorom liječnika. Bolesnici koji ispunjavaju uvjete za samoprimjenu lijeka Nplate trebaju biti educirani u tim postupcima.

Nakon prva 4 tjedna samoprimjene bolesnika treba nadzirati prilikom rekonstitucije i primjene lijeka Nplate. Samo onim bolesnicima koji mogu rekonstituirati i sami primijeniti lijek Nplate je dozvoljeno da nastave sa samoprimjenom.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na proteine iz *E. Coli*.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ponovna pojava trombocitopenije i krvarenja nakon prestanka terapije

Vjerojatno je da će se trombocitopenija ponovno pojaviti nakon prekida terapije romiplostimom. Postoji povećan rizik od krvarenja ako se liječenje romiplostimom prekine uz istodobnu primjenu antikoagulanasa ili antitrombocitnih lijekova. Bolesnike se mora pomno pratiti zbog mogućeg smanjenja broja trombocita i primijeniti terapijske mjere kako bi se izbjeglo krvarenje u slučaju prekida terapije romiplostimom. Preporučuje se, ako je prekinuta terapija romiplostimom, da se liječenje ITP-a nastavi prema trenutačnim terapijskim smjernicama. Dodatne terapijske mjere mogu uključivati prestanak uzimanja antikoagulanasa i/ili antitrombocitnih lijekova, promjenu antikoagulantne terapije ili transfuziju trombocita.

Povećanje retikulina u koštanoj srži

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži može nastati zbog stimulacije TPO receptora, što dovodi do povećanja broja megakariocita u koštanoj srži te mogućeg naknadnog otpuštanja citokina. Sumnja na povećanje retikulina može se postaviti na osnovi morfoloških promjena perifernih krvnih stanica, a može se potvrditi biopsijom koštane srži. Stoga se i prije i tijekom liječenja romiplostimom preporučuje praćenje nalaza kompletne krvne slike (KKS) te staničnih morfoloških abnormalnosti u razmazima periferne krvi. Vidjeti dio 4.8 radi podataka o povećanju količine retikulina opaženih tijekom kliničkih ispitivanja romiplostima.

Primijeti li se prestanak djelotvornosti lijeka, uz abnormalni nalaz u razmazu periferne krvi, mora se prekinuti liječenje romiplostimom te nakon pregleda bolesnika odlučiti je li potrebno učiniti biopsiju koštane srži s obveznim bojenjem za retikulin. Ako je moguće, mora se usporediti s prijašnjim nalazima biopsije koštane srži. Ako je održana djelotvornost Nplatea, uz abnormalnosti u razmazu periferne krvi, nadležni liječnik treba procijeniti što dalje, mora odlučiti da li je potrebna biopsija koštane srži te ponovno procijeniti omjer koristi i rizika daljnje primjene romiplostima i druge načine liječenja ITP-a.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

Trombotički/tromboembolijski događaji koji obuhvaćaju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i infarkt miokarda uočeni su u populaciji liječenoj od ITP-a romiplostimom. Ti su se događaji pojavili bez obzira na broj trombocita (vidjeti dio 4.8). Incidencija trombotičkih/tromboembolijskih događaja u provedenim kliničkim ispitivanjima bila je 6,0% uz primjenu romiplostima i 3,6% uz primjenu placeba. Romiplostim se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za tromboemboliju koji uključuju ali nisu ograničeni samo na nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene rizične faktore (npr. deficijencija ATIII, antifosfolipidni sindrom), stariju životnu dob, dugotrajnu imobilizaciju, maligne bolesti, kontraceptivi i hormonsku nadomjesnu terapiju, operativne zahvate/traume, pretilost i pušenje. Preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi trombotičkih/tromboembolijskih događaja te odmah započelo njihovo liječenje u skladu sa smjernicama ustanove i standardnom medicinskom praksom.

Slučajevi tromboembolijskih događaja, uključujući trombozu vene porte, su prijavljeni u bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti koji su primali romiplostim. Romiplostim se mora primjenjivati s oprezom u tim populacijama bolesnika. Mora se držati smjernica za prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2).

Medikacijske pogreške

Prijavljeni su slučajevi medikacijskih pogrešaka uključujući predoziranje i subdoziranje u bolesnika u kojih se primijenio Nplate, potrebno je slijediti smjernice o izračunu doze, te prilagodbi doze (vidjeti dio 4.2).

Predožiranje može uzrokovati veliko povećanje broja trombocita povezano s trombotičkim/tromboembolijskim komplikacijama. Ukoliko je broj trombocita izrazito povišen, potrebno je prekinuti liječenje Nplateom i pratiti broj trombocita. Ponovno započinjanje liječenja Nplateom treba biti prema uputama o doziranju i primjeni. Subdoziranje može uzrokovati manji broj trombocita od očekivanog i moguće krvarenje. Treba pratiti broj trombocita u bolesnika koji primaju Nplate (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 4.9).

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

Pozitivan omjer koristi i rizika za romiplostim jedino je utvrđen za liječenje trombocitopenije povezane s ITP-om (vidjeti dio 4.1) i romiplostim se ne smije koristiti u ostalim kliničkim stanjima povezanim s trombocitopenijom.

Dijagnoza ITP-a se mora potvrditi u odrasloj i starijoj životnoj dobi isključujući ostale kliničke entitete koji se prezentiraju s trombocitopenijom, posebno se mora isključiti dijagnoza MDS-a. U pravilu je potrebno uzimati aspirat koštane srži i provoditi biopsiju tokom trajanja bolesti i liječenja u bolesnika koji imaju sistemske simptome ili abnormalne znakove kao što su povišene periferne stanice blasta.

U kliničkim ispitivanjima liječenja romiplostimom u bolesnika s MDS-om, primijećeni su slučajevi prolaznog porasta broja blasta i prijavljeni su slučajevi progresije bolesti MDS u AML. U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju u ispitanika s MDS, liječenje romiplostimom bilo je prekinuto prije vremena zbog brojčanog porasta slučajeva s progresijom bolesti u AML i s porastom cirkulirajućih blasta za više od 10% u bolesnika koji su primali romiplostim. Od zamijećenih slučajeva progresije MDS bolesti u AML, bolesnici s RAEB-1 početnom klasifikacijom MDS-a su imali veću vjerojatnost progresije bolesti u AML u usporedbi s MDS nižeg rizika.

Romiplostim se ne smije koristiti za liječenje trombocitopenije zbog MDS-a ili bilo kojeg uzroka trombocitopenije osim ITP-a izvan kliničkih ispitivanja.

Gubitak terapijskog učinka romiplostima

Ako unutar preporučenog raspona doza dođe do gubitka terapijskog učinka, ili se ne može zadržati broj trombocita postignut romiplostimom, moraju se odmah razmotriti moguće uzročne čimbenike, uključujući imunološki odgovor (vidjeti dio 4.8), kao i povećanje retikulina u koštanoj srži (vidjeti gore).

Učinci romiplostima na crvene i bijele krvne stanice

Promjene u vrijednostima crvenih (smanjenje) i bijelih (povećanje) krvnih stanica uočeni su u nekliničkim toksikološkim ispitivanjima na životinjama (štakor i majmun), kao i u bolesnika s ITP-om. Bez obzira na status splenektomije, u bolesnika može doći do istodobne anemije ili leukocitoze (unutar razdoblja od 4 tjedna), ali one su češće zamijećene u bolesnika u kojih je prethodno provedena splenektomija. Praćenje tih parametara mora se razmotriti kod bolesnika tretiranih romiplostimom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Moguće interakcije romiplostima s lijekovima koji se primjenjuju istodobno, zbog vezanja na proteine plazme, su nepoznate.

Lijekovi koji su korišteni u liječenju ITP-a u kombinaciji s romiplostimom u kliničkim ispitivanjima uključuju kortikosteroide, danazol, i/ili azatioprin, intravenski imunoglobulin (i.v. Ig) i anti-D imunoglobulin. Mora se pratiti broj trombocita kod istodobne primjene romiplostima s drugim lijekovima za liječenje ITP-a, kako bi se izbjeglo da broj trombocita bude izvan preporučenog intervala (vidjeti dio 4.2).

Kad se daju u kombinaciji s romiplostimom, doze kortikosteroida, danazola i azatioprina mogu se smanjiti ili se ti lijekovi prestaju davati (vidjeti dio 5.1). Broj trombocita se mora pratiti tijekom smanjenja doze ili ukidanja drugih lijekova za ITP, kako bi se izbjeglo da njihov broj padne ispod preporučenog raspona (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni romiplostima u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da romiplostim prolazi kroz placentu te uzrokuje povišenje broja trombocita u fetusa. Post-implantacijski gubitak te blagi porast perinatalne smrtnosti u mladunaca su također primijećeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Primjena romiplostima nije preporučena tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju romiplostima/njegovih metabolita u majčino mlijeko. Rizik za novorođenče/dojenče ne može biti isključen. Odluku o prekidu dojenja, ili o prekidu terapije romiplostimom, mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete, odnosno korist liječenja romiplostimom za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka vezanih uz plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nplate može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U kliničkim ispitivanjima neki bolesnici su iskusili prolazne napadaje blage do umjerene omaglice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Analizom svih odraslih bolesnika s ITP-om koji su dobivali romiplostim u 4 kontrolirana i 5 nekontroliranih kliničkih ispitivanja utvrđena je ukupna incidencija svih nuspojava od 91,5% (248/271) za ispitanike liječene romiplostimom. Prosječno trajanje izloženosti romiplostimu u ispitivanoj populaciji bolesnika bilo je 50 tjedana.

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka Nplate uključuju: ponovnu pojavu trombocitopenije i krvarenja nakon prestanka terapije, povećanje retikulina u koštanoj srži, trombotičke/tromboembolijske komplikacije, medikacijske pogreške i progresiju postojeće bolesti MDS u AML. Najčešće opažene nuspojave uključuju reakcije preosjetljivosti (uključujući slučajeve osipa, urtikarije i angioedema) te glavobolju.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznata učestalost (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti i klasifikacije organskih sustava prema MedDRA-i, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema incidenciji.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg respiratornog trakta Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Konjunktivitis*** Infekcija uha*** Sinusitis***/**** Bronhitis****	Influenca Lokalizirana infekcija Nazofaringitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Multipli mijelom Mijelofibroza
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Poremećaj koštane srži* Trombocitopenija* Anemija	Aplastična anemija Zatajenje koštane srži Leukocitoza Splenomegalija Trombocitemija Povećan broj trombocita Abnormalan broj trombocita
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost**	Angioedem	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Intolerancija alkohola Anoreksija Smanjen apetit Dehidracija Giht
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Depresija Abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Migrena Parastezije	Klonus Disgeuzija Hipoestezija Hipogeuzija Periferna neuropatija Tromboza transversalnog sinusa
Poremećaji oka			Konjunktivalna hemoragija Poremećaji akomodacije Sljepoća Poremećaji oka Svrbež oka Povećana lakrimacija Edem papile Vidni poremećaji
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Srčani poremećaji		Palpitacije	Infarkt miokarda Ubrzana frekvencija srca
Krvožilni poremećaji		Navale crvenila Duboka venska tromboza	Hipotenzija Periferna embolija Periferna ishemija Flebitis Površinski tromboflebitis Tromboza Eritromelalgija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Orofaringealna bol***	Plućna embolija*	Kašalj Rinoreja Suhoća grla Dispneja Nazalna kongestija Bolno disanje
Poremećaji probavnog sustava	Bol u gornjem dijelu abdomena***	Mučnina Proljev Bol u abdomenu Konstipacija Dispepsija	Povraćanje Rektalna hemoragija Loš zadah Disfagija Gastroezofagealna refluksna bolest Hematohezija Krvarenje iz usne šupljine Nelagoda u želucu Stomatitis Diskoloracija zuba
Poremećaji jetre i žuči			Tromboza vene porte Povišenje transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Ekhimoze Osip	Alopecija Fotosenzitivna reakcija Akne Kontaktni dermatitis Suha koža Ekcem Eritem Eksfolijativni osip Poremećen rast dlaka Prurigo Purpura Papularni osip Pruritični osip Kožni nodul Neuobičajen miris kože Urtikarija
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Mialgija Spazam mišića Bol u ekstremitetima Bol u leđima Kostobolja	Stezanje u mišićima Slabost mišića Bol u ramenima Trzanje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Proteinurija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Vaginalna hemoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Periferni edem Bolest nalik influenci Bol Astenija Pireksija Zimica Reakcija na mjestu primjene injekcije Periferno oticanje***	Hemoragija na mjestu primjene injekcije Bol u prsištu Razdražljivost Malaksalost Edem lica Osjećaj vrućine Osjećaj nervoze
Pretrage			Povišeni krvni tlak Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Povišena tjelesna temperatura Sniženje tjelesne težine Povišenje tjelesne težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Kontuzija	

*vidjeti dio 4.4

** Reakcije preosjetljivosti uključujući slučajeve osipa, urtikarije i angioedema.

*** Dodatne nuspojave primijećene u ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika

**** Dodatne nuspojave primijećene u odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju do 12 mjeseci

Odrasla populacija s ITP-om u trajanju do 12 mjeseci

Sigurnosni profil romiplostima u odraslih bolesnika bio je sličan, bez obzira na trajanje ITP-a. Konkretno, u integriranu analizu ITP-a u trajanju od ≤ 12 mjeseci ($n = 311$) bilo je uključeno 277 odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju od ≤ 12 mjeseci koji su primili najmanje jednu dozu romiplostima u 9 ispitivanja ITP-a (vidjeti također dio 5.1). U ovoj integriranoj analizi sljedeće nuspojave (incidencije od najmanje 5% i barem 5% češće kod primjene Nplatea u usporedbi s placebom ili standardom skrbi) javile su se u bolesnika koji su primali romiplostim s ITP-om u trajanju do 12 mjeseci, ali nisu primijećene u odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci: bronhitis, sinusitis (prijavljene često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika, 282 pedijatrijska bolesnika s ITP-om liječena su romiplostimom u 2 kontrolirana i 3 nekontrolirana klinička ispitivanja. Medijan trajanja izloženosti lijeku bio je 65,4 tjedana. Ukupan sigurnosni profil bio je sličan onome u odraslih bolesnika.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika potječu iz obje randomizirane sigurnosne skupine pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (2 kontrolirana klinička ispitivanja) i sigurnosne skupine pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (2 kontrolirana i 3 nekontrolirana klinička ispitivanja), gdje je incidencija kod ispitanika bila najmanje 5% veća u skupini na romiplostimu u usporedbi sa skupinom na placebo i iznosila najmanje 5% u ispitanika liječenih romiplostimom.

Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 1 godine i starijih bile su infekcija gornjeg respiratornog trakta, rinitis, kašalj, orofaringealna bol, bol u gornjem dijelu abdomena, proljev, osip, pireksija, kontuzija (prijavljeno vrlo često ($\geq 1/10$)) te faringitis, konjunktivitis, infekcija

uha, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urtikarija i periferno oticanje (prijavljeno često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)).

Orofaringealna bol, bol u gornjem dijelu abdomena, rinitis, faringitis, konjunktivitis, infekcija uha, sinusitis i periferno oticanje bile su dodatne nuspojave primijećene u ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s onima primijećenima u ispitivanjima u odraslih.

Neke od nuspojava primijećenih u odraslih prijavljene su češće u pedijatrijskih ispitanika, kao što su kašalj, proljev, osip, pireksija i kontuzija koje su prijavljene vrlo često ($\geq 1/10$) u pedijatrijskih bolesnika te purpura i urtikarija koje su prijavljene često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) u pedijatrijskih bolesnika.

Opis pojedinih nuspojava

Reakcije navedene u nastavku također se smatraju povezanim s liječenjem romiplostimom.

Događaji krvarenja

Tijekom cijelog kliničkog programa ispitivanja ITP-a u odraslih bolesnika uočen je obrnuto proporcionalni odnos između događaja krvarenja i broja trombocita. Svi klinički značajni ($\geq$ stupanj 3) događaji krvarenja dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 30 \times 10^9/l$. Svi događaji krvarenja $\geq$ stupnja 2 dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 50 \times 10^9/l$. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj incidenciji događaja krvarenja između bolesnika liječenih lijekom Nplate ili placebo.

U dva placebom kontrolirana ispitivanja u odraslih, 9 bolesnika je prijavilo događaj krvarenja koji se smatrao ozbiljnim (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*) [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31)). Događaji krvarenja stupnja 2 ili višeg su zabilježeni u 15% bolesnika liječenih romiplostimom te u 34% bolesnika koji su dobivali placebo (omjer izgleda; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

U ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika, srednja vrijednost (SD) broja kompozitnih događaja krvarenja (vidjeti dio 5.1) bila je 1,9 (4,2) za skupinu na romiplostimu i 4,0 (6,9) za skupinu na placebo.

Trombocitoza

Analizom svih odraslih bolesnika s ITP-om koji su primali romiplostim u 4 kontrolirana i 5 nekontroliranih kliničkih ispitivanja nađena su 3 događaja trombocitoze, $n = 271$. Ni kod jednog od njih 3 nisu zabilježene kliničke posljedice koje bi bile povezane s povećanim brojem trombocita.

Trombocitoza u pedijatrijskih ispitanika je zamijećena manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), uz incidenciju u ispitanika koja je iznosila 1 (0,4%). Incidencija u ispitanika iznosila je 1 (0,4%) za ili $\geq$ stupanj 3 ili ozbiljnu trombocitozu.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja

Analizom svih odraslih bolesnika s ITP-om koji su primali romiplostim u 4 kontrolirana i 5 nekontroliranih kliničkih ispitivanja nakon prekida liječenja nađena su 4 događaja trombocitopenije, $n = 271$ (vidjeti dio 4.4).

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u ispitanika s MDS-om, liječenje romiplostimom bilo je prekinuto prije vremena zbog brojčanog porasta slučajeva progresije MDS bolesti u AML i prolaznog porasta broja blasta u bolesnika liječenih s romiplostimom u usporedbi s placebo. Od primijećenih slučajeva MDS bolesti koja je napredovala u AML, bolesnici s RAEB-1 početnom klasifikacijom MDS-a imali su veću vjerojatnost progresije bolesti u AML (vidjeti dio 4.4). Ukupno preživljenje bilo je slično placebo.

