

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

125 µg romiplosztimot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,25 ml beadható térfogata 125 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 125 µg romiplosztim beadható legyen.

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

250 µg romiplosztimot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen.

Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

500 µg romiplosztimot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1 ml beadható térfogata 500 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen.

A romiplosztim előállítása *Escherichia coli*-ban (*E. coli*), rekombináns DNS-technológiával történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

A por fehér színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek:

Az Nplate a primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők:

Az Nplate a krónikus primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan egy éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Adagolás

Az Nplate-et hetente egyszer, subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Kezdő adag

A romiplosztim kezdő adagja 1 µg/ttkg, az aktuális testtömeg alapján kiszámítva.

Az adag kiszámítása

A beadandó romiplosztim térfogatának kiszámítása a testtömeg, a szükséges adagon és a készítmény koncentrációján alapul.

1. táblázat Útmutatás a betegnek beadandó egyéni romiplosztim-adag és térfogat kiszámításához

A beteg egyéni adagja (µg)	Beteg egyéni adagja (µg) = testtömeg (kg) × adag µg/ttkg-ban A romiplosztim kezdő adagjának kiszámításakor mindig a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell alkalmazni: - Felnőtteknél az adag későbbi módosítása kizárólag a vérlemezkeszám változása alapján történik. - Gyermekek és serdülők esetében az adag későbbi módosítása a vérlemezkeszám és a testtömeg változása alapján történik. A testtömeg újbóli vizsgálata 12 hetente javasolt.
Ha a beteg egyéni adagja ≥ 23 µg	A liofilizált készítményt a 6.6 pontban leírtak szerint kell feloldani. A kapott koncentráció 500 µg/ml. Beadandó térfogat (ml) = a beteg egyéni adagja (µg) / 500 µg/ml (A térfogatot a legközelebbi 100 ml-re kell kerekíteni.)
Ha a beteg egyéni adagja < 23 µg	A pontos adag biztosítása érdekében a készítményt hígítani kell. A liofilizált készítményt a 6.6 pontban leírtak szerint kell feloldani, és aztán hígítani. A kapott koncentráció 125 µg/ml. Beadandó térfogat (ml) = a beteg egyéni adagja (µg) / 125 µg/ml (A térfogatot a legközelebbi 100 ml-re kell kerekíteni.)
Példa:	10 kg testtömegű beteg esetében 1 µg/ttkg a romiplosztim kezdő adagja. A beteg egyéni adagja (µg) = 10 ttkg × 1 µg/ttkg = 10 µg Mivel az adag < 23 µg, a pontos adag biztosítása érdekében a készítményt hígítani kell. A liofilizált készítményt a 6.6 pontban leírtak szerint kell feloldani, és aztán hígítani. A kapott koncentráció 125 µg/ml. Beadandó térfogat (ml) = 10 µg / 125 µg/ml = 0,08 ml

Dózismódosítás

A dózis kiszámításához a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell figyelembe venni. A romiplosztim heti egyszeri dózisát addig kell növelni 1 µg/ttkg-os lépésekben, amíg a beteg el nem éri a $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot. A vérlemezkeszámot a stabil vérlemezkeszám eléréséig ($\geq 50 \times 10^9/l$ legalább 4 hétig dózismódosítás nélkül) hetente meg kell határozni. Ezt követően havonta kell a vérlemezkeszámot ellenőrizni és a dózismódosításokat a 2. táblázatnak megfelelően elvégezni annak érdekében, hogy a vérlemezkeszám az ajánlott tartományban maradjon. A dózismódosításhoz és ellenőrzéséhez lásd a 2. táblázatot. A maximális heti egyszeri 10 µg/ttkg-os adag nem léphető túl.

2. táblázat Útmutatás a vérlemezkeszámon alapuló dózismódosításhoz

Vérlemezkeszám ($\times 10^9/l$)	Teendő
< 50	Növelni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 150 két egymást követő héten át	Csökkenteni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 250	További adag nem alkalmazható, továbbra is hetente ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Miután a vérlemezkeszám $150 \times 10^9/l$ alá csökkent, az adagolást újra kell kezdeni, 1 µg/ttkg-mal csökkentett heti egyszeri adaggal.

Az egyénenként eltérő vérlemezke-válasz miatt az adag csökkentése vagy a kezelés abbahagyása után néhány beteg vérlemezkeszáma hirtelen $50 \times 10^9/l$ alá eshet. Ezekben az esetekben, amennyiben klinikailag indokolt, a kezelőorvos megítélése alapján fontolóra lehet venni, hogy magasabb vérlemezkeszám-szinteknél történjen az adag csökkentése ($200 \times 10^9/l$), ill. a kezelés megszakítása ($400 \times 10^9/l$).