Povećanje retikulina u koštanoj srži

Tijekom kliničkih ispitivanja liječenje romiplostimom prekinuto je u 4 od 271 bolesnika zbog odlaganja retikulina u koštanoj srži. U 6 dodatnih bolesnika odlaganje retikulina nađeno je analizom biopsije koštane srži (vidjeti dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1), od ispitanika sa procjenjivom biopsijom koštane srži tijekom ispitivanja, u 5 od 27 ispitanika (18,5%) razvio se povećan retikulin u 1. godini nakon izloženosti romiplostimu (kohorta 1), a u 17 od 36 ispitanika (47,2%) razvio se povećan retikulin u 2. godini nakon izloženosti romiplostimu (kohorta 2). Međutim, ni u jednog ispitanika nisu zamijećene abnormalnosti koštane srži koje ne bi bile u skladu s osnovnom dijagnozom ITP-a na početku ispitivanja ili tijekom liječenja.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, prisutna je mogućnost pojave imunogenosti. Klinička ispitivanja u odraslih bolesnika s ITP-om ispitivala su protutijela na romiplostim i TPO. Dok je 5,7% ispitanika (60/1046) bilo pozitivno na razvijanje protutijela koja se vežu na romiplostim, a 3,2% na protutijela koja se vežu na TPO (33/1046), samo su 4 ispitanika bila pozitivna na neutralizirajuća protutijela na romiplostim, ali ta protutijela nisu pokazivala križnu reakciju s endogenim TPO-om. Od ta 4 ispitanika, u posljednjoj vremenskoj točki u kojoj su se od ispitanika prikupljali podaci, 2 ispitanika su bila negativna na neutralizirajuća protutijela na romiplostim (prolazno pozitivan nalaz), a 2 su i dalje bila pozitivna (postojana protutijela). Incidencija od prije postojećih protutijela na romiplostim i TPO je bila 3,3% (35/1046), odnosno 3,0% (31/1046).

U ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika, incidencija protutijela koja se vežu na romiplostim u bilo kojem trenutku bila je 9,6% (27/282). Od 27 ispitanika, 2 ispitanika su na početku ispitivanja imala prethodno postojeća ne-neutralizirajuća protutijela koja se vežu na romiplostim. Dodatno, 2,8% (8/282) ispitanika razvilo je neutralizirajuća protutijela na romiplostim. Ukupno je 3,9% (11/282) ispitanika imalo protutijela koja se vežu na TPO u bilo kojem trenutku tijekom liječenja romiplostimom. Od ovih 11 ispitanika, 2 ispitanika su imala prethodno postojeća ne-neutralizirajuća protutijela koja se vežu na TPO. Jedan ispitanik (0,35%) je nakon početka ispitivanja imao slabo pozitivan rezultat na neutralizirajuća protutijela na TPO (dosljedno je bio negativan na protutijela na romiplostim), dok je na početku ispitivanja imao negativan nalaz. Kod ispitanika je zamijećen prolazan odgovor protutijela na neutralizirajuća protutijela na TPO, s negativnim nalazom u posljednjoj vremenskoj točki u kojoj su se od njega prikupljali podaci tijekom ispitivanja.

U postmarketinškom ispitivanju u obliku registra bilo je uključeno 19 potvrđenih pedijatrijskih bolesnika. Incidencija protutijela koja se vežu na romiplostim bila je 16% (3/19) nakon liječenja, od kojih je 5,3% (1/19) bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela na romiplostim. Nisu potvrđena protutijela na TPO. U ovo ispitivanje bila su uključena ukupno 184 potvrđena odrasla bolesnika; za ove bolesnike, incidencija protutijela koja se vežu na romiplostim bila je 3,8% (7/184) nakon liječenja, od kojih je 0,5% (1/184) bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela na romiplostim. Ukupno je 2,2% (4/184) odraslih bolesnika razvilo ne-neutralizirajuća protutijela koja se vežu na TPO.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu primijećeni nikakvi štetni učinci na štakore kojima je dana jedna doza od 1000 µg/kg, ili na majmune nakon opetovane primjene romiplostima u dozi 500 µg/kg (što je 100 ili 50 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 10 µg/kg).

Dođe li do predoziranja, broj trombocita može izrazito porasti te dovesti do trombotičko/tromboembolijskih komplikacija. Ako je broj trombocita izrazito povišen, potrebno je prekinuti primjenu Nplatea te pomno pratiti broj trombocita. Ponovno započinjanje liječenja Nplateom treba biti prema uputama o doziranju i primjeni (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, ostali sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX04

Mehanizam djelovanja

Romiplostim je Fc-peptidni fuzijski protein („peptibody“) koji signalizira i aktivira unutarstanične transkripcijske putove preko receptora TPO, znanog i kao cMpl, da bi se povećala proizvodnja trombocita. „Peptibody“ molekula je sastavljena od ljudskog imunoglobulina IgG1 Fc domene, sa svakom jednolančanom podjedinicom kovalentno vezanom na C-krajevima za peptidni lanac, koji sadrži dvije domene za vezanje receptora TPO.

Romiplostim nema slijed aminokiselina sličan endogenom trombopoetinu. U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, protutijela na romiplostim nisu križno reagirala s endogenim TPO.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost romiplostima praćeni su u razdoblju do 3 godine kontinuirana liječenja. U kliničkim ispitivanjima liječenje romiplostimom rezultiralo je porastom broja trombocita, sukladno povećanju doze. Vrijeme da se postigne maksimalan učinak na broj trombocita je prosječno 10 do 14 dana, neovisno o dozi. Nakon jedne supkutane doze od 1 do 10 µg/kg romiplostima u bolesnika s ITP-om, vršni broj trombocita bio je 1,3 do 14,9 puta veći nego početni broj trombocita tijekom 2 do 3 tjedna, a terapijski odgovor varirao je od bolesnika do bolesnika. Broj trombocita u bolesnika s ITP-om koji su primili 6 tjednih doza od 1 do 3 µg/kg romiplostima bio je u rasponu od 50 do 450x10⁹/l u većine bolesnika. Od 271 bolesnika koji su primili romiplostim u kliničkim ispitivanjima ITP-a, njih 55 (20%) je imalo 65 godina ili više, a među njima je bilo 27 (10%) u dobi od 75 godina ili starijih. U placebo kontroliranim ispitivanjima nije bilo razlike između mlađih i starijih bolesnika u sigurnosti i djelotvornosti romiplostima.

Rezultati pivotalnih placebo kontroliranih ispitivanja

Sigurnost i djelotvornost romiplostima ispitivana je u dva placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja na odraslim bolesnicima s ITP-om, kod kojih je provedena barem jedna linija liječenja prije uključivanja u ispitivanje, a reprezentativni su za cijeli spektar sličnih bolesnika s ITP-om.

Ispitivanje S1 (20030212) pratilo je nesplenektomirane bolesnike, koji su imali neodgovarajući terapijski odgovor ili nisu dobro podnosili prethodne terapije. Bolesnici su imali dijagnosticiran ITP u medijanu od 2,1 godine (raspon: 0,1 do 31,6) prije uključivanja u ispitivanje te su imali medijan od 3 (raspon: 1 do 7) provedene linije liječenja zbog ITP-a prije početka ispitivanja. Prijašnja liječenja uključuju kortikosteroide (90% svih bolesnika), imunoglobuline (76%), rituksimab (29%), kemoterapiju (21%), danazol (11%) i azatioprin (5%). Medijan broja trombocita pri uključivanju bolesnika u ispitivanje bio je 19 x 10⁹/l.

U ispitivanje S2 (20030105) uključeni su bolesnici koji nakon splenektomije i dalje imaju trombocitopeniju. Bolesnici su imali dijagnozu ITP-a u medijanu od 8 godina (raspon: 0,6 do 44,8) prije uključivanja u ispitivanje. Uz splenektomiju, bolesnici su do tada imali medijan od 6 (raspon: 3 do 10) provedenih linija liječenja zbog ITP-a prije početka ispitivanja. Prijašnja liječenja uključuju kortikosteroide (98% svih bolesnika), imunoglobuline (97%), rituksimab (71%), danazol (37%), kemoterapiju (68%) i azatioprin (24%). Medijan broja trombocita pri uključanju bolesnika u ispitivanje bio je $14 \times 10^9/l$.

Oba ispitivanja imala su sličan dizajn. Bolesnici (≥ 18 godina) su randomizirani (omjer 2 : 1) ili da dobiju početnu dozu romiplostima $1 \mu g/kg$ ili placebo. Dobivali su jednu injekciju tjedno supkutano tijekom 24 tjedna. Doze su bile prilagođene da održavaju broj trombocita od 50 do $200 \times 10^9/l$. U oba ispitivanja djelotvornost je mjerena porastom udjela bolesnika u kojih je postignut dugotrajniji zadovoljavajući broj (odgovor) trombocita. Medijan prosječne tjedne doze u splenektomiranih bolesnika bio je $3 \mu g/kg$, a u nesplenektomiranih $2 \mu g/kg$.

Značajno veći udio bolesnika koji su primali romiplostim je postigao dugotrajni porast broja trombocita u usporedbi s onima koji su primali placebo u oba ispitivanja. Nakon prva 4 tjedna primjene romiplostima, broj trombocita se zadržao $\geq 50 \times 10^9/l$ u 50% do 70% bolesnika tijekom šestomjesečnog liječenja u placebo kontroliranim ispitivanjima. U placebo skupini, zadovoljavajući porast broja trombocita zabilježen je kod 0% do 7% bolesnika tijekom šestomjesečnog liječenja. Sažetak glavnih ishoda djelotvornosti nalazi se u tablici ispod.

Sažetak o djelotvornosti prema rezultatima placebo kontroliranih ispitivanja

	Ispitivanje 1 nesplenektomirani bolesnici		Ispitivanje 2 splenektomirani bolesnici		Skupni rezultati ispitivanja 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Broj (%) bolesnika s dugotrajnim odgovorom trombocita^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-vrijednost	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Broj (%) bolesnika s ukupnim odgovorom trombocita^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95% CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Srednja vrijednost broja tjedana s odgovorom trombocita^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Ispitivanje 1 nesplenektomirani bolesnici		Ispitivanje 2 splenektomirani bolesnici		Skupni rezultati ispitivanja 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Broj (%) bolesnika kojima je bila nužna hitna (rescue) terapija^d	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95% CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-vrijednost	0,001		0,0175		< 0,0001	
Broj (%) bolesnika s dugotrajnim odgovorom trombocita na stabilnoj dozi^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-vrijednost	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Dugotrajan odgovor trombocita definiran je tjednim brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ mjeren 6 ili više puta od 18. do 25. tjedna ispitivanja, i to ako nije bila potrebna hitna (engl. *rescue*) terapija za vrijeme liječenja.

^b Ukupan odgovor trombocita definiran je kao postizanje dugotrajnog ili prolaznog porasta broja trombocita. Prolazni odgovor trombocita definiran je tjednim brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$, i to u 4 ili više puta od 2. do 25. tjedna ispitivanja, ali bez dugotrajnog odgovora trombocita. Bolesnici možda neće imati tjedni porast broja trombocita unutar 8 tjedana od dobivanja hitne terapije.

^c Broj tjedana s odgovorom trombocita definiran je kao broj tjedana s brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ za razdoblje od 2. do 25. tjedna ispitivanja. Bolesnici možda neće imati tjedni porast broja trombocita unutar 8 tjedana od dobivanja hitne terapije.

^d Hitna (engl. *rescue*) terapija definirana je kao bilo koja druga terapija koja je primijenjena kako bi došlo do povećanja broja trombocita. Bolesnici kojima je bila potrebna hitna terapija nisu uključeni u procjenu dugotrajnog odgovora trombocita. Hitne terapije dopuštene u ovom ispitivanju bile su intravenski imunoglobulin (i.v. Ig), transfuzije trombocita, anti-D imunoglobulin te kortikosteroidi.

^e Stabilna doza definirana je kao doza održavana unutar $\pm 1 \mu g/kg$ tijekom posljednjih 8 tjedana liječenja.

Rezultati ispitivanja u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim i kroničnim ITP-om

Ispitivanje S3 (20080435) bilo je otvoreno ispitivanje u jednoj skupini u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način reagirali (broj trombocita u krvi $\leq 30 \times 10^9/l$) na prvu liniju liječenja. U ispitivanje je bilo uključeno 75 bolesnika s medijanom dobi od 39 godina (raspon: 19 do 85), a 59% bile su žene.

Medijan vremena od dijagnoze ITP-a do uključivanja u ispitivanje bio je 2,2 mjeseca (raspon: 0,1 do 6,6). Šezdeset posto bolesnika (n = 45) imalo je ITP u trajanju od < 3 mjeseca, a 40% (n = 30) imalo je ITP u trajanju od ≥ 3 mjeseca. Medijan broja trombocita u krvi pri probiru bio je $20 \times 10^9/l$. Prethodne terapije za ITP uključivale su kortikosteroide, imunoglobuline i anti-D imunoglobuline. Bolesnicima koji su prethodno primali lijekove za ITP u konstantnom rasporedu doziranja bio je dopušten nastavak liječenja ovim lijekovima tijekom ispitivanja. Hitne terapije (tj. kortikosteroidi, intravenski imunoglobulin (i.v. Ig), transfuzije trombocita, anti-D imunoglobulin, dapson, danazol i azatioprin) bile su dopuštene.

Bolesnici su primali romiplostim supkutanom injekcijom jedanput tjedno tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja s individualnim prilagodbama doze kako bi se održao broj trombocita ($50 \times 10^9/l$ do $200 \times 10^9/l$). Tijekom ispitivanja, medijan tjedne doze romiplostima bio je $3 \mu g/kg$ (25. – 75. percentil: 2 – 4 $\mu g/kg$).

Od 75 bolesnika uključenih u ispitivanje 20080435, 70 (93%) je imalo odgovor trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja. Prosječni broj mjeseci s odgovorom trombocita tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja bio je 9,2 (95% CI: 8,3, 10,1) mjeseci; medijan je bio 11 (95% CI: 10, 11) mjeseci. Kaplan-Meierova procjena medijana vremena do prvog odgovora trombocita bila je 2,1 tjedna (95% CI: 1,1, 3,0). Dvadeset i četiri (32%) bolesnika imali su remisiju bez liječenja kako je definirano održavanjem broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom najmanje 6 mjeseci bez romiplostima i bilo kakvih lijekova za ITP (istodobna ili hitna terapija); medijan vremena do početka održavanja broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ tijekom najmanje 6 mjeseci bilo je 27 tjedana (raspon: 6 do 57).

U integriranu analizu učinkovitosti bilo je uključeno 277 odraslih bolesnika s ITP-om u trajanju od ≤ 12 mjeseci i koji su primili najmanje jednu dozu romiplostima u 9 ispitivanja ITP-a (uključujući ispitivanje S3). Od 277 bolesnika liječenih romiplostimom, 140 bolesnika imalo je novodijagnosticirani ITP (trajanje ITP-a < 3 mjeseca), a 137 bolesnika imalo je kronični ITP (trajanje ITP-a ≥ 3 do ≤ 12 mjeseci). Postotak bolesnika koji su postigli dugotrajni odgovor trombocita, definiran kao postizanje broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ kod najmanje 6 tjednih mjerenja od 18. do 25. tjedna liječenja, bio je 50% (95% CI: 41,4% do 58,6%) za 140 bolesnika s novodijagnosticiranim ITP-om i 55% (95% CI: 46,7% do 64,0%) za 137 bolesnika s kroničnim ITP-om. Medijan (Q1, Q3) postotka vremena s odgovorom trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ iznosio je 100,0% (70,3%, 100,0%) za bolesnike s novodijagnosticiranom ITP-om i 93,5% (72,2%, 100,0%) za bolesnike s kroničnim ITP-om. Također, postotak bolesnika kojima je bila potrebna hitna terapija bio je 47,4% za bolesnike s novodijagnosticiranom ITP-om i 44,9% za bolesnike s kroničnim ITP-om.

Rezultati studija u usporedbi sa standardnom skrbi u nesplenektomiranih bolesnika

Studija S4 (20060131) bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u ispitanika koji su primali romiplostim ili standardnu medicinsku skrb. Bolesnici su imali dijagnozu ITP-a u medijanu od 2 godine (raspon: 0,01 do 44,2) prije uključivanja u ispitivanje. Ova je studija ocjenjivala nesplenektomirane bolesnike s ITP-om i brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim je bio primijenjen u 157 ispitanika supkutanom injekcijom jedanput tjedno, počevši s dozom od 3 $\mu g/kg$, koja je tijekom studije prilagođena unutar raspona od 1 do 10 $\mu g/kg$ kako bi se broj trombocita održao između 50 i $200 \times 10^9/l$, a kod 77 ispitanika je primijenjena standardna skrbu skladu sa standardnom praksom ustanove ili terapijskim smjernicama.

Ukupna incidencija splenektomije u ispitanika u skupini na romiplostimu bila je 8,9% (14 od 157 ispitanika) u usporedbi s 36,4% (28 od 77 bolesnika) u skupini sa standardnom skrbi, uz omjer izgleda (romiplostim naspram standardnoj skrbi) od 0,17 (95% CI: 0,08, 0,35).

Ukupna incidencija neuspjeha liječenja u ispitanika bila je 11,5% (18 od 157 ispitanika) u skupini na romiplostimu, u usporedbi s 29,9% (23 od 77 ispitanika) u skupini sa standardnom skrbi, uz omjer izgleda (romiplostim naspram standardnoj skrbi) od 0,31 (95% CI: 0,15, 0,61).

Od 157 ispitanika koji su randomizirani u skupinu na romiplostimu, tri ispitanika nisu primila romiplostim. Od 154 ispitanika koji su primili romiplostim, ukupni medijan izloženosti romiplostimu bio je 52,0 tjedana, u rasponu od 2 do 53 tjedna. Najčešće primjenjivana tjedna doza bila je između 3 i 5 $\mu g/kg$ (25. do 75. percentil; medijan 3 $\mu g/kg$).

Od 77 ispitanika koji su randomizirani u skupinu sa standardnom skrbi, dva ispitanika nisu primila standardnu skrb. Od 75 ispitanika koja su primila najmanje jednu dozu lijeka u sklopu standardne skrbi, ukupni medijan izloženosti standardnoj skrbi bio je 51 tjedan, u rasponu od 0,4 do 52 tjedna.

Smanjenje doze dopuštenih drugih lijekova za ITP

U oba placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja bio je dopušten nastavak liječenja lijekovima za ITP koje su bolesnici prethodno primali u konstantnom rasporedu doziranja (kortikosteroidi, danazol i/ili azatioprin). Dvadeset jedan nesplenektomiran i 18 splenektomiranih bolesnika nastavilo je uzimati prethodne lijekove za ITP (uglavnom kortikosteroide) od početka ispitivanja. Svi (100%)

splenektomirani bolesnici koji su primali romiplostim bili su u mogućnosti smanjiti dozu tih drugih lijekova za ITP za više od 25%, ili su ih čak prekinuli uzimati do kraja liječenja, što je bio slučaj sa samo 17% bolesnika koji su dobivali placebo. 73% nesplenektomiranih bolesnika koji su primali romiplostim bilo je u mogućnosti smanjiti dozu za više od 25%, ili prekinuti dotadašnju terapiju drugim lijekovima za ITP do kraja ispitivanja, što je bio slučaj u 50% bolesnika liječenih placebom (vidjeti dio 4.5).

Događaji krvarenja

Tijekom cijelog kliničkog programa ispitivanja ITP-a uočen je obrnuto proporcionalni odnos između događaja krvarenja i broja trombocita. Svi klinički značajni ($\geq$ stupanj 3) događaji krvarenja dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 30 \times 10^9/l$. Svi događaji krvarenja $\geq$ stupnja 2 dogodili su se kad je broj trombocita bio $< 50 \times 10^9/l$. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj incidenciji događaja krvarenja između bolesnika liječenih romiplostimom ili placebom.

U dva placebo kontrolirana ispitivanja u odraslih, 9 bolesnika je prijavilo događaj krvarenja koji se smatrao ozbiljnim (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*) [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15, 2,31)). Događaji krvarenja stupnja 2 ili višeg su zabilježeni kod 15% bolesnika liječenih romiplostimom te kod 34% bolesnika koji su dobivali placebo (omjer izgleda; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% CI = (0,14, 0,85)).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja podataka koji se odnose na djecu u dobi od < 1 godine.

Sigurnost i djelotvornost romiplostima ispitivana je u dva placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja. Ispitivanje S5 (20080279) bilo je ispitivanje faze 3 u trajanju od 24 tjedna liječenja romiplostimom, a ispitivanje S6 (20060195) bilo je ispitivanje faze 1/2 u trajanju od 12 tjedana liječenja romiplostimom (do 16 tjedana za ispitanike koji ispunjavaju uvjete s odgovorom na terapiju uključene u farmakokinetičku procjenu u trajanju od 4 tjedna).

U oba ispitivanja uključeni su pedijatrijski bolesnici (u dobi od ≥ 1 godine i < 18 godina) s trombocitopenijom (definirana srednjom vrijednosti od 2 mjerenja broja trombocita $\leq 30 \times 10^9/l$ od kojih ni jedan nije $> 35 \times 10^9/l$ u oba ispitivanja) s dijagnozom ITP-a, neovisno o statusu splenektomije.

U ispitivanju S5, 62 ispitanika bila su randomizirana u omjeru 2:1 za primanje romiplostima ($n = 42$) ili placeba ($n = 20$) i raspoređena u 1 od 3 dobne kohorte. Početna doza romiplostima bila je $1 \mu g/kg$, a doze su bile prilagođene da održavaju broj trombocita od 50 do $200 \times 10^9/l$. Najčešća tjedna doza bila je $3-10 \mu g/kg$, a najveća dopuštena doza tijekom ispitivanja bila je $10 \mu g/kg$. Bolesnici su dobivali jednu injekciju tjedno supkutano tijekom 24 tjedna. Od ova 62 ispitanika, 48 ispitanika je imalo ITP u trajanju od > 12 mjeseci (32 bolesnika je primalo romiplostim, a 16 ispitanika je primalo placebo).

Primarna mjera ishoda bila je incidencija dugotrajnog odgovora, definirana kao postizanje broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ kod najmanje 6 tjednih mjerenja od 18. do 25. tjedna liječenja. Ukupno, značajno veći udio ispitanika u skupini na romiplostimu postigao je primarnu mjeru ishoda u usporedbi s bolesnicima u skupini na placebo (p = 0,0018). Ukupno je 22 ispitanika (52%) imalo dugotrajan odgovor trombocita u skupini na romiplostimu u usporedbi s 2 ispitanika (10%) u skupini na placebo: ≥ 1 i < 6 godina 38% naspram 25%; ≥ 6 i < 12 godina 56% naspram 11%; ≥ 12 i < 18 godina 56% naspram 0.

U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, incidencija dugotrajnog odgovora bila je također značajno veća u skupini na romiplostimu u usporedbi sa skupinom na placebo (p = 0,0022). Ukupno je 17 ispitanika (53,1%) imalo dugotrajan odgovor trombocita u skupini na romiplostimu u usporedbi s 1 ispitanikom (6,3%) u skupini na placebo: ≥ 1 i < 6 godina 28,6% naspram 25%; ≥ 6 i < 12 godina 63,6% naspram 0%; ≥ 12 i < 18 godina 57,1% naspram 0%.

Kompozitni događaj krvarenja definiran je kao klinički značajan događaj krvarenja ili uporaba hitne (engl. *rescue*) terapije za sprečavanje klinički značajnog događaja krvarenja od 2. do 25. tjedna liječenja. Klinički značajan događaj krvarenja definiran je prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), verzija 3.0, kao događaj krvarenja stupnja ≥ 2 . Srednja vrijednost (SD) broja kompozitnih događaja krvarenja bila je 1,9 (4,2) za skupinu na romiplostimu i 4,0 (6,9) za skupinu na placebo s medijanom (Q1, Q3) broja događaja krvarenja od 0,0 (0, 2) za skupinu na romiplostimu i 0,5 (0, 4,5) u skupini na placebo. U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, srednja vrijednost (SD) broja kompozitnih događaja krvarenja bila je 2,1 (4,7) za skupinu na romiplostimu i 4,2 (7,5) za skupinu na placebo s medijanom (Q1, Q3) broja događaja krvarenja od 0,0 (0, 2) za skupinu na romiplostimu i 0,0 (0, 4) u skupini na placebo. Budući da statistički test za incidenciju uporabe hitne terapije nije bio značajan, nije proveden statistički test za mjeru ishoda broja kompozitnih događaja krvarenja.

U ispitivanju S6, 22 ispitanika bila su randomizirana u omjeru 3:1 za primanje romiplostima ($n = 17$) ili placebo ($n = 5$). Doze su se povećavale u koracima od $2 \mu\text{g/kg}$ svaka 2 tjedna, a ciljani broj trombocita bio je $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Liječenje romiplostimom rezultiralo je statistički značajno većom incidencijom odgovora trombocita u usporedbi s placebom ($p = 0,0008$). Od ova 22 ispitanika, 17 ispitanika je imalo ITP u trajanju od > 12 mjeseci (14 ispitanika je primalo romiplostim, a 3 ispitanika su primala placebo). Liječenje romiplostimom rezultiralo je statistički značajno većom incidencijom odgovora trombocita u usporedbi s placebom ($p = 0,0147$).

Pedijatrijskim ispitanicima koji su završili prethodno ispitivanje romiplostima (uključujući ispitivanje S5) dozvoljeno je uključivanje u ispitivanje S7 (20090340), otvoreni nastavak ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene romiplostima u trombocitopeničnih pedijatrijskih ispitanika s ITP-om.

U ispitivanje je uključeno ukupno 66 ispitanika, uključujući 54 ispitanika (82%) koji su završili ispitivanje S5. Od ovih ispitanika, njih 65 (98,5%) je primilo najmanje 1 dozu romiplostima. Medijan (Q1, Q3) trajanja liječenja bio je 135,0 tjedana (95,0 tjedana, 184,0 tjedana). Medijan (Q1, Q3) prosječne tjedne doze bio je $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Medijan (Q1, Q3) najčešće primijenjene doze u ispitanika tijekom trajanja liječenja bio je $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$, $10,0 \mu\text{g/kg}$). Od 66 ispitanika uključenih u ispitivanje, 63 ispitanika je imalo ITP u trajanju od > 12 mjeseci. Svih 63 ispitanika su primili najmanje 1 dozu romiplostima. Medijan (Q1, Q3) trajanja liječenja bio je 138,0 tjedana (91,1 tjedana, 186,0 tjedana). Medijan (Q1, Q3) prosječne tjedne doze bio je $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$, $8,79 \mu\text{g/kg}$). Medijan (Q1, Q3) najčešće primijenjene doze u bolesnika tijekom trajanja liječenja bio je $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$, $10,0 \mu\text{g/kg}$).

Tijekom ispitivanja, ukupna incidencija odgovora trombocita u ispitanika (1 ili više mjerenja broja trombocita $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ bez hitne terapije) bila je 93,8% ($n = 61$) i bila je slična za sve dobne skupine. Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) broja mjeseci s odgovorom trombocita bio je 30,0 mjeseci (13,0 mjeseci, 43,0 mjeseci), a medijan (Q1, Q3) vremena u ispitivanju bio je 34,0 mjeseci (24,0 mjeseci, 46,0 mjeseci). Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) postotka mjeseci s odgovorom trombocita bio je 93,33% (67,57%, 100,00%) i bio je sličan za sve dobne skupine.

U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, ukupna incidencija odgovora trombocita u ispitanika bila je 93,7% ($n = 59$) i bila je slična za sve dobne skupine. Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) broja mjeseci s odgovorom trombocita bio je 30,0 mjeseci (13,0 mjeseci, 43,0 mjeseci), a medijan (Q1, Q3) vremena u ispitivanju bio je 35,0 mjeseci (23,0 mjeseci, 47,0 mjeseci). Za sve ispitanike, medijan (Q1, Q3) postotka mjeseci s odgovorom trombocita bio je 93,33% (67,57%, 100,00%) i bio je sličan za sve dobne skupine.

Ukupno je 31 ispitanik (47,7%) istodobno primjenjivao terapiju za ITP tijekom ispitivanja, uključujući 23 ispitanika (35,4%) koji su primijenili hitnu terapiju i 5 ispitanika (7,7%) koji su istodobno primjenjivali lijekove za ITP na početku ispitivanja. Prevalencija istodobne primjene lijekova za ITP u ispitanika pokazala je trend smanjenja tijekom ispitivanja: od 30,8% (1. do 12. tjedan) do $< 20,0\%$ (13. do 240. tjedan) i zatim 0% od 240. tjedna do završetka ispitivanja.

U podskupini ispitanika s ITP-om u trajanju od > 12 mjeseci, 29 ispitanika (46,0%) je istodobno primjenjivalo terapiju za ITP tijekom ispitivanja, uključujući 21-og ispitanika (33,3%) koji je primijenio hitnu terapiju i 5 ispitanika (7,9%) koji su istodobno primjenjivali lijekove za ITP na početku ispitivanja. Prevalencija istodobne primjene lijekova za ITP u ispitanika pokazala je trend smanjenja tijekom ispitivanja: od 31,7% (1. do 12. tjedan) do < 20,0% (13. do 240. tjedan) i zatim 0% od 240. tjedna do završetka ispitivanja.

Prevalencija primjene hitne terapije u ispitanika pokazala je trend smanjenja tijekom ispitivanja: od 24,6% (1. do 12. tjedan) do < 13,0% (13. do 216. tjedan) i zatim 0% od 216. tjedna do završetka ispitivanja. Slično smanjenje prevalencije primjene hitne terapije tijekom ispitivanja primijećeno je u podskupini bolesnika s ITP-om > u trajanju od 12 mjeseci: od 25,4% (1. do 12. tjedan) do ≤ 13,1% (13. do 216. tjedan) i zatim 0% od 216. tjedna do završetka ispitivanja.

Ispitivanje S8 (20101221) bilo je dugoročno, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 u jednoj skupini provedeno na 203 pedijatrijskih bolesnika kojima je ITP dijagnosticiran najmanje 6 mjeseci i koji su primili najmanje 1 prethodnu terapiju za ITP (isključujući romiplostim) ili nisu bili podobni za druge terapije za ITP. Romiplostim je bio primijenjen supkutanim injekcijom jedanput tjedno, počevši s dozom od 1 µg/kg, s tjednim povećanjima do maksimalne doze od 10 µg/kg, da bi se postigao ciljani broj trombocita između $50 \times 10^9/l$ i $200 \times 10^9/l$. Medijan dobi bolesnika bio je 10 godina (raspon: 1 do 17 godina), a medijan trajanja liječenja bio je 155,9 (raspon: 8,0 do 163,0) tjedana.

Srednja vrijednost (SD) i medijan postotka vremena s odgovorom trombocita (broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$) u prvih 6 mjeseci od početka primjene romiplostima bez hitne terapije u posljednja 4 tjedna bio je 50,57% (37,01), odnosno 50,0%. Ukupno je šezdeset (29,6%) ispitanika dobivalo hitnu terapiju. Hitne terapije (tj. kortikosteroidi, transfuzije trombocita, intravenski imunoglobulin (i.v. Ig), azatioprin, anti-D imunoglobulin i danazol) bile su dopuštene.

U ispitivanju S8 također se procjenjivalo stvaranje retikulina i kolagena u koštanoj srži, kao i abnormalnosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om koji su primali romiplostim. Modificirana Bauermeister ljestvica korištena je za procjenu stvaranja retikulina i kolagena, dok su citogenetika i fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) korištene za dokazivanje abnormalnosti koštane srži. Na temelju dodjele u kohorte u vrijeme uključivanja u ispitivanje, procijenjen je retikulin i kolagen u koštanoj srži bolesnika u 1. godini (kohorta 1) ili 2. godini (kohorta 2) u usporedbi s početnom koštanom srži na početku ispitivanja. Od ukupno 79 bolesnika u 2 kohorte, 27 od 30 (90%) bolesnika u kohorti 1 i 36 od 49 (73,5%) bolesnika u kohorti 2 imalo je procjenjive biopsije koštane srži tijekom ispitivanja. Povećano stvaranje retikulinskih vlakana prijavljeno je za 18,5% (5 od 27) bolesnika u kohorti 1 i 47,2% (17 od 36) bolesnika u kohorti 2. Nijedan bolesnik ni u jednoj kohorti nije razvio kolagensku fibrozu ili abnormalnost koštane srži koja nije bila u skladu s osnovnom dijagnozom ITP-a.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Na farmakokinetiku romiplostima utjecala je raspoloživost ciljnih molekula, za koju se pretpostavlja da je posredovana TPO receptorima na trombocitima i drugim stanicama trombocitne loze, kao što su megakariociti.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene od 3 do 15 µg/kg romiplostima maksimalna serumska razina romiplostima u bolesnika s ITP-om postignuta je nakon 7 do 50 sati (medijan 14 sati). Serumske koncentracije razlikovale su se među bolesnicima i nisu korelirale s primijenjenom dozom. Serumske razine romiplostima činile su se obrnuto povezane s brojem trombocita.

Distribucija

Volumen distribucije romiplostima nakon intravenske primjene smanjuje se nelinearno sa 122, 78,8 na 48,2 ml/kg za intravenske doze od 0,3, 1,0 i 10 µg/kg u zdravih ljudi. To nelinearno smanjenje volumena distribucije u skladu je s ciljno posredovanim (megakariociti i trombociti) vezanjem romiplostima, pri čemu se javlja zasićenost receptora kod primjene većih doza.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije romiplostima u ITP bolesnika je između jednog i 34 dana (medijan 3,5 dana). Eliminacija serumskog romiplostima je djelomično ovisno o receptorima za TPO na trombocitima. Kao rezultat primijenjenih doza, bolesnici s velikim brojem trombocita imat će nižu serumsku koncentraciju i *vice versa*. U drugom kliničkom ispitivanju ITP-a nije uočen porast koncentracija u serumu nakon 6 tjednih doza romiplostima (3 µg/kg).

Posebne populacije

Farmakokinetika romiplostima u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre nije ispitivana. Na farmakokinetiku romiplostima, čini se, ne utječu klinički značajno dob, tjelesna težina i spol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja primjene višestrukih doza romiplostima na štakorima trajale su 4 tjedna, a na majmunima do 6 mjeseci. Općenito, opaženi učinci u tim ispitivanjima bili su povezani s trombopoetskom aktivnošću romiplostima, te nisu bili uvjetovani duljinom ispitivanja. Reakcije na mjestu primjene injekcije također su bile povezane s primjenom romiplostima. Mijelofibroza je uočena u koštanoj srži štakora u svim testiranim dozama. U tim ispitivanjima mijelofibroza nije uočena u životinja 4 tjedna nakon završetka liječenja, što upućuje na to da je ta pojava reverzibilna.

U jednomjesečnim toksikološkim ispitivanjima na štakorima i majmunima uočeno je blago smanjenje broja crvenih krvnih stanica, te vrijednosti hematokrita i hemoglobina. Opažen je i stimulacijski učinak na stvaranje leukocita, jer je broj neutrofila, limfocita, monocita i eozinofila u perifernoj krvi bio blago povećani. Kod dulje kronične primjene u majmuna nije bilo učinka na eritrocitnu i leukocitnu lozu, kad je romiplostim primjenjivan tijekom 6 mjeseci, uz smanjenje doze s tri puta na jednom tjedno. Uz to, u trećoj fazi pivotalnog kliničkog ispitivanja nije primijećena razlika u učinku romiplostima na eritrocitnu i leukocitnu lozu u odnosu na placebo.

Zbog nastanka neutralizirajućih protutijela, farmakodinamički učinci romiplostima u štakora su se smanjivali kod duljeg davanja lijeka. Toksikokinetička ispitivanja pokazala su da protutijela ne utječu na izmjerene koncentracije. Iako su velike doze lijeka testirane u ispitivanjima na životinjama, zbog razlika između laboratorijskih životinjskih vrsta i ljudi glede farmakodinamičkih učinaka romiplostima te učinaka neutralizirajućih protutijela, granice sigurnih doza ne mogu se pouzdano odrediti.

Karcinogeneza

Karcinogeni potencijal romiplostima nije procijenjen. Stoga, rizik moguće karcinogenosti romiplostima u ljudi ostaje nepoznat.

Reproduktivna toksikologija

U svim razvojnim ispitivanjima nastajala su neutralizirajuća antitijela, što je moglo inhibirati učinke romiplostima. U embrio-fetalnim razvojnim ispitivanjima kod miševa i štakora, samo u skotnih mišica došlo je do smanjenja tjelesne težine. U miševa postoji dokaz o povećanom gubitku fetusa. U prenatalnim i postnatalnim razvojnim ispitivanjima u štakora zabilježeno je produljeno trajanje gestacije te blagi porast incidencije perinatalne smrtnosti potomaka. Za romiplostim se zna da prolazi kroz placentnu barijeru u štakora te se može prenijeti s majke na fetus u razvoju i stimulirati stvaranje trombocita u fetusa. Nije uočen učinak romiplostima na plodnost štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
saharoza
L-histidin
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
polisorbat 20

Otapalo:
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije: Dokazana kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri temperaturi od 25°C, te 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, kada je lijek zaštićen od svjetlosti i kada se čuva u originalnoj bočici.

S mikrobiološkog ostajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 25°C, ili 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C), uz zaštitu od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom 30 dana, ako se čuva u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak:

Jednodozna bočica od 5 ml (prozirno staklo tipa 1) s čepom (klorobutilna guma), prstenom (aluminij) i flip-off kapicom (polipropilen).

Otapalo:

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju: Napunjena štrcaljka (prozirno staklo tipa 1 s klipom od brombutilne gume) koja sadrži 0,72 ml vode za injekcije za rekonstituciju.

Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju: Napunjena štrcaljka (prozirno staklo tipa 1 s klipom od brombutilne gume) koja sadrži 1,2 ml vode za injekcije za rekonstituciju.

Veličina pakiranja:

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju:

Nplate se isporučuje kao 1 pakiranje ili višestruko pakiranje s 4 pakiranja. Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu s 250 mikrograma romiplostima.

1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 0,72 ml vode za injekcije za rekonstituciju.

1 klip za napunjenu štrcaljku.

1 sterilni nastavak za bočicu.

1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa *Luer lock*.

1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom.

4 vatiće natopljene alkoholom.

Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju:

Nplate se isporučuje kao 1 pakiranje ili višestruko pakiranje s 4 pakiranja. Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu s 500 mikrograma romiplostima.

1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 1,2 ml vode za injekcije za rekonstituciju.

1 klip za napunjenu štrcaljku.

1 sterilni nastavak za bočicu.

1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa *Luer lock*.

1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom.

4 vatiće natopljene alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nplate je sterilan, ali nekonzerviran lijek namijenjen za jednokratnu uporabu. Nplate je potrebno rekonstituirati u skladu s principima dobre aseptičke prakse.