Ha az ajánlott adaggal végzett romiplosztim-kezelésre a beteg már nem reagál, vagy ha az elért vérlemezke-válasz nem marad fenn, meg kell keresni a kiváltó tényezőket (lásd 4.4 pont, a romiplosztim-kezelésre adott válasz megszűnése).

A kezelés leállítása

A romiplosztim-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám négy hétig tartó, maximális heti adagban (10 µg/ttkg) alkalmazott romiplosztim-kezelés mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.

A betegek klinikai állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie, és nem splenectomizált betegeknél ennek a splenectomiára vonatkozó értékelést is tartalmaznia kell. A thrombocytopenia kiújulása valószínű a kezelés abbahagyását követően (lásd 4.4 pont).

Idős (65 éves vagy annál idősebb) betegek

A biztonságosság vagy a hatásosság terén összességében nem volt megfigyelhető különbség a 65 évesnél fiatalabb és a 65 éves vagy annál idősebb betegek között (lásd 5.1 pont). Bár ezen adatok alapján nem szükséges az adagolási séma módosítása idősebb betegek esetén, tekintettel arra, hogy a klinikai vizsgálatokban mostanáig csak kisszámú idős beteg szerepelt, körültekintően kell eljárni.

Gyermekek

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A romiplosztim nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh-pontszám ≥ 7), kivéve, ha a várható előny meghaladja a thrombopoetin (TPO) agonistákkal kezelt, májelégtelenséghez társuló thrombocytopeniában szenvedő betegek vena portae thrombosisának ismert kockázatát (lásd 4.4 pont).

Ha a romiplosztim alkalmazását szükségesnek ítélik, a vérlemezkeszámot a thromboemboliás szövődmények kockázatának minimalizálása érdekében szorosan monitorozni kell.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Ezekben a betegcsoportokban nem végeztek formális klinikai vizsgálatokat, ezért az Nplate csak körültekintően alkalmazható ilyen betegek esetében.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

A por feloldása után az Nplate oldatos injekciót subcutan kell alkalmazni. Előfordulhat, hogy a beadandó injekciós térfogat nagyon kicsi. Körültekintően kell eljárni az Nplate előkészítése során az adag kiszámításánál és a megfelelő térfogatú steril, injekcióhoz való vízzel történő feloldásnál. Ha a beteg kiszámolt egyéni adagja kevesebb mint 23 μg , a pontos adagolás biztosítása érdekében tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő hígítás szükséges (lásd 6.6 pont). Különösen figyelni kell arra, hogy biztosítva legyen, hogy a subcutan beadáshoz az Nplate megfelelő térfogata kerüljön kiszívásra az injekciós üvegből - 0,01 ml-es beosztású fecskendőt kell használni.

A gyermekek és serdülők esetében az Nplate önadagolása nem engedélyezett.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az *E. coli*-ból származó fehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés befejezése után

A romiplosztim-kezelés abbahagyása után valószínű a thrombocytopenia visszatérése. Amennyiben a romiplosztim-kezelést antikoagulánsokkal vagy thrombocytaaggregáció-gátló szerekkel történő kezelés mellett hagyják abba, a vérzés kockázata fokozott. A romiplosztim-kezelés abbahagyásakor előforduló vérzés elkerülése érdekében a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a vérlemezkeszám csökkenését, és kezelni kell azt. A romiplosztim-kezelés felfüggesztése esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő kezelési protokollok szerinti újrakezdése. A további orvosi intézkedések magukban foglalhatják az antikoaguláns és/vagy thrombocytaaggregáció-gátló szerek alkalmazásának abbahagyását, az antikoagulálás felfüggesztését és antidotum adását, illetve thrombocytapótlást.

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

A retikulin felszaporodása a csontvelőben feltehetőleg a TPO-receptor stimulációjának következménye, ami a csontvelői megakaryocyták számának emelkedéséhez és következményes citokin-felszabaduláshoz vezethet. A perifériás vérsejtek morfológiájának megváltozása a retikulin felszaporodására utal, ami csontvelőbiopsziával mutatható ki. Ezért a kóros sejtmorfológiai eltérések ellenőrzése érdekében a perifériás vérkenet és a teljes vérkép vizsgálata javasolt a romiplosztim-kezelés megkezdése előtt és annak teljes ideje alatt. A romiplosztimmal végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt retikulin felszaporodással kapcsolatos információkat lásd a 4.8 pontban.