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju treba rekonstituirati s 0,72 ml sterilne vode za injekcije, kako bi se dobio koristan volumen od 0,5 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 250 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

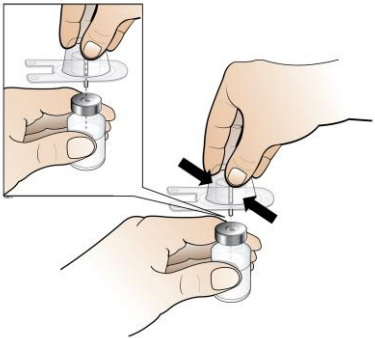
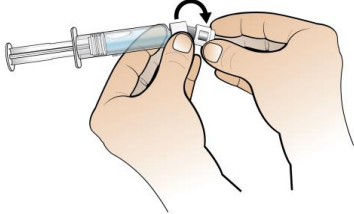
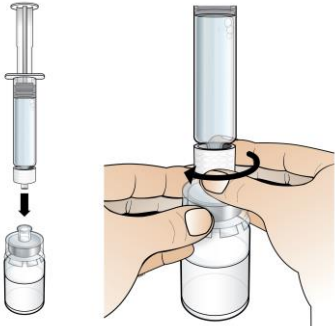
Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju treba rekonstituirati s 1,2 ml sterilne vode za injekcije, kako bi se dobio koristan volumen od 1 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 500 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

Sadržaj bočice:

Nplate bočica za jednokratnu primjenu	Ukupni sadržaj romiplostima u bočici		Volumen sterilne vode za injekciju		Koristan volumen lijeka	Konačna koncentracija
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg u 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg u 1,00 ml	500 µg/ml

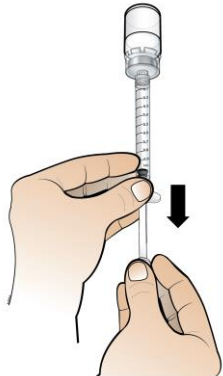
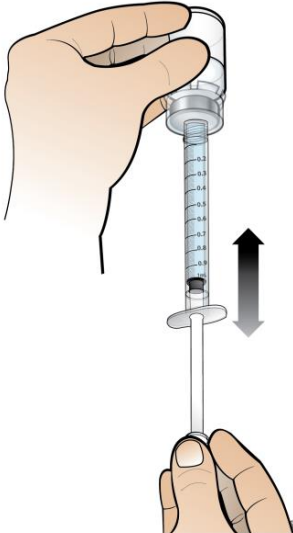
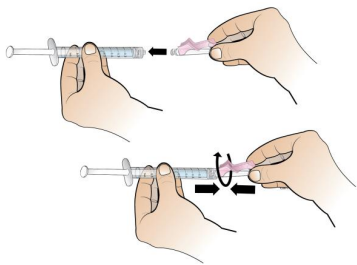
S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika i lijek se obično ne bi trebao čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 25°C ili 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C), zaštićen od svjetlosti.

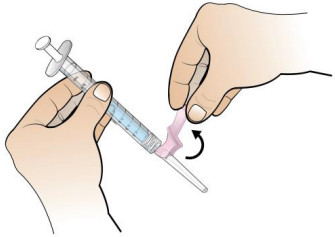
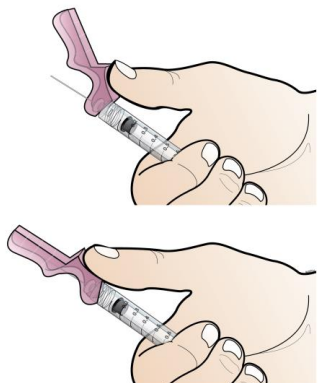
1. Uklonite plastični poklopac s bočice s praškom Nplate i očistite gumeni čep pomoću priložene vatiće natopljene alkoholom.	
2. Spojite nastavak za bočicu na bočicu s Nplateom tako što ćete ukloniti papirnu pozadinu s nastavka za bočicu. Nastavak za bočicu ostavite u pakiranju. Postavite bočicu na tvrdi površinu i potisnite nastavak za bočicu prema dolje kroz središte čepa, tako da bude pričvršćen. Napomena: Da bi se spriječila kontaminacija lijeka, nemojte dodirivati vršak nastavka za bočicu i priključak tipa Luer lock.	
3. Uklonite i bacite pakiranje nastavka za bočicu.	
4. Spojite klip na napunjenu štrcaljku s vodom za injekcije tako što ćete zakretati klip na čep štrcaljke u smjeru kazaljke na satu sve dok ne osjetite lagani otpor.	
5. Držeći napunjenu štrcaljku s vodom za injekcije jednom rukom, drugom rukom savijte vršak bijelog plastičnog poklopca prema dolje. Tako će se bijeli plastični poklopac slomiti na spoju. Nakon što spoj pukne, povucite poklopac kako biste odvojili sivu gumenu kapicu od prozirnog plastičnog vrška štrcaljke.	
6. Držeći bočicu na ravnoj površini, spojite napunjenu štrcaljku s vodom za injekcije na nastavak za bočicu: uhvatite nastavak za bočicu za vanjski rub jednom rukom, a drugom zakrećite vršak štrcaljke na nastavak za bočicu u smjeru kazaljke na satu, sve dok ne osjetite blagi otpor.	
7. <u>Vrlo polako i nježno istisnite svu vodu</u> u bočicu s praškom. Voda treba polako teći na prašak. NJEŽNO miješajte sadržaj kružnim pokretima dok se sav prašak ne otopi i tekućina u bočici ne postane bistra i bezbojna. <u>Nemojte tresti bočicu.</u> Napomena: S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se rekonstituiran lijek ne primijeni odmah, štrcaljka se ne smije odvojiti od nastavka za bočicu, kako bi se očuvao mikrobiološki integritet.	 Napomena: Može biti potrebno i do 2 minute da se prašak potpuno otopi.

Prije nego što nastavite:

Vizualno pregledajte sadrži li rekonstituirana otopina čestice i/ili je li promijenila boju. Rekonstituirana otopina treba biti bistra i bezbojna i ne smije se primijeniti ako se opaze čestice i/ili promjena boje.

Provjerite je li prašak potpuno otopljen prije uklanjanja štrcaljke.

8.	Odvojite praznu napunjenu štrcaljku od nastavka za bočicu.	
9.	Izvadite štrcaljku od 1 ml za primjenu lijeka iz pakiranja. Spojite štrcaljku od 1 ml na nastavak na bočici s rekonstituiranom otopinom zakretanjem vrška štrcaljke na nastavak za bočicu sve dok ne osjetite blagi otpor.	
10.	Okrenite štrcaljku spojenu s bočicom naopako , tako da bočica s rekonstituiranom lijekom bude iznad štrcaljke. Izvacite svu otopinu lijeka u štrcaljku za primjenu. Pazite da klip ostane u štrcaljki.	
11.	Da biste osigurali da u štrcaljki za primjenu bude točna količina otopine za dozu koja je propisana bolesniku, ubrizgajte suvišak otopine natrag u bočicu. Napomena: Uklonite sve mjehuriće zraka iz štrcaljke kako biste bili sigurni da je u štrcaljki točna količina otopine.	
12.	Zakretanjem odvojite štrcaljku za primjenu lijeka od nastavka za bočicu. Spojte iglu sa zaštitnim mehanizmom na napunjenu štrcaljku za primjenu tako što ćete iglu zakretanjem u smjeru kazaljke na satu spojiti na priključak tipa <i>Luer lock</i> na štrcaljki.	

13. Pripremite mjesto za injekciju pomoću nove vatiće natopljene alkoholom. Povucite ružičasti zaštitni mehanizam unatrag prema štrcaljki, dalje od igle. Uklonite prozirni štitnik s pripremljene igle tako što ćete jednom rukom držati štrcaljku, a drugom pažljivo i ravno povući poklopac.	
14. Primijenite potkožnu injekciju prema lokalnom protokolu i dobroj aseptičkoj tehnici.	
15. Nakon injiciranja, aktivirajte ružičasti zaštitni mehanizam tako što ćete ga istom rukom potisnuti prema naprijed sve dok ne začujete i/ili osjetite škljocaj.	
16. Odmah bacite štrcaljku i iglu u spremnik namijenjen za odlaganje oštih predmeta.	

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. veljače 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će PSUR-eve za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelom detalje sljedećih edukacijskih alata te mora provesti takav program na nacionalnoj razini.

Kalkulator doze

- Liječnici uključeni u propisivanje romiplostima dobivaju kalkulator doziranja kako bi se pojednostavio izračun ispravne doze i kako bi se dale smjernice za ispravnu rekonstituciju, razrjeđivanje (ako je potrebno) i postupak primjene.

Pakiranje za obuku za primjenu lijeka kod kuće

- Liječnici koji izraze interes za započinjanje samoprimjene kod određenih bolesnika dobivaju pakiranje za obuku za primjenu lijeka kod kuće za te bolesnike. Pakiranje za obuku za primjenu lijeka kod kuće uključuje materijale za zdravstvene radnike o načinu na koji izabrati i obučiti bolesnike za samoprimjenu romiplostima; i za bolesnike u svrhu pomoći u postupku pripreme i samoprimjene ispravne doze romiplostima.
- Kako samoprimjena lijeka Nplate nije dopuštena za pedijatrijske bolesnike, pakiranje za obuku za primjenu lijeka kod kuće namijenjeno je za primjenu lijeka kod odraslih bolesnika, a ne pedijatrijskih bolesnika.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 125 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,25 ml otopine sadrži 125 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbat 20.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju.

1 bočica.

4 bočice.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 125 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nplate 125 µg prašak za injekciju
romiplostim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

125 µg

6. DRUGO

Amgen Europe B.V.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 250 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,5 ml otopine sadrži 250 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbit 20.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju.

1 bočica.

4 bočice.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 250 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nplate 250 µg prašak za injekciju
romiplostim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 µg

6. DRUGO

Amgen Europe B.V.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 500 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 1 ml otopine sadrži 500 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbat 20.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju.

1 bočica.

4 bočice.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 500 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nplate 500 µg prašak za injekciju
romiplostim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 µg

6. DRUGO

Amgen Europe B.V.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTRANJE PAKIRANJE SETA ZA REKONSTITUCIJU, BEZ PLAVOG OKVIRA****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 250 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,5 ml otopine, sadrži 250 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbit 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sastavnice višestrukog pakiranja, nisu za zasebnu prodaju.

1 pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju

1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 0,72 ml otapala

1 klip za napunjenu štrcaljku

1 sterilni nastavak za bočicu

1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa *Luer lock*

1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom

4 vatiće natopljen alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/006 – 1 pakiranje

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 250 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE SETA ZA REKONSTITUCIJU, S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 250 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 0,5 ml otopine, sadrži 250 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbat 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 pakiranje sadrži:

Višestruko pakiranje: sadrži 4 pakiranja

Svako pakiranje sadrži:

- 1 bočicu praška za otopinu za injekciju
- 1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 0,72 ml otapala
- 1 klip za napunjenu štrcaljku
- 1 sterilni nastavak za bočicu
- 1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa Luer lock
- 1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom
- 4 vatrice natopljen alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/005 – 1 pakiranje
EU/1/08/497/006 – 4 pakiranja

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 250 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Nplate
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,72 ml

6. DRUGO

Za 250 µg set

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTRANJE PAKIRANJE SETA ZA REKONSTITUCIJU, BEZ PLAVOG OKVIRA****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 500 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 1 ml otopine, sadrži 500 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbit 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sastavnice višestrukog pakiranja, nisu za zasebnu prodaju.

1 pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom za otopinu za injekciju

1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 1,2 ml otapala

1 klip za napunjenu štrcaljku

1 sterilni nastavak za bočicu

1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa *Luer lock*

1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom

4 vatiće natopljene alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/008 – 1 pakiranje

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 500 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE SETA ZA REKONSTITUCIJU, S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju
romiplostim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 500 mikrograma romiplostima. Nakon rekonstitucije, korisni volumen od 1 ml otopine, sadrži 500 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbat 20.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 pakiranje sadrži:

Višestruko pakiranje: sadrži 4 pakiranja

Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu praška za otopinu za injekciju

1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 1,2 ml otapala

1 klip za napunjenu štrcaljku

1 sterilni nastavak za bočicu

1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa *Luer lock*

1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom

4 vatrice natopljene alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije: 24 sata pri temperaturi od 25°C ili u hladnjaku (2°C – 8°C) ako se čuva u originalnoj bočici i zaštićeno od svjetlosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/497/007 – 1 pakiranje
EU/1/08/497/008 – 4 pakiranja

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nplate 500 mikrograma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA VODE ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Nplate
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1,2 ml

6. DRUGO

Za 500 µg set

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju
romiplostim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nplate i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nplate
3. Kako primjenjivati Nplate
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nplate
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nplate i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Nplate je romiplostim, protein koji se koristi za liječenje sniženog broja trombocita u bolesnika s imunološkom primarnom trombocitopenijom (skraćeno ITP). ITP je bolest u kojoj Vaš imunološki sustav uništava vlastite trombocite. Trombociti su stanice u krvi koje pomažu zacjeljivanju posjekotina i stvaranju krvnih ugrušaka. Jako snižen broj trombocita može uzrokovati stvaranje modrica te ozbiljna krvarenja.

Nplate se koristi za liječenje odraslih bolesnika s ITP-om kojima može i ne mora biti odstranjena slezena, te koji su već bili neuspješno liječeni kortikosteroidima ili imunoglobulinima. Nplate se također koristi za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s kroničnim ITP-om kojima može i ne mora biti odstranjena slezena, te koji su već bili neuspješno liječeni kortikosteroidima ili imunoglobulinima.

Nplate potiče koštanu srž (dio kosti koji stvara krvne stanice) na stvaranje više trombocita. To bi trebalo pomoći u sprječavanju stvaranja modrica i krvarenja povezanih s ITP-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nplate

Nemojte primjenjivati Nplate

- ako ste alergični na romiplostim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge lijekove proizvedene DNK tehnologijom, pri čemu se upotrebljava mikroorganizam *Escherichia coli* (*E. coli*).

Upozorenja i mjere opreza

- Ako prestanete uzimati Nplate, postoji vjerojatnost da će broj trombocita u krvi ponovno pasti na niske vrijednosti (trombocitopenija). Ako prestanete dobivati Nplate, broj trombocita mora se pomno pratiti, a Vaš liječnik će Vas upoznati s potrebnim mjerama opreza.
- Ako imate povećani rizik za stvaranje krvnih ugrušaka ili ako je pojava krvnih ugrušaka česta u Vašoj obitelji. Rizik za zgrušavanje krvi može biti povećan i ako:
 - imate tegobe s jetrom,
 - ste u starijoj životnoj dobi (≥ 65 godina),
 - ste nepokretni i vezani uz krevet,
 - imate rak,
 - uzimate kontracepcijske tablete ili hormonsku nadomjesnu terapiju,
 - ste nedavno bili na operaciji ili ste se ozlijedili,
 - ste pretili (imate povećanu tjelesnu težinu),
 - pušite.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Nplate.

Ako imate vrlo visok broj trombocita, povećava se rizik od zgrušavanja krvi. Vaš liječnik će prilagoditi Vašu dozu lijeka Nplate kako bi se spriječilo da broj trombocita postane previsok.

Promjene u koštanoj srži (povećanje retikulina i moguća fibroza koštane srži)

Dugotrajna uporaba lijeka Nplate može uzrokovati promjene u Vašoj koštanoj srži. One mogu dovesti do poremećaja krvnih stanica ili do toga da Vaše tijelo stvara manje krvnih stanica. Blaži oblik tih promjena koštane srži zove se povećanje retikulina i primijećen je u kliničkim ispitivanjima lijeka Nplate. Nije poznato je li moguće da taj poremećaj napreduje do težeg poremećaja koji se zove „fibroza“ koštane srži. Znakovi promjena na koštanoj srži mogu se pojaviti kao abnormalnosti u krvnim nalazima. Liječnik će odlučiti znače li te abnormalnosti u krvnoj slici da morate napraviti pretragu zvanu biopsija koštane srži ili prestati uzimati Nplate.

Pogoršanje zloćudnih bolesti krvi

Vaš liječnik može odlučiti da je potrebno učiniti biopsiju koštane srži u slučaju da smatra da je potrebno dokazati da imate ITP, a ne neko od drugih stanja kao što je mijelodisplastični sindrom (MDS). Ako imate MDS i primite Nplate može doći do porasta Vašeg broja blasta i Vaše stanje MDS-a se može pogoršati i postati akutna mijeloična leukemija, koja je oblik raka krvi.

Gubitak terapijskog učinka romiplostima

Ako tijekom primjene lijeka dođe do gubitka terapijskog učinka romiplostima, ili nije moguće održati odgovarajući broj trombocita, Vaš liječnik će istražiti uzroke, uključujući i mogućnost da je došlo do povećanja vlakana (retikulina) u koštanoj srži ili da razvijate protutijela koja neutraliziraju aktivnost romiplostima.

Djeca i adolescenti

Nplate se ne preporučuje za uporabu u djece mlađe od 1 godine.

Drugi lijekovi i Nplate

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate i lijekove koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka (antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove), postoji veći rizik od krvarenja. Liječnik će o tome raspraviti s Vama.

Ako zajedno s lijekom Nplate uzimate kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, koje možda dobivate za liječenje ITP-a, doze tih lijekova mogu se smanjiti ili se liječenje tim lijekovima može prekinuti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nplate nije preporučen za primjenu u trudnoći, osim ako to nije odluka i preporuka Vašeg liječnika.

Nije poznato izlučuje li se romiplostim u majčino mlijeko. Nije preporučena primjena lijeka Nplate ako dojite. Odluka o prestanku dojenja ili prekidu terapije romiplostimom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete, odnosno korist liječenja romiplostimom za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Morate razgovarati s liječnikom prije vožnje ili upravljanja strojevima, jer neke nuspojave (primjerice, prolazni napadaji omaglice) mogu utjecati na Vašu sposobnost da to obavljate sigurno.

3. Kako primjenjivati Nplate

Odrasli i djeca (u dobi od 1 do 17 godina):

Nplate ćete dobivati pod nadzorom liječnika, koji će pomno kontrolirati količinu lijeka Nplate, koji Vam je dan.

Nplate se primjenjuje jednom tjedno kao potkožna injekcija (supkutano).

Vaša početna doza je 1 mikrogram lijeka Nplate po kilogramu tjelesne mase jednom tjedno. Liječnik će Vam reći koliko morate dobiti. Nplate se mora ubrizgati jednom tjedno kako biste zadržali veći broj trombocita. Liječnik će redovito uzimati uzorke krvi kako bi odredio broj trombocita te može prilagoditi Vašu dozu ako je potrebno.

Kad je broj trombocita pod kontrolom, liječnik će nastaviti redovito provjeravati Vašu krv. Doza lijeka može biti dalje prilagođena kako bi se zadržala dugoročna kontrola broja trombocita.

Djeca (u dobi od 1 do 17 godina): osim što će prilagoditi Vašu dozu na temelju broja trombocita, Vaš liječnik će također redovito mjeriti Vašu tjelesnu masu kako bi prilagodio Vašu dozu.

Ako primijenite više lijeka Nplate nego što ste trebali

Vaš liječnik pobrinut će se da dobivate točnu količinu lijeka Nplate. Ako Vam je dano više lijeka Nplate nego što treba, ne biste trebali doživjeti nikakve fizičke simptome, no broj trombocita može porasti do vrlo visoke vrijednosti, i to može povećati rizik zgrušavanja krvi. Stoga, ako liječnik sumnja da Vam je dano više lijeka Nplate nego što treba, preporučuje se pomno praćenje Vašeg stanja zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava, i kako biste odmah dobili odgovarajuće liječenje.

Ako primijenite manje lijeka Nplate nego što ste trebali

Vaš liječnik pobrinut će se da dobivate točnu količinu lijeka Nplate. Ako Vam je dano manje lijeka Nplate nego što treba, ne biste trebali doživjeti nikakve fizičke simptome, no broj trombocita može se smanjiti i tako povećati rizik od krvarenja. Stoga, ako liječnik sumnja da Vam je dano manje lijeka Nplate nego što treba, preporučuje se pomno praćenje Vašeg stanja zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava kako biste odmah dobili odgovarajuće liječenje.

Ako ste zaboravili primijeniti Nplate

Ako ste propustili injekciju lijeka Nplate, liječnik će raspraviti s Vama kad morate dobiti sljedeću dozu.

Ako prestanete primjenjivati Nplate

Ako prestanete dobivati Nplate, vjerojatno će broj trombocita ponovno pasti (stanje zvano trombocitopenija). Liječnik će odlučiti morate li prestati primjenjivati Nplate.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave kod odraslih s ITP-om

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- alergijska reakcija;
- infekcija gornjih dišnih puteva.

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj koštane srži, uključujući povećanje vlakana (retikulina) u koštanoj srži;
- tegobe sa spavanjem (nesanica);
- omaglica;
- trnci ili obamrlost šaka ili stopala (parestezije);
- migrena;
- crvenilo kože (navale crvenila);
- krvni ugrušak u plućnoj arteriji (plućna embolija);
- mučnina;
- proljev;
- bol u trbuhu;
- probavne tegobe (dispepsija);
- zatvor;
- svrbež kože (pruritus);
- potkožno krvarenje (ekhimoze);
- stvaranje modrica (kod ozljeda);
- osip;
- bol u zglobovima (artralgija);
- bol ili slabost mišića (mialgija);
- bol u šakama i stopalima;
- grčevi u mišićima;
- bol u leđima;
- kostobolja;
- umor;
- reakcije na mjestu primjene injekcije;
- oticanje ruku i stopala (periferni edem);
- simptomi kao kod gripe (bolest nalik influenci);
- bolovi;
- slabost (astenija);
- vrućica (pireksija);
- zimice;
- ozljede (kontuzije);

- oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje (angioedem);
- gastroenteritis;
- lupanje srca;
- upala sinusa (sinusitis);
- upala putova koji dovode zrak do pluća (bronhitis);
- krvni ugrušci u venama (duboka venska tromboza).

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba (mogu se pojaviti kod pretraga krvi ili mokraće)

- nizak broj trombocita u krvi (trombocitopenija) i nizak broj trombocita u urinu (trombocitopenija) nakon prestanka korištenja lijeka Nplate;
- broj trombocita veći od normalnih vrijednosti (trombocitoza);
- anemija.

Manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba

- zatajenje koštane srži: poremećaj koštane srži koji uzrokuje ožiljke (mijelofibroza); povećanje slezene (splenomegalija); krvarenje iz vagine (vaginalna hemoragija), krvarenje iz rektuma (rektalna hemoragija); krvarenje iz usne šupljine; krvarenje na mjestu primjene injekcije;
- srčani udar (infarkt miokarda); ubrzani rad srca;
- omaglica ili osjećaj vrtoglavice (vrtoglavica);
- tegobe s očima koje uključuju: krvarenje u oko (konjunktivalna hemoragija); otežano fokusiranje vida ili zamućenje vida (poremećaji akomodacije, edem papile ili drugi očni poremećaji); sljepoća; svrbež oka (očni pruritus); pojačano suzenje (pojačana lakrimacija); ili poremećaji vida;
- problemi s probavnim sustavom koji uključuju: povraćanje; loš zadah; otežano gutanje (disfagija); probavne tegobe ili žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest); krv u stolici (hematohezijska); nelagoda u želucu; ranice ili mjehurići u usnoj šupljini (stomatitis); promjena boje zuba (diskoloracija zuba);
- mršavljenje; debljanje; nepodnošenje alkohola; gubitak apetita (anoreksija ili smanjen apetit); dehidracija;
- opće loše osjećanje (malaksalost); bol u prsnoj koži; razdražljivost; oticanje lica (facijalni edem); osjećaj vrućine; povišena tjelesna temperatura; osjećaj treme;
- gripa; lokalizirana infekcija; upala nosne šupljine i grla (nazofaringitis);
- tegobe s nosom i grlom koje uključuju: kašalj; curenje nosa (rinoreja); suho grlo; nedostatak zraka ili otežano disanje (dispneja); začepljenje nosa (kongestija); bolno disanje (bol pri respiraciji);
- bolni otekli zglobovi uzrokovani nakupljanjem mokraćne kiseline (nastaje razgradnjom hrane) (giht);
- stezanje u mišićima; slabost mišića; bol u području ramena; trzanje mišića;
- tegobe s vašim živčanim sustavom koje uključuju nevoljno stezanje/kontrakcije mišića (klonus); poremećen osjet okusa (disgeuzija); smanjen osjet okusa (hipogeuzija); smanjen osjet (smanjena osjetljivost), osobito na koži (hipoestezija); promjene u funkciji živaca, poglavito u rukama i nogama (periferna neuropatija); krvni ugrušak u transverzalnom sinusu (tromboza transverznog sinusa);
- depresija; abnormalni snovi;
- gubitak kose (alopecija); osjetljivost na svjetlo (reakcija fotoosjetljivosti); akne; alergijske reakcije na koži u kontaktu s pojedinim alergenima (kontaktni dermatitis); kožne promjene s osipom i mjehurićima (ekcem); suhoća kože; crvenilo kože (eritem); teški osip sa ljuštenjem ili guljenjem kože (eksfolijativni dermatitis); poremećen rast dlaka; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog grebanja (prurigo); krvarenje ispod kože ili nastanak modrica (purpura); neravni kožni osip (papularni osip); osip kože koji svrbi (pruritični osip); opći osip koji svrbi (koprivnjača); kvržica na koži (kožni nodul); promijenjen miris kože;
- problemi sa cirkulacijom koji uključuju stvaranje krvnog ugruška u veni jetre (tromboza vene porte); snižen krvni tlak (hipotenzija); povišen krvni tlak; prekid dotoka krvi u krvnim žilama (periferna embolija); smanjen krvni protok u šakama, gležnjevima ili stopalima (periferna

- ishemija); oticanje i zgrušavanje u veni koja može biti izrazito osjetljiva na dodir (flebitis ili površinski tromboflebitis); krvni ugrušak (tromboza);
- rijetki poremećaj karakteriziran razdobljima goruće boli, crvenila i vrućine u stopalima i šakama (eritromelalgija).

Manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba (mogu se pojaviti kod pretraga krvi ili mokraće)

- rijetka vrsta anemije u kojoj je snižen broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (aplastična anemija);
- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza);
- pojačano stvaranje trombocita (trombocitemija); povišen broj trombocita; poremećaj u broju stanica koje sprječavaju krvarenje (abnormalni broj trombocita);
- promjene u pojedinim krvnim laboratorijskim nalazima (porast jetrenih enzima/transaminaza, porast laktat dehidrogenaze);
- ili rak bijelih krvnih stanica (multipli mijelom);
- bjelančevine u urinu.

Moguće nuspojave kod djece s ITP-om

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- infekcija gornjih dišnih puteva;
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol);
- svrbež, curenje ili začepljenost nosa (rinitis);
- kašalj;
- bol u gornjem dijelu trbuha;
- proljev;
- osip;
- vrućica (pireksija);
- stvaranje modrica (kontuzije).

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- gastroenteritis;
- bolno grlo i nelagoda pri gutanju (faringitis);
- upala oka (konjunktivitis);
- upala uha;
- upala sinusa (sinusitis);
- oticanje udova/ruku/stopala;
- krvarenje ispod površine kože ili nastanak modrica pod kožom (purpura);
- osip koji svrbi (koprivnjača).

Manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba

- broj trombocita veći od normalnih vrijednosti (trombocitoza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nplate

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom 30 dana, ako se čuva u originalnom pakiranju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nplate sadrži

- Djelatna tvar je romiplostim.

Jedna bočica Nplate 125 mikrograma praška za otopinu za injekciju sadrži ukupno 230 mikrograma romiplostima. Svaka bočica sadrži dodatno punjenje kako bi se osigurala primjena 125 mikrograma romiplostima. Nakon otapanja, korisna količina od 0,25 ml otopine sadrži 125 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

Jedna bočica Nplate 250 mikrograma praška za otopinu za injekciju sadrži ukupno 375 mikrograma romiplostima. Svaka bočica sadrži dodatno punjenje kako bi se osigurala primjena 250 mikrograma romiplostima. Nakon otapanja, korisna količina od 0,5 ml otopine sadrži 250 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

Jedna bočica Nplate 500 mikrograma praška za otopinu za injekciju sadrži ukupno 625 mikrograma romiplostima. Svaka bočica sadrži dodatno punjenje kako bi se osigurala primjena 500 mikrograma romiplostima. Nakon otapanja, korisna količina od 1 ml otopine sadrži 500 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

- Pomoćne tvari su: manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbat 20.

Kako Nplate izgleda i sadržaj pakiranja

Nplate je bijeli prašak za otopinu za injekciju dostupan u jednodoznoj staklenoj bočici.

Kutija sadrži 1 ili 4 bočice sa 125 mikrograma romiplostima (bež kapica), 250 mikrograma romiplostima (crvena kapica) ili 500 mikrograma romiplostima (plava kapica).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Rekonstitucija:

Nplate je sterilan, ali nekonzerviran lijek namijenjen za jednokratnu uporabu. Nplate je potrebno rekonstituirati u skladu s principima dobre aseptičke prakse.

- **Nplate 125 mikrograma prašak za otopinu za injekciju** treba rekonstituirati s 0,44 ml sterilne vode za injekcije kako bi se dobio korisni volumen od 0,25 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 125 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).
- ili
- **Nplate 250 mikrograma prašak za otopinu za injekciju** treba rekonstituirati s 0,72 ml sterilne vode za injekcije kako bi se dobio korisni volumen od 0,5 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 250 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

ili

- **Nplate 500 mikrograma prašak za otopinu za injekciju** treba rekonstituirati s 1,2 ml sterilne vode za injekcije kako bi se dobio volumen od 1 ml. Svaka bočica sadrži dodatni suvišak kako bi se osigurala doza od 500 µg romiplostima (vidjeti tablicu sadržaja bočice u nastavku).

Sadržaj bočice:

Nplate bočica za jednokratnu primjenu	Ukupni sadržaj romiplostima u bočici		Volumen sterilne vode za injekciju		Korisni volumen lijeka	Konačna koncentracija
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg u 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg u 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg u 1,00 ml	500 µg/ml

Kod rekonstitucije lijeka smije se koristiti samo sterilna voda za injekcije. Za rekonstituciju lijeka ne smije se koristiti otopina natrijeva klorida ili bakteriostatska voda.

Voda za injekcije ubrizgava se u bočicu. Sadržaj bočice može se lagano vrtjeti i preokretati tijekom otapanja. **Bočica se ne smije tresti niti snažno mućkati.** Otapanje lijeka Nplate obično traje kraće od 2 minute. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati kako u njoj ne bi bilo vidljivih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina treba biti čista i bezbojna, a ako postoje vidljive čestice ili primijetite promjenu boje, ne smije se primijeniti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 25°C ili 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C) uz zaštitu od svjetlosti.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Razrjeđivanje (potrebno kada je izračunata individualna doza za bolesnika manja od 23 µg)

Inicijalnom rekonstitucijom romiplostima s naznačenim volumenima sterilne vode za injekcije dobiva se koncentracija od 500 µg/ml u svim veličinama bočica. Ako je izračunata individualna doza za bolesnika manja od 23 µg (vidjeti dio 4.2), potreban je dodatni korak razrjeđivanja do 125 µg/ml sa **sterilnom otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa**, kako bi se osigurao precizan volumen (vidjeti tablicu u nastavku).

Smjernice o razrjeđivanju:

Nplate bočica za jednokratnu primjenu	Dodati ovaj volumen sterilne otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa u rekonstituiranu bočicu	Koncentracija nakon razrjeđivanja
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Kod razrjeđivanja lijeka smije se koristiti samo sterilna otopina natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) bez konzervansa. Kod razrjeđivanja lijeka ne smije se koristiti otopina glukoze (5%) u vodi niti sterilna voda za injekcije. Nisu ispitane druge otopine za razrjeđivanje.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, i normalno ne bi trebali biti duži od 4 sata na temperaturi od 25°C u jednokratnim štrcaljkama, ili 4 sata u hladnjaku (2°C – 8°C) u originalnim bočicama, uz zaštitu od svjetlosti.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Nplate 250 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju Nplate 500 mikrograma prašak i otapalo za otopinu za injekciju romiplostim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nplate i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nplate
3. Kako primjenjivati Nplate
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nplate
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za pripremu i davanje injekcije lijeka Nplate

1. Što je Nplate i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Nplate je romiplostim, protein koji se koristi za liječenje sniženog broja trombocita u bolesnika s imunološkom primarnom trombocitopenijom (skraćeno ITP). ITP je bolest u kojoj Vaš imunološki sustav uništava vlastite trombocite. Trombociti su stanice u krvi koje pomažu zacjeljivanju posjekotina i stvaranju krvnih ugrušaka. Jako snižen broj trombocita može uzrokovati stvaranje modrica te ozbiljna krvarenja.

Nplate se koristi za liječenje odraslih bolesnika (starih 18 godina i više) s ITP-om kojima može i ne mora biti odstranjena slezena te koji su već bili neuspješno liječeni kortikosteroidima ili imunoglobulinima.

Nplate potiče koštanu srž (dio kosti koji stvara krvne stanice) na stvaranje više trombocita. To bi trebalo pomoći u sprječavanju stvaranja modrica i krvarenja povezanih s ITP-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nplate

Nemojte primjenjivati Nplate

- ako ste alergični na romiplostim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na druge lijekove proizvedene DNK tehnologijom, pri čemu se upotrebljava mikroorganizam *Escherichia coli* (*E. coli*).

Upozorenja i mjere opreza

- Ako prestanete uzimati Nplate, postoji vjerojatnost da će broj trombocita u krvi ponovno pasti na niske vrijednosti (trombocitopenija). Ako prestanete dobivati Nplate, broj trombocita mora se pomno pratiti, a Vaš liječnik će Vas upoznati s potrebnim mjerama opreza.

- Ako imate povećani rizik za stvaranje krvnih ugrušaka ili ako je pojava krvnih ugrušaka česta u Vašoj obitelji. Rizik za zgrušavanje krvi može biti povećan i ako:
 - imate tegobe s jetrom,
 - ste u starijoj životnoj dobi (≥ 65 godina),
 - ste nepokretni i vezani uz krevet,
 - imate rak,
 - uzimate kontracepcijske tablete ili hormonsku nadomjesnu terapiju,
 - ste nedavno bili na operaciji ili ste se ozlijedili,
 - ste pretili (imate povećanu tjelesnu težinu),
 - pušite.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Nplate.

Ako imate vrlo visok broj trombocita, povećava se rizik od zgrušavanja krvi. Vaš liječnik će prilagoditi Vašu dozu lijeka Nplate kako bi se spriječilo da broj trombocita postane previsok.

Promjene u koštanoj srži (povećanje retikulina i moguća fibroza koštane srži)

Dugotrajna uporaba lijeka Nplate može uzrokovati promjene u Vašoj koštanoj srži. One mogu dovesti do poremećaja krvnih stanica ili do toga da Vaše tijelo stvara manje krvnih stanica. Blaži oblik tih promjena koštane srži zove se povećanje retikulina i primijećen je u kliničkim ispitivanjima lijeka Nplate. Nije poznato je li moguće da taj poremećaj napreduje do težeg poremećaja koji se zove „fibroza“ koštane srži. Znakovi promjena na koštanoj srži mogu se pojaviti kao abnormalnosti u krvnim nalazima. Liječnik će odlučiti znače li te abnormalnosti u krvnoj slici da morate napraviti pretragu zvanu biopsija koštane srži ili prestati uzimati Nplate.

Pogoršanje zloćudnih bolesti krvi

Vaš liječnik može odlučiti da je potrebno učiniti biopsiju koštane srži u slučaju da smatra da je potrebno dokazati da imate ITP, a ne neko od drugih stanja kao što je mijelodisplastični sindrom (MDS). Ako imate MDS i primite Nplate može doći do porasta Vašeg broja blasta i Vaše stanje MDS-a se može pogoršati i postati akutna mijeloična leukemija, koja je oblik raka krvi.

Gubitak terapijskog učinka romiplostima

Ako tijekom primjene lijeka dođe do gubitka terapijskog učinka romiplostima, ili nije moguće održati odgovarajući broj trombocita, Vaš liječnik će istražiti uzroke, uključujući i mogućnost da je došlo do povećanja vlakana (retikulina) u koštanoj srži ili da razvijate protutijela koja neutraliziraju aktivnost romiplostima.

Djeca i adolescenti

Nplate se ne preporučuje za uporabu u mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Nplate

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate i lijekove koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka (antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove), postoji veći rizik od krvarenja. Liječnik će o tome raspraviti s Vama.

Ako zajedno s lijekom Nplate uzimate kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, koje možda dobivate za liječenje ITP-a, doze tih lijekova mogu se smanjiti ili se liječenje tim lijekovima može prekinuti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nplate nije preporučen za primjenu u trudnoći, osim ako to nije odluka i preporuka Vašeg liječnika.

Nije poznato izlučuje li se romiplostim u majčino mlijeko. Nije preporučena primjena lijeka Nplate ako dojite. Odluka o prestanku dojenja ili prekidu terapije romiplostimom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete, odnosno korist liječenja romiplostimom za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Morate razgovarati s liječnikom prije vožnje ili upravljanja strojevima, jer neke nuspojave (primjerice, prolazni napadaji omaglice) mogu utjecati na Vašu sposobnost da to obavljate sigurno.

3. Kako primjenjivati Nplate

Nplate ćete dobivati pod nadzorom liječnika, koji će pomno kontrolirati količinu lijeka Nplate, koji Vam je dan.

Nplate se primjenjuje jednom tjedno kao potkožna injekcija (supkutano).

Vaša početna doza je 1 mikrogram lijeka Nplate po kilogramu tjelesne mase jednom tjedno. Liječnik će Vam reći koliko morate dobiti. Nplate se mora ubrizgati jednom tjedno kako biste zadržali veći broj trombocita. Liječnik će redovito uzimati uzorke krvi kako bi odredio broj trombocita te može prilagoditi Vašu dozu ako je potrebno.