Amennyiben a betegeknél a hatásosság csökkenése és kóros perifériás vérkenet figyelhető meg, a romiplosztim-kezelést fel kell függeszteni, és fizikális vizsgálatot kell végezni, valamint mérlegelhető a megfelelő festéssel retikulint kimutató csontvelőbiopszia elvégzése. Amennyiben rendelkezésre áll egy korábbi csontvelőbiopszia eredménye, azzal ezt az eredményt össze kell hasonlítani. Amennyiben kóros perifériás vérkenet mellett a kezelés továbbra is hatásos, akkor az orvosnak a megfelelő klinikai megítélés után kell döntenie, többek között fontolóra kell vennie a csontvelőbiopszia elvégzését, és újból értékelnie kell a romiplosztim-kezelésre vonatkozó előny-kockázat arányt és az ITP egyéb kezelési lehetőségeit.

Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

A romiplosztim alkalmazása mellett thromboticus/thromboemboliás eseményeket, köztük mélyvénás thrombosis, tüdőembóliát és myocardialis infarktust figyeltek meg az ITP-ben szenvedő betegek csoportjánál. Ezek az események a vérlemezkeszámtól függetlenül fordultak elő (lásd 4.8 pont). Klinikai vizsgálatok során a thromboticus/thromboemboliás szövődmények előfordulási gyakorisága 6,0% volt a romiplosztimmal és 3,6% a placebóval kezelt csoportban. Körültekintően kell eljárni, ha a romiplosztimot olyan betegeknél adják, akik a thromboembolia ismert kockázati tényezőivel rendelkeznek, beleértve, de nem kizárólagosan, az örökletes (például az V. faktor Leiden mutációja) vagy szerzett kockázati tényezőket (például ATIII hiány, antiphospholipid szindróma), az előrehaladott életkort, a hosszú ideig immobilizált betegeket, a rosszindulatú megbetegedéseket, a fogamzásgátló és hormonpótló kezelést, a műtétet/traumát, az obesitást és a dohányzást. Ajánlott a betegeket a thromboticus/thromboemboliás eseményekre utaló jelek és tünetek szempontjából monitorozni, illetve az intézményi útmutatásoknak, és a standard terápiás gyakorlatnak megfelelően azonnali kezelésben részesíteni.

Thromboemboliás eseményeket (TEEs), köztük a vena portae thrombosisát is jelentették a romiplosztimmal kezelt, krónikus májelégtelenségben szenvedő betegeknél. A romiplosztim körültekintően alkalmazandó ebben a betegpopulációban. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerelési hibák

Nplate-tel kezelt betegeknél gyógyszerelési hibákat, köztük túladagolást és aluldozírozást jelentettek, az adag kiszámítására és a dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani. Néhány gyermeknél és serdülőnél a pontos adagolás a feloldás utáni további hígítással érhető el, ami növelheti a gyógyszerelési hibák kockázatát (lásd 4.2 pont).

A túladagolás a vérlemezkeszám thromboticus/thromboemboliás szövődményekkel együttjáró nagymértékű emelkedését eredményezheti. Ha a vérlemezkeszám nagymértékben megemelkedett, az Nplate alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Az Nplate-kezelést az adagolásra és az alkalmazásra vonatkozó ajánlás alapján kell újraindítani. Az aluldozírozás a vártnál alacsonyabb vérlemezkeszámot és vérzésre való hajlamot eredményezhet. Az Nplate-et kapó betegeknél ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot (lásd 4.2, 4.4 és 4.9 pont).

Fennálló myelodysplasiás szindrómák (MDS) progressziója

A romiplosztim pozitív előny/kockázat arányát kizárólag az ITP-vel összefüggő thrombocytopenia kezelése esetén igazolták (lásd 4.1 pont), és a romiplosztim alkalmazása tilos egyéb, thrombocytopeniával járó megbetegedések kezelésére.

A felnőtt és az idős betegeknél az ITP diagnózisát a thrombocytopeniával járó egyéb betegségek kizárásával meg kell erősíteni, és főleg az MDS diagnózisát kell kizárni. A betegség lefolyása és a kezelés során el kell végezni a csontvelő aspirációt és biopsziát azoknál, akiknél szisztémás tünetek vagy kóros tünetek figyelhetők meg, mint például a blaszt sejtek számának növekedése a perifériás vérben.

Romiplosztimmal kezelt, MDS-ben szenvedő felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban a blaszt sejtszám átmeneti emelkedésének eseteit figyelték meg, és beszámoltak az MDS akut myeloid leukaemiává (AML) történő progressziójának eseteiről. Egy MDS betegek körében végzett, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban a romiplosztim-kezelés idő előtti abbahagyására került sor