Kad je broj trombocita pod kontrolom, liječnik će nastaviti redovito provjeravati Vašu krv. Doza lijeka može biti dalje prilagođena kako bi se zadržala dugoročna kontrola broja trombocita.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako primjenjivati lijek Nplate.

Upute za pripremu i primjenu injekcije lijeka Nplate

Nakon prikladne edukacije, Vaš liječnik Vam može dopustiti da sami primijenite lijek Nplate. Molimo pročitajte na kraju ove upute kako se primjenjuje lijek Nplate, kako ste se dogovorili s Vašim liječnikom. Ako Vam je liječnik dopustio da sami primjenjujete ovaj lijek, trebali biste se posavjetovati s Vašim liječnikom svaki mjesec kako bi odredio da li lijek Nplate postiže zadovoljavajući terapijski učinak ili se mora razmotriti promjena terapije.

Nakon prvog mjeseca samoprimjene lijeka Nplate, morat ćete pokazati da i dalje znate ispravno pripremiti i sami primijeniti lijek Nplate.

Ako primijenite više lijeka Nplate nego što ste trebali

Vaš liječnik pobrinut će se da dobivate točnu količinu lijeka Nplate. Ako Vam je dano više lijeka Nplate nego što treba, ne biste trebali doživjeti nikakve fizičke simptome, no broj trombocita može porasti do vrlo visoke vrijednosti, i to može povećati rizik zgrušavanja krvi. Stoga, ako liječnik sumnja da Vam je dano više lijeka Nplate nego što treba, preporučuje se pomno praćenje Vašeg stanja zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava kako biste odmah dobili odgovarajuće liječenje.

Ako Vam je Vaš liječnik dopustio da sami primijenite lijek Nplate, a Vi primijenite više lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako primijenite manje Nplate nego što ste trebali

Vaš liječnik pobrinut će se da dobivate točnu količinu lijeka Nplate. Ako Vam je dano manje lijeka Nplate nego što treba, ne biste trebali doživjeti nikakve fizičke simptome, no broj trombocita može se smanjiti i tako povećati rizik od krvarenja. Stoga, ako liječnik sumnja da Vam je dano manje lijeka Nplate nego što treba, preporučuje se pomno praćenje Vašeg stanja zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava kako biste odmah dobili odgovarajuće liječenje.

Ako Vam je Vaš liječnik dopustio da sami primijenite lijek Nplate, a Vi primijenite manje lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Nplate

Ako ste propustili injekciju lijeka Nplate, liječnik će raspraviti s Vama kad morate dobiti sljedeću dozu.

Ako Vam je Vaš liječnik dopustio da sami primijenite lijek Nplate a Vi zaboravite primijeniti lijek, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako prestanete primjenjivati Nplate

Ako prestanete dobivati Nplate, vjerojatno će broj trombocita ponovno pasti (stanje zvano trombocitopenija). Liječnik će odlučiti morate li prestati primjenjivati Nplate.

Samoprimjena lijeka Nplate

Vaš liječnik može odlučiti da je najbolje da sami primjenjujete lijek Nplate. Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik će Vam pokazati kako da sami primijenite lijek Nplate. Nemojte pokušati sami primijeniti lijek ako niste educirani. Vrlo je važno ispravno pripremiti lijek Nplate i primijeniti točnu dozu (vidjeti dio 7. Upute za pripremu i davanje injekcije lijeka Nplate, na kraju ove upute).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja;
- alergijska reakcija;
- infekcija gornjih dišnih puteva.

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj koštane srži, uključujući povećanje vlakana (retikulina) u koštanoj srži;
- tegobe sa spavanjem (nesanica);
- omaglica;
- trnci ili obamrlost šaka ili stopala (parestezije);
- migrena;
- crvenilo kože (navale crvenila);
- krvni ugrušak u plućnoj arteriji (plućna embolija);
- mučnina;
- proljev;
- bol u trbuhu;
- probavne tegobe (dispepsija);
- zatvor;
- svrbež kože (pruritus);
- potkožno krvarenje (ekhimoze);

- stvaranje modrica (kod ozljeda);
- osip;
- bol u zglobovima (artralgija);
- bol ili slabost mišića (mialgija);
- bol u šakama i stopalima;
- grčevi u mišićima;
- bol u leđima;
- kostobolja;
- umor;
- reakcije na mjestu primjene injekcije;
- oticanje ruku i stopala (periferni edem);
- simptomi kao kod gripe (bolest nalik influenci);
- bolovi;
- slabost (astenija);
- vrućica (pireksija);
- zimice;
- ozljede (kontuzije);
- otok lica, usana, usta, jezika ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje (angioedem);
- gastroenteritis;
- lupanje srca;
- upala sinusa (sinusitis);
- upala putova koji dovode zrak do pluća (bronhitis);
- krvni ugrušci u venama (duboka venska tromboza).

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba (mogu se pojaviti kod pretraga krvi ili mokraće)

- nizak broj trombocita u krvi (trombocitopenija) i nizak broj trombocita u urinu (trombocitopenija) nakon prestanka korištenja lijeka Nplate;
- broj trombocita veći od normalnih vrijednosti (trombocitoza);
- anemija.

Manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba

- zatajenje koštane srži: poremećaj koštane srži koji uzrokuje ožiljke (mijelofibroza); povećanje slezene (splenomegalija); krvarenje iz vagine (vaginalna hemoragija), krvarenje iz rektuma (rektalna hemoragija); krvarenje iz usne šupljine; krvarenje na mjestu primjene injekcije;
- srčani udar (infarkt miokarda); ubrzani rad srca;
- omaglica ili osjećaj vrtoglavice (vrtoglavica);
- tegobe s očima koje uključuju: krvarenje u oko (konjunktivalna hemoragija); otežano fokusiranje vida ili zamućenje vida (poremećaji akomodacije, edem papile ili drugi očni poremećaji); sljepoća; svrbež oka (očni pruritus); pojačano suzenje (pojačana lakrimacija); ili poremećaji vida;
- problemi s probavnim sustavom koji uključuju: povraćanje; loš zadah; otežano gutanje (disfagija); probavne tegobe ili žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest); krv u stolici (hematohezijska); nelagoda u želucu; ranice ili mjehurići u usnoj šupljini (stomatitis); promjena boje zuba (diskoloracija zuba);
- mršavljenje; debljanje; nepodnošenje alkohola; gubitak apetita (anoreksija ili smanjen apetit); dehidracija;
- opće loše osjećanje (malaksalost); bol u prsnoj koži; razdražljivost; oticanje lica (facijalni edem); osjećaj vrućine; povišena tjelesna temperatura; osjećaj treme;
- gripa; lokalizirana infekcija; upala nosne šupljine i grla (nazofaringitis);
- tegobe s nosom i grlom koje uključuju: kašalj; curenje nosa (rinoreja); suho grlo; nedostatak zraka ili otežano disanje (dispneja); začepljenje nosa (kongestija); bolno disanje (bol pri respiraciji);
- bolni oteknuti zglobovi uzrokovani nakupljanjem mokraćne kiseline (nastaje razgradnjom hrane) (giht);

- stezanje u mišićima; slabost mišića; bol u području ramena; trzanje mišića;
- tegobe s vašim živčanim sustavom koje uključuju nevoljno stezanje/kontrakcije mišića (klonus); poremećen osjet okusa (disgeuzija); smanjen osjet okusa (hipogeuzija); smanjen osjet (smanjena osjetljivost), osobito na koži (hipoestezija); promjene u funkciji živaca, poglavito u rukama i nogama (periferna neuropatija); krvni ugrušak u transverzalnom sinusu (tromboza transverzalnog sinusa);
- depresija; abnormalni snovi;
- gubitak kose (alopecija); osjetljivost na svjetlo (reakcija fotoosjetljivosti); akne; alergijske reakcije na koži u kontaktu s pojedinim alergenima (kontaktni dermatitis); kožne promjene s osipom i mjehurićima (ekcem); suhoća kože; crvenilo kože (eritem); teški osip sa ljuštenjem ili guljenjem kože (eksfolijativni dermatitis); poremećen rast dlaka; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog grebanja (prurigo); krvarenje ispod kože ili nastanak modrica (purpura); neravni kožni osip (papularni osip); osip kože koji svrbi (pruritični osip); opći osip koji svrbi (koprivnjača); kvržica na koži (kožni nodul); promijenjen miris kože;
- problemi sa cirkulacijom koji uključuju stvaranje krvnog ugruška u veni jetre (tromboza vene porte); snižen krvni tlak (hipotenzija); povišen krvni tlak; prekid dotoka krvi u krvnim žilama (periferna embolija); smanjen krvni protok u šakama, gležnjevima ili stopalima (periferna ishemija); oticanje i zgrušavanje u veni koja može biti izrazito osjetljiva na dodir (flebitis ili površinski tromboflebitis); krvni ugrušak (tromboza).
- rijetki poremećaj karakteriziran razdobljima goruće boli, crvenila i vrućine u stopalima i šakama (eritromelalgija).

Manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba (mogu se pojaviti kod pretraga krvi ili mokraće)

- rijetka vrsta anemije u kojoj je snižen broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita (aplastična anemija);
- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza);
- pojačano stvaranje trombocita (trombocitemija); povišen broj trombocita; poremećaj u broju stanica koje sprječavaju krvarenje (abnormalni broj trombocita);
- promjene u pojedinim krvnim laboratorijskim nalazima (porast jetrenih enzima/transaminaza, porast laktat dehidrogenaze);
- ili rak bijelih krvnih stanica (multipli mijelom);
- bjelančevine u urinu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nplate

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se može izvaditi iz hladnjaka i čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom 30 dana, ako se čuva u originalnom pakiranju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nplate sadrži

- Djelatna tvar je romiplostim.

Jedna bočica Nplate 250 mikrograma praška za otopinu za injekciju sadrži ukupno 375 mikrograma romiplostima. Svaka bočica sadrži dodatno punjenje kako bi se osigurala primjena 250 mikrograma romiplostima. Nakon otapanja, korisni volumen od 0,5 ml otopine, sadrži 250 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

Jedna bočica Nplate 500 mikrograma praška za otopinu za injekciju sadrži ukupno 625 mikrograma romiplostima. Svaka bočica sadrži dodatno punjenje kako bi se osigurala primjena 500 mikrograma romiplostima. Nakon otapanja, korisni volumen od 1 ml otopine, sadrži 500 mikrograma romiplostima (500 mikrograma/ml).

- Pomoćne tvari su:
Prašak: manitol (E421), saharoza, L-histidin, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i polisorbat 20.
Otapalo: voda za injekcije.

Kako Nplate izgleda i sadržaj pakiranja

Nplate je bijeli prašak za otopinu za injekciju dostupan u jednodoznoj staklenoj bočici od 5 ml.

Nplate se isporučuje kao 1 pakiranje ili višestruko pakiranje s 4 pakiranja. Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu s 250 mikrograma ili 500 mikrograma romiplostima
1 napunjenu štrcaljku koja sadrži 0,72 ili 1,2 ml vode za injekcije
1 klip za napunjenu štrcaljku
1 sterilni nastavak za bočicu
1 sterilnu štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa *Luer lock*
1 sterilnu iglu sa zaštitnim mehanizmom
4 vatiće natopljene alkoholom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

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

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za pripremu i davanje injekcije lijeka Nplate

U ovom se dijelu nalaze informacije o tome kako da sami sebi date injekciju lijeka Nplate. Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju osim ako Vam liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik nisu pokazali kako to učiniti. Ako imate pitanja o tome kako ubrizgati lijek, molimo da se obratite liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć. Važno je da lijek bude ispravno pripremljen i da se uzme ispravna doza.

Ovaj je dio podijeljen na sljedeća potpoglavlja:

Prije nego što počnete

Korak 1. Priprema materijala za injekciju

Korak 2. Priprema bočice za uporabu, spajanje nastavka za bočicu

Korak 3. Priprema štrcaljke sa sterilnom vodom

Korak 4. Otapanje lijeka Nplate ubrizgavanjem vode u bočicu

Korak 5. Priprema nove štrcaljke za injekciju

Korak 6. Priprema igle za injekciju

Korak 7. Odabir i priprema mjesta za injekciju

Korak 8. Ubrizgavanje otopine lijeka Nplate

Korak 9. Odlaganje pribora u otpad

Prije nego što počnete

Pomno pročitajte sve upute. Te su upute namijenjene bolesnicima kojima su zdravstveni radnici, npr. njihov liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik, već pokazali kako da sami sebi daju injekciju. Ako Vam nisu pokazali kako to učiniti, molimo da im se obratite.

Pribor za samoubrizgavanje lijeka Nplate mora se čuvati do uporabe u originalnom pakiranju radi zaštite bočice lijeka Nplate od svjetlosti. Čuvajte pribor za samoubrizgavanje lijeka Nplate u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Nplate ubrizgajte odmah nakon otapanja.

Nakon primjene propisane doze, može Vam ostati suvišak lijeka Nplate. Nemojte ponovno primijeniti taj Nplate! Sav suvišni otopljeni Nplate mora se baciti odmah po završetku postupka davanja injekcije. Preostali Nplate u bočici NE SMIJE se ponovno uporabiti za drugu injekciju.

Korak 1. Priprema materijala za injekciju

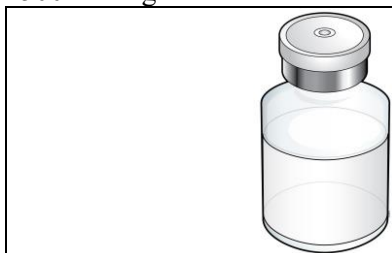
Učinite sljedeće:

- Odaberite dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu, kao što je stol.
- Izvadite pribor za samoubrizgavanje lijeka Nplate iz hladnjaka. **Nemojte ga uporabiti ako je zamrznut.** Ako imate dodatnih pitanja o čuvanju lijeka, obratite se svom zdravstvenom radniku za dodatne upute. **Provjerite istek roka valjanosti na priboru za samoubrizgavanje. Ako je rok valjanosti istekao, nemojte ga uporabiti i javite se svom zdravstvenom radniku.**
- **Napomena:** Ako Vam je zdravstveni radnik rekao da je za Vašu dozu lijeka Nplate potrebno više od jedne injekcije lijeka Nplate, morat ćete uporabiti više od jednog pribora za samoubrizgavanje. Slijedite korake opisane u ovoj uputi i uporabite onoliko pribora za samoubrizgavanje koliko je potrebno da si date cijelu propisanu dozu lijeka Nplate.
- **Osigurajte da imate sljedeći pribor:**

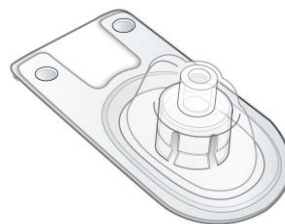
Pakiranje s vaticama natopljenim alkoholom x 4



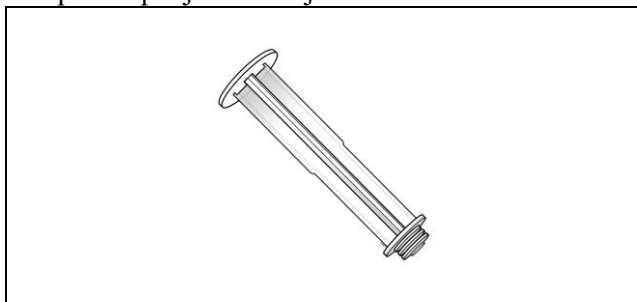
Bočicu s praškom od 250 mikrograma ILI 500 mikrograma x1



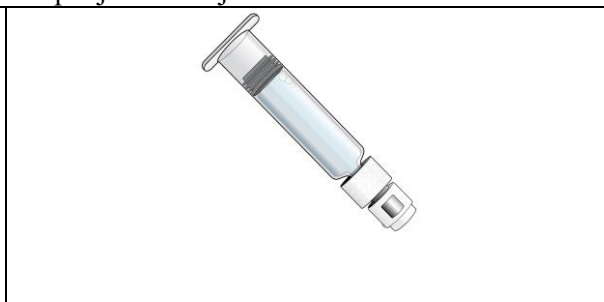
Nastavak za bočicu od 13 mm x1



Klip za napunjenu štrcaljku sa sterilnom vodom x1



Napunjenu štrcaljku sa sterilnom vodom x1



Štrcaljku od 1 ml s priključkom tipa Luer-lock x1



Igla za injekciju sa zaštitnim mehanizmom x1



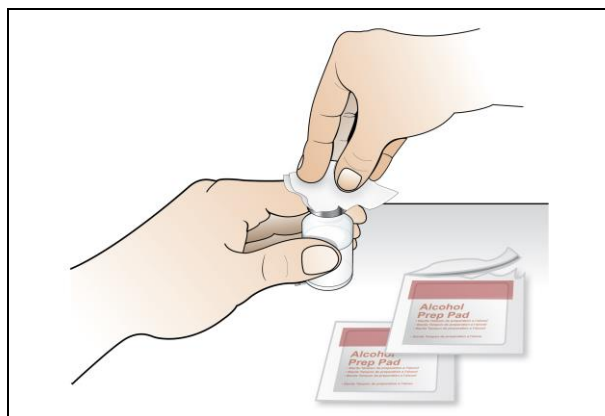
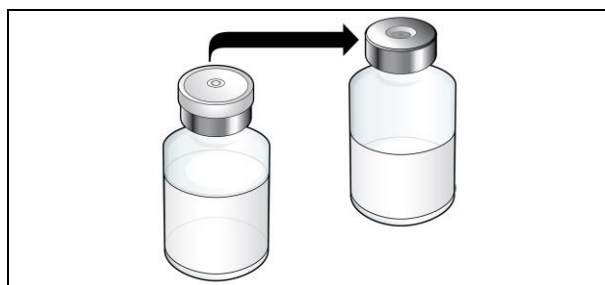
- **Nemojte** otvarati dijelove pribora prije nego što to bude navedeno u uputi.
- **Nemojte** upotrebljavati dijelove pribora koji pokazuju znakove otvaranja ili oštećenja.
- **Nemojte** ponovno koristiti dijelove pribora.

Korak 2. Priprema bočica za primjenu, spajanje nastavka za bočicu

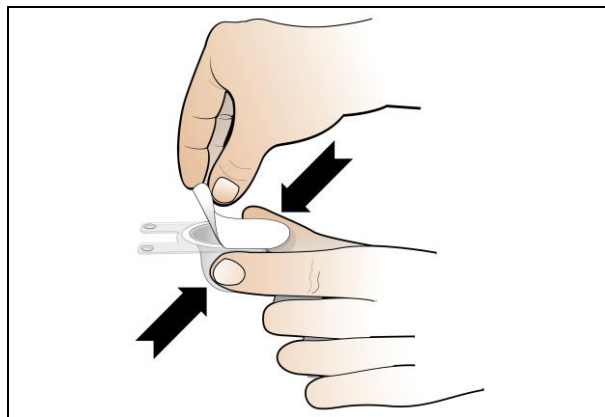
Potrebna su: 2 pakiranja vatica natopljenih alkoholom, 1 bočica i 1 pakiranje s nastavkom za bočicu.

Učinite sljedeće:

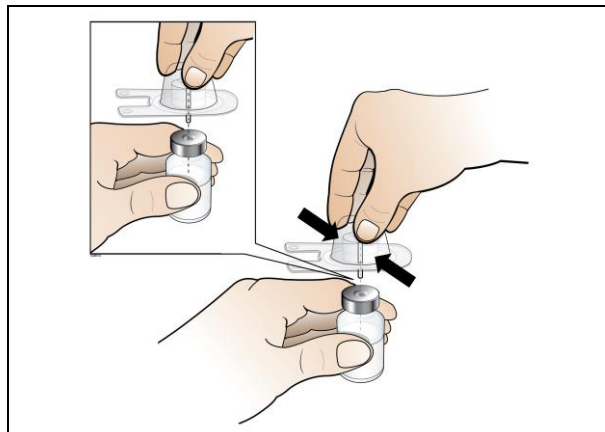
- **Operite ruke** sapunom i toplom vodom.
- **Očistite ravnu radnu površinu novom vaticom natopljenom alkoholom.**
- **Uklonite crveni (250 mikrograma) ili plavi (500 mikrograma) plastični poklopac s bočice.**
- Pomoću nove vaticice natopljene alkoholom **očistite čep bočice.**
- **Nemojte** dodirivati čep bočice nakon što ga očistite.



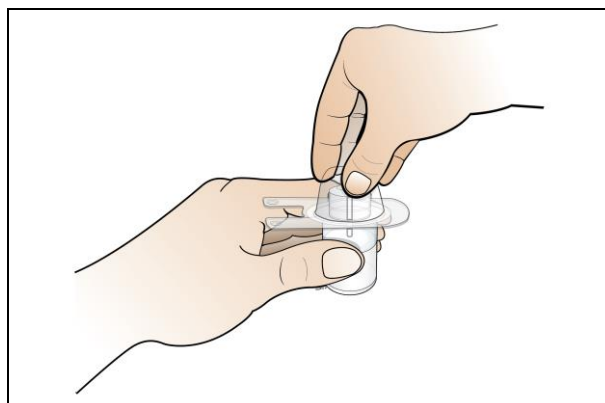
- Polako uklonite papirni pokrov s pakiranja nastavka za bočicu, no ostavite nastavak za bočicu u plastičnom pakiranju.
- Nemojte dodirivati čep bočice niti šiljak nastavka za bočicu.



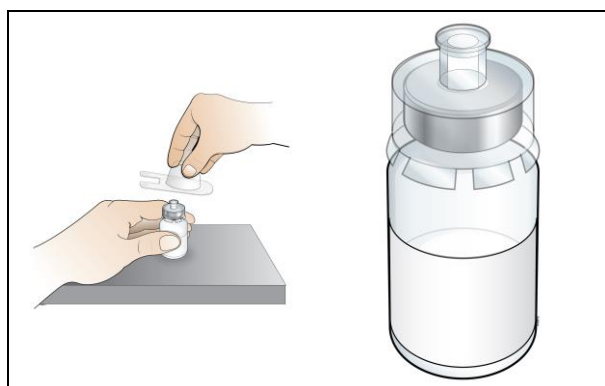
- Držeći bočicu na stolu, dok je nastavak za bočicu u plastičnom pakiranju, postavite šiljak nastavka za bočicu iznad središta čepa na bočici.



- Pritisnite nastavak za bočicu prema dolje na bočicu sve dok ne bude pričvršćen i više ga ne možete dublje potisnuti.



- Uklonite plastično pakiranje nastavka za bočicu; nastavak ostaje na bočici.
- Nemojte dodirivati vrh nastavka za bočicu.



Korak 3. Priprema štrcaljke sa sterilnom vodom

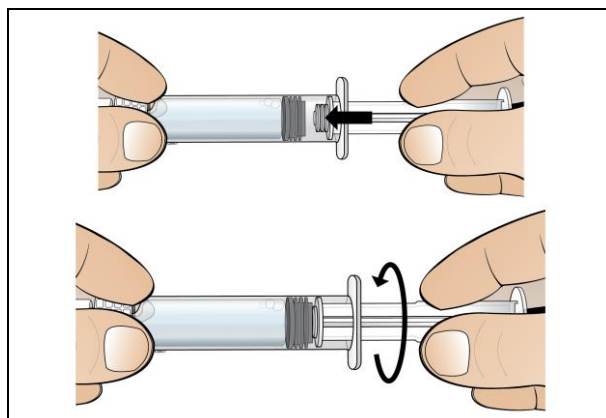
Potrebne su: Napunjena štrcaljka sa sterilnom vodom i klip za štrcaljku.

Prije nego što počnete s korakom 3, molimo da pazite na sljedeće:

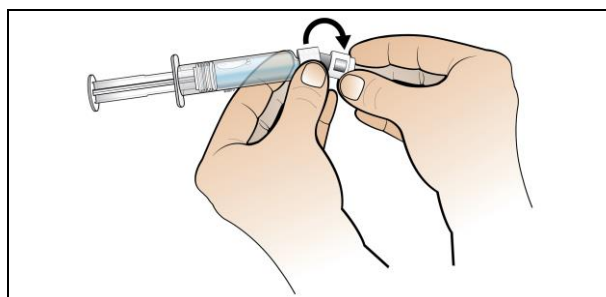
- Prije nego što odlomite bijeli vršak s napunjene štrcaljke s vodom, uvijek prvo MORATE spojiti prozirni plastični klip. Provedite korak 3a prije koraka 3b.

Učinite sljedeće:

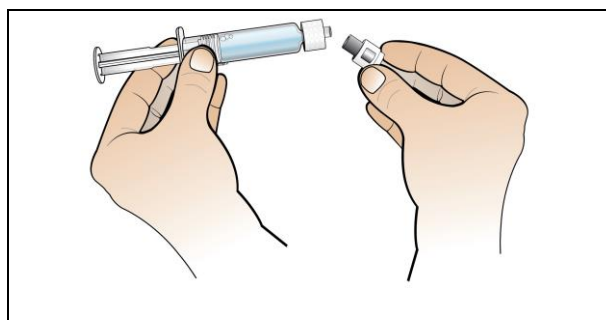
- **Korak 3a: Spojite prozirni plastični klip s napunjenom štrcaljkom sa sterilnom vodom** tako što ćete uvesti navojni kraj klipa u štrcaljku i pažljivo ga zakrenuti u smjeru kazaljke na satu na sivi čep za klip u štrcaljki, sve dok ne osjetite blagi otpor. Nemojte ga previše zategnuti.



- **Korak 3b: Držeći štrcaljku jednom rukom, drugom rukom savijte bijeli plastični poklopac prema dolje.** Tako ćete odlomiti bijeli plastični poklopac na spoju.



- Nakon što spoj pukne, **uklonite bijeli plastični poklopac.** Ugledat ćete sivu gumu u poklopcu.



Korak 4. Otapanje lijeka Nplate ubrizgavanjem vode u bočicu

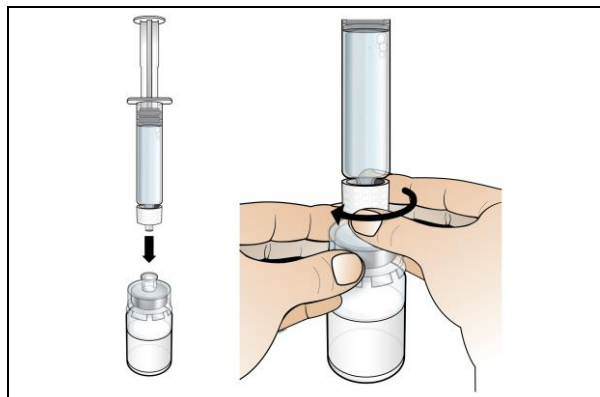
Potrebne su: Napunjena štrcaljka sa sterilnom vodom i bočica s pričvršćenim nastavkom za bočicu.

Prije nego što počnete s korakom 4, molimo da pazite na sljedeće:

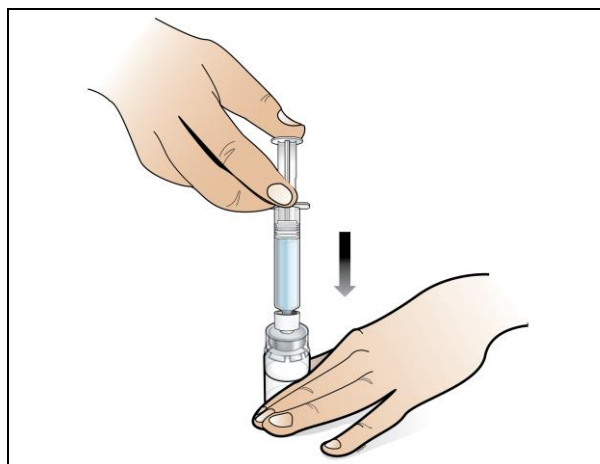
- **Otopite** prašak polako i pažljivo. To je lijek na bazi proteina, a proteini se lako mogu oštetiti nepravilnim miješanjem i prejakim mućkanjem.

Učinite sljedeće:

- **Držeći bočicu na stolu, spojite štrcaljku napunjenu vodom na nastavak za bočicu** tako što ćete nastavak za bočicu uhvatiti sa strane jednom rukom, a drugom rukom na njega spojiti vršak štrcaljke tako što ćete je zakretati u smjeru kazaljke na satu sve dok ne osjetite blagi otpor.



- **Vrlo polako i nježno potisnite klip prema dolje kako biste ubrizgali svu vodu iz štrcaljke u bočicu.** Vodu morate polako dodavati u prašak.
- **Nemojte silovito ubrizgavati vodu u bočicu.**
- **Napomena:** Nakon ubrizgavanja vode u bočicu, klip se obično vraća natrag. Ne morate zadržati pritisak na klip do završetka koraka 4.

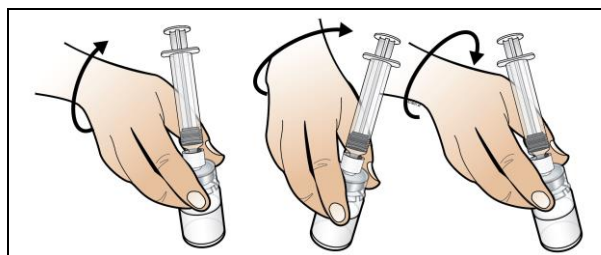


Polako i nježno potiskujte klip.

Prije nego što nastavite:

- **Pazite** da prije otapanja lijeka sva voda iz štrcaljke bude ubrizgana u bočicu.

- **Uхватite prstima područje na kojem se spajaju bočica i nastavak za bočicu i laganim kružnim pokretima iz zapešća promiješajte sadržaj bočice sve dok se sav prašak ne otopi i tekućina u bočici ne bude bistra i bezbojna.**



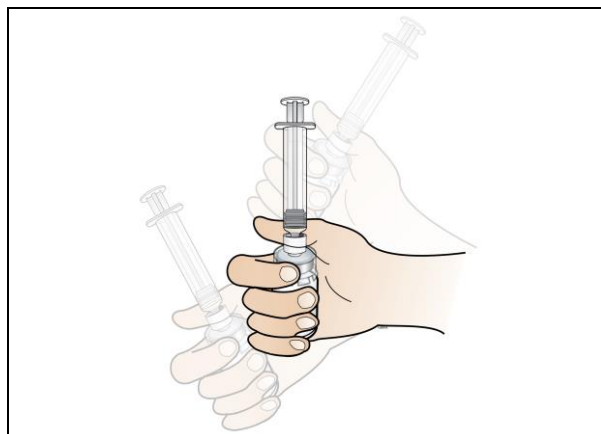
Ispravno

- **Pazite** da nježno mućkate bočicu.

- **Nemojte** tresti bočicu.

- **Nemojte** trljati bočicu između dlanova.

- **Napomena:** Može biti potrebno do 2 minute da se prašak potpuno otopi.



Neispravno

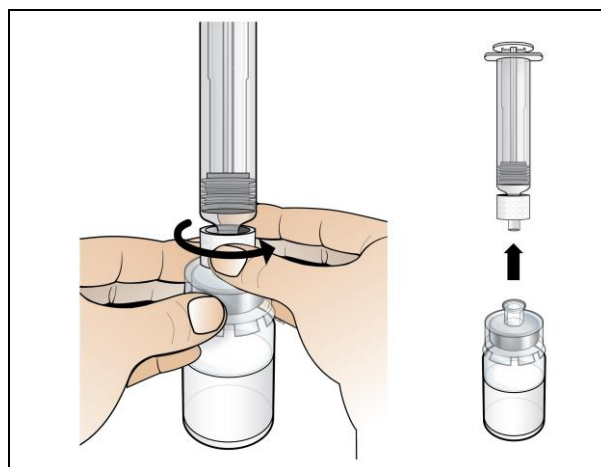
Prije nego što nastavite:

- **Obavezno vizualno pregledajte** otopinu sadrži li čestice i/ili je li promijenila boju. Mora biti bistra i bezbojna, a prašak mora biti potpuno otopljen.

- **Napomena:** Ako otopina ima ikakvu boju ili sadrži čestice, obratite se svom zdravstvenom radniku.

- **Budite sigurni** da je prašak potpuno otopljen prije nego što uklonite štrcaljku.

- **Kad se Nplate potpuno otopi, odvojite praznu štrcaljku od nastavka za bočicu tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.**



- **Bacite praznu štrcaljku** u spremnik za oštre predmete ili opasni materijal. Bočicu s otopljenim lijekom Nplate zadržite. Odmah pripremite novu štrcaljku za injekciju.

- **Nemojte** odgađati ubrizgavanje lijeka Nplate.

Korak 5. Pripremite novu štrcaljku za injekciju

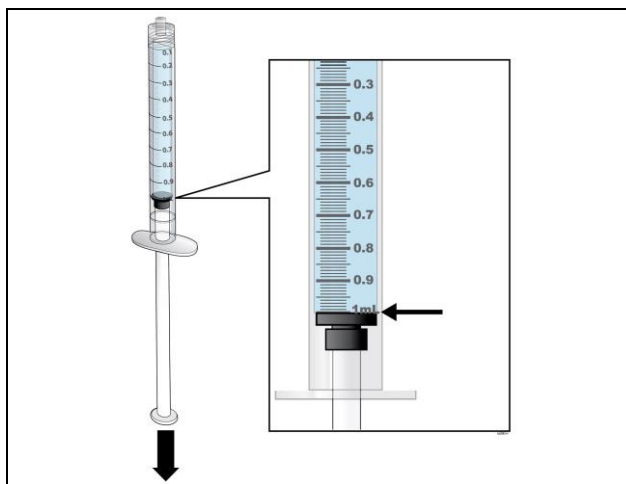
Potrebni su: Novo pakiranje sa štrcaljkom od 1 ml i bočica bistre otopine lijeka Nplate.

Prije nego što nastavite:

- **Provjerite** svoju dozu prije nego što počnete s ovim korakom.
- **Napomena:** Otopina Nplate vrlo je potentna, zbog čega je važno točno izmjeriti dozu.
- **Budite sigurni** da ste prije ubrizgavanja uklonili sve mjehuriće zraka.

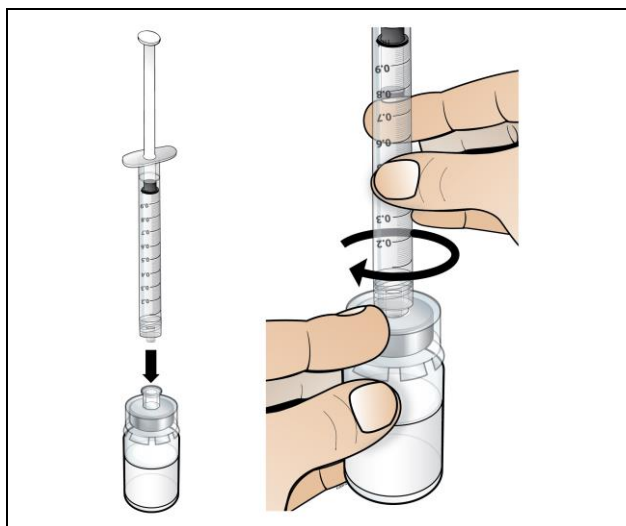
Učinite sljedeće:

- **Izvadite štrcaljku od 1 ml iz pakiranja.**
- **Uvucite zrak u štrcaljku do oznake za 1 ml.**
- **Nemojte** povući klip unatrag preko oznake od 1 ml.

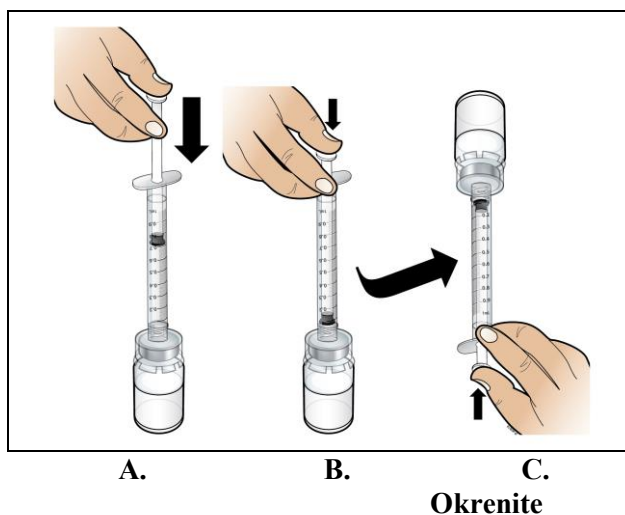


Uvucite zrak u štrcaljku do oznake 1 ml.

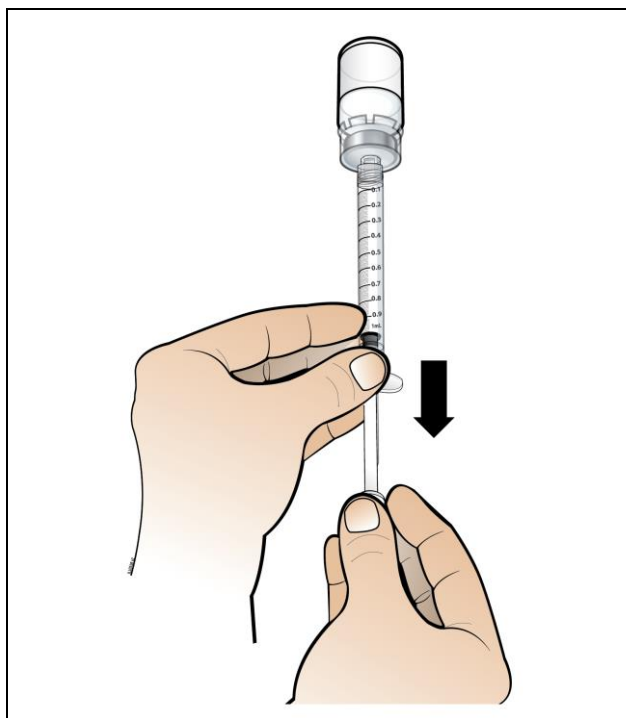
- **Spojite štrcaljku od 1 ml na nastavak za bočicu** otopine lijeka Nplate tako što ćete zakrenuti vršak štrcaljke u smjeru kazaljke na satu na nastavak za bočicu dok ne osjetite blagi otpor.



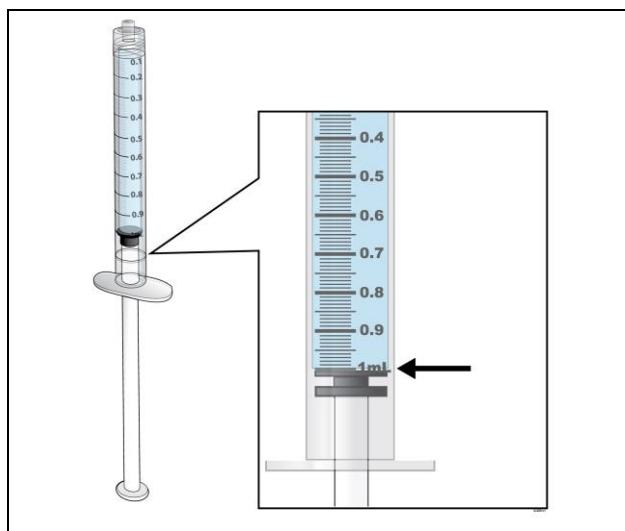
- A. Istisnite zrak u bočicu.
- B. Zadržite pritisak na klip.
- C. Okrenite tako spojenu bočicu i štrcaljku naopako tako da bočica bude ravno iznad štrcaljke.



- Uvucite cijelu količinu tekućine u štrcaljku.
 - Maksimalni koristan volumen koji se može izvući iz bočice od 250 mikrograma je 0,5 ml, a iz bočice od 500 mikrograma je 1 ml.
- Nemojte izvući klip iz štrcaljke.

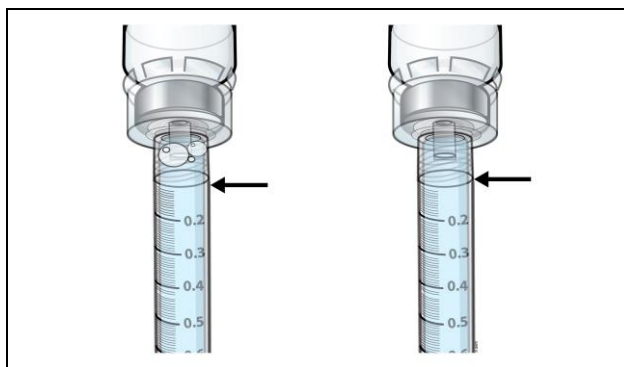


- Pazite da klip ostane u štrcaljki.



Ispravno

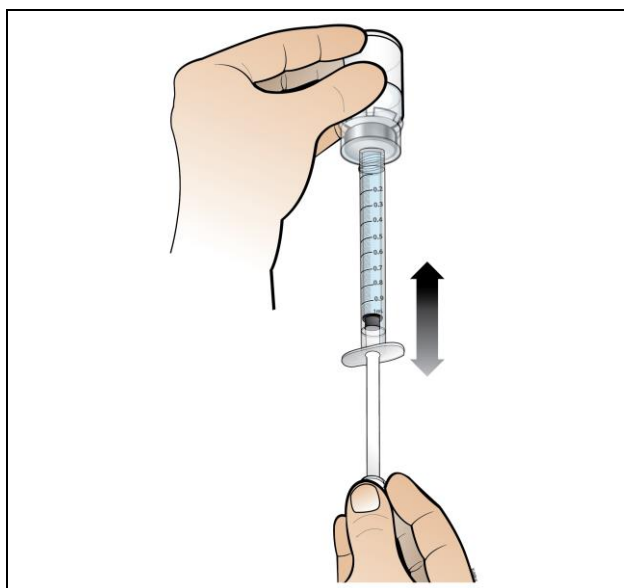
- **Provjerite i uklonite sve mjehuriće zraka iz štrcaljke.**
 - Nježno kucnite o štrcaljku prstima kako biste odvojili mjehuriće od tekućine.
 - Polako **potiskujte klip prema gore** kako biste istisnuli mjehuriće zraka iz štrcaljke.



**Mjehurići zraka:
Neispravno**

Ispravno

- **Polako potisnite klip kako bi u štrcaljki ostala samo količina koju je propisao Vaš zdravstveni radnik.**
- **Pazite da vrh klipa bude poravnat s oznakom na štrcaljki tako da odgovara dozi koja Vam je propisana.** Po potrebi potisnite tekućinu natrag u bočicu da biste dobili željenu dozu.



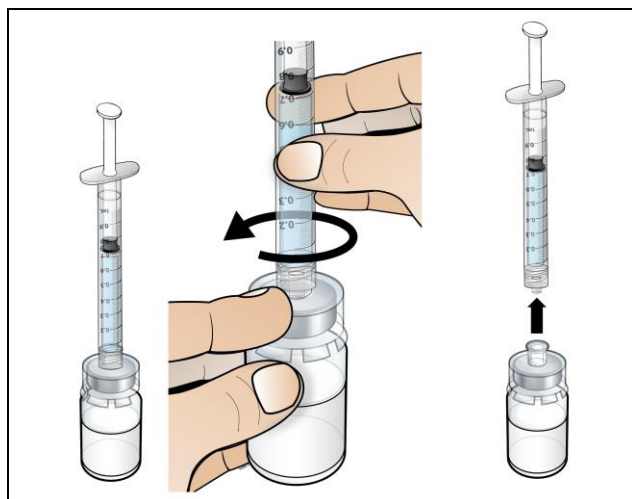
Prilagodite količinu svojoj propisanoj dozi.

- **Napravite konačnu provjeru kako biste osigurali da u štrcaljki bude ispravna količina otopine za Vašu dozu i da svi mjehurići zraka budu uklonjeni.**

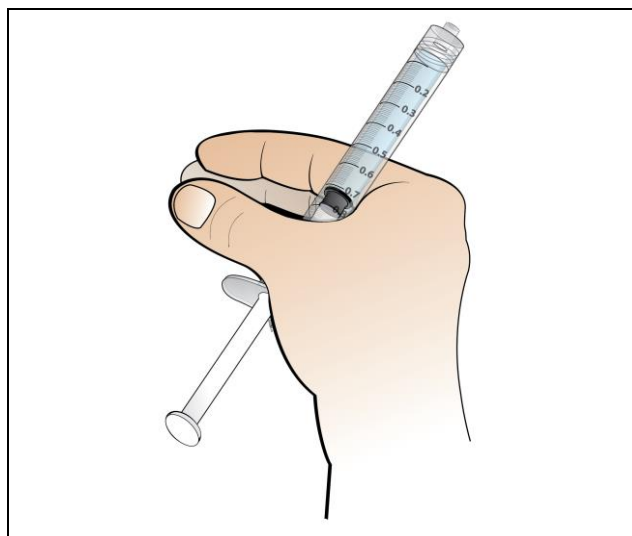
Prije nego što nastavite:

- **Provjerite** je li u štrcaljki ostala ispravna količina tekućine za Vašu dozu.
- **Provjerite** jesu li svi mjehurići zraka uklonjeni iz štrcaljke.

- Nakon što svi mjehurići zraka budu uklonjeni i u štrcaljki se nalazi ispravna doza, **zakretanjem odvojite štrcaljku od nastavka za bočicu.**



- **Držite napunjenu štrcaljku u ruci i nemojte dodirivati vršak štrcaljke.**
- **Nemojte odložiti napunjenu štrcaljku nakon što je odvojite od bočice.**

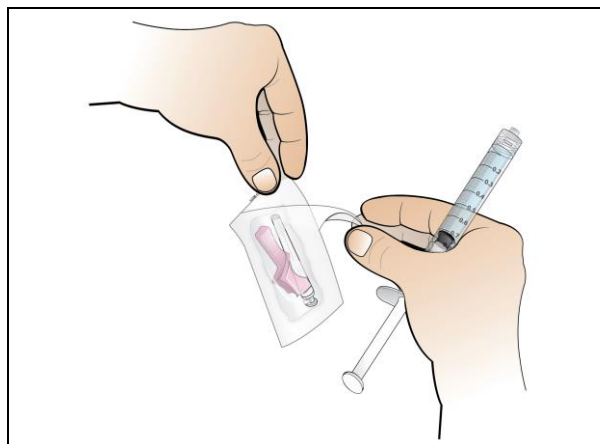


Korak 6. Priprema igle za injekciju

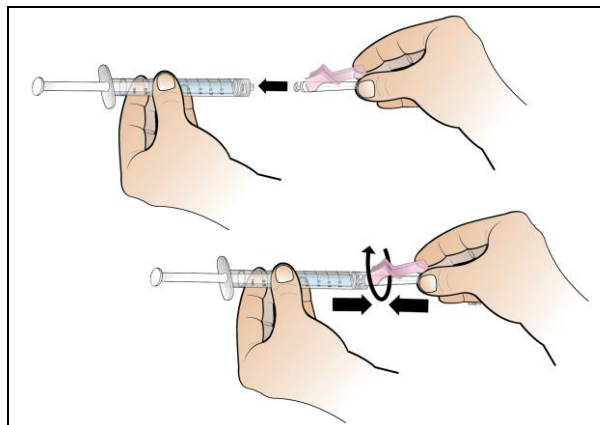
Potrebne su: Napunjena štrcaljka s izmjerenom dozom lijeka Nplate i iglom sa zaštnim mehanizmom.

Učinite sljedeće:

- Držeći štrcaljku dlanom jedne ruke tako da je vršak okrenut prema gore, **izvadite iglu sa zaštitnim mehanizmom iz pakiranja.**



- **Spojite iglu sa zaštitnim mehanizmom** na napunjenu štrcaljku. **Primijenite jaku silu da zakrenete i spojite** iglu sa zaštitnim mehanizmom na štrcaljku. **Zakrenite je u smjeru kazaljke na satu** da biste je spojili s vrškom tipa *Luer lock*.
- Lijek je sada spreman za ubrizgavanje. ODMAH nastavite s korakom 7.

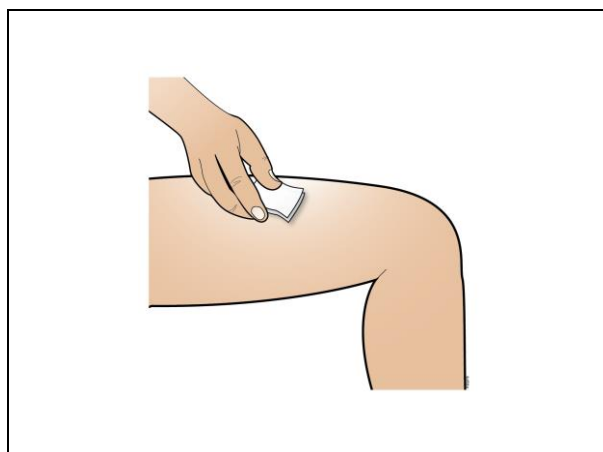
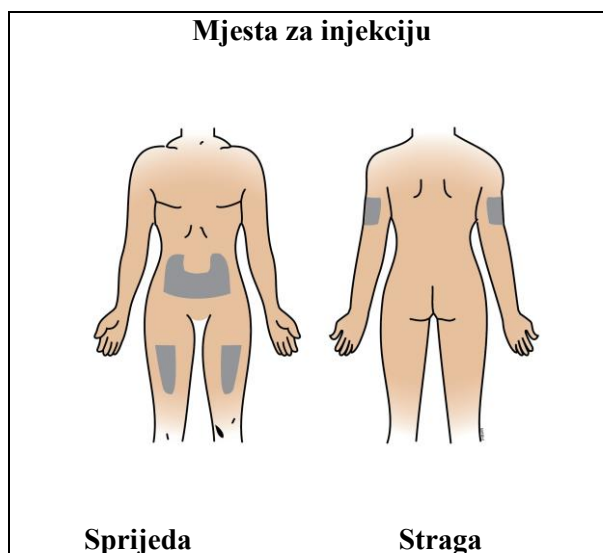


Korak 7. Odaberite i pripremite mjesto za injekciju

Potrebna je: Nova vatica natopljena alkoholom.

Učinite sljedeće:

- **Odaberite mjesto za injekciju.** Tri mjesta za injekciju lijeka Nplate koja se preporučuju su:
 - Prednja strana sredine bedara
 - Trbuh, osim u području od 5 centimetara oko pupka
 - Ako Vam netko drugi daje injekciju, mogu je dati i u vanjsku stranu nadlaktice.
 - Svaki put **promijenite** mjesto davanja injekcije.
- **Nemojte davati injekciju u područjima gdje je koža nježna, otvrdnula ili su prisutne modrice.**
- **Nemojte** ubrizgavati u područje s ožiljcima ili strijama.
- Kružnim pokretima obrišite mjesto na koje ćete ubrizgati Nplate, vaticom natopljenom alkoholom.
- **Nemojte** više dodirivati to područje prije davanja injekcije.

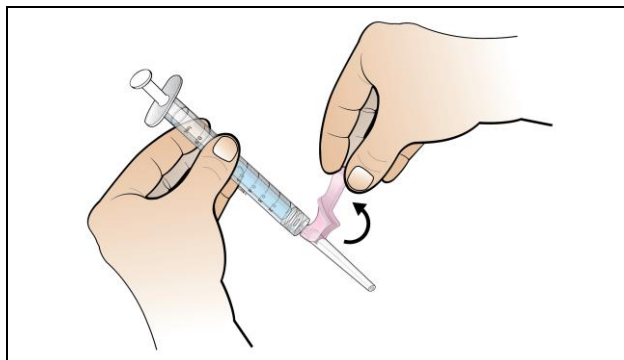


Korak 8. Ubrizgavanje otopine lijeka Nplate

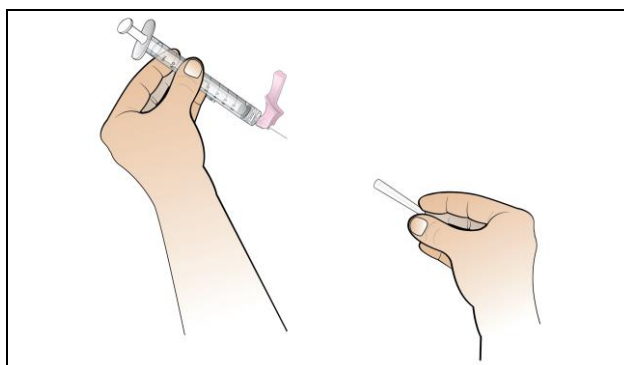
Potrebne su: Napunjena štrcaljka sa spojenom iglom.

Učinite sljedeće:

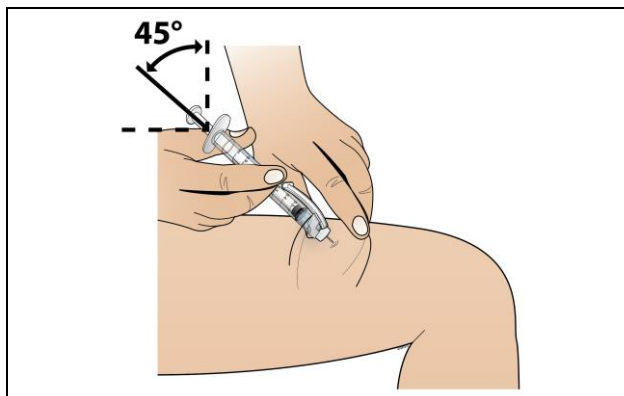
- **Povucite ružičasti zaštitni mehanizam** (u smjeru štrcaljke i u suprotnom smjeru od igle).



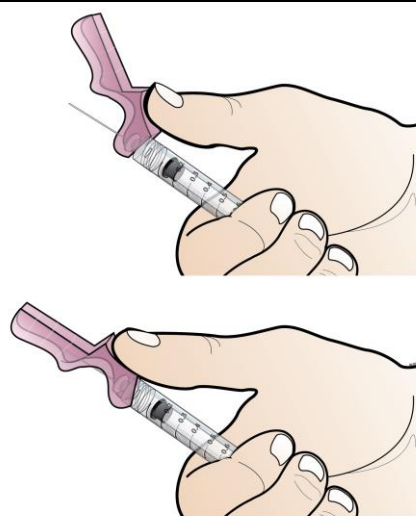
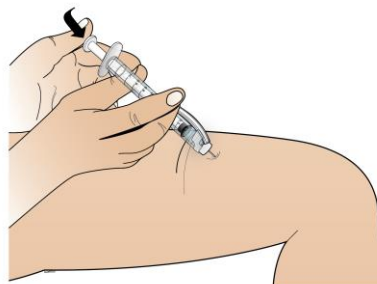
- **Uklonite prozirni poklopac igle** tako što ćete držati štrcaljku jednom rukom, a drugom pažljivo i ravno povući poklopac.
- **Uklonite prozirni poklopac igle prije ubrizgavanja.**



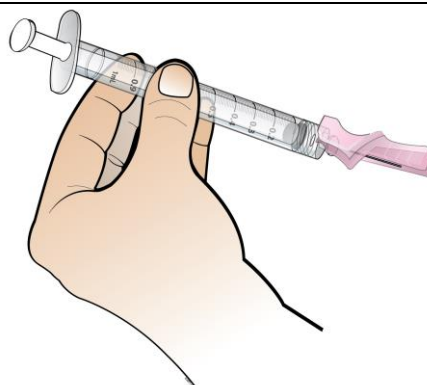
- Jednom rukom **nježno uhvatite** nabor **očišćene kože** i čvrsto ga držite. Drugom rukom **držite štrcaljku (poput olovke)** **pod kutem od 45 stupnjeva** u odnosu na kožu.
- Kratkim, žustrim pokretom, **ubodite iglu u kožu.**



- Ubrizgajte propisanu dozu potkožno, kako su Vas uputili liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- Kad se štrcaljka isprazni, izvucite iglu iz kože, **pazeći da je držite pod istim kutem kao i kad ste je uvodili pod kožu.**
- Mjesto ubrizgavanja može malo krvariti. Možete ga pritisnuti komadićem vate ili gaze na 10 sekundi.
- **Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja.** Po potrebi možete pokriti mjesto ubrizgavanja flasterom.
- **Nakon ubrizgavanja, pomoću palca (ili jagodice drugog prsta) aktivirajte ružičasti zaštitni mehanizam** tako što ćete istom rukom pritisnuti zaštitni mehanizam prema naprijed sve dok ne začujete i/ili osjetite da je škljocnuo i pokrio iglu.



- **Vizualno potvrdite** da je vršak igle prekriven. Uvijek prekrijte iglu ružičastim zaštitnim mehanizmom prije nego što je bacite.



Korak 9. Odlaganje pribora

Učinite sljedeće:

- **Odmah bacite štrcaljku s prekrivenom iglom** u spremnik za oštre predmete.
- **Odmah bacite potrošenu bočicu lijeka Nplate** u odgovarajući spremnik za otpad.
- **Pazite da sav ostali materijal bacite u odgovarajuće spremnike.**

Pribor za davanje injekcije i bočica lijeka Nplate **NIKAD** se ne smiju ponovno uporabiti.

- **Odložite** iskorištenu iglu i štrcaljku u neprobojni spremnik.
- **Odložite** sav preostali Nplate u odgovarajući spremnik za otpad. **Preostali Nplate u bočici NIKAD se ne smije ponovno uporabiti za drugu injekciju.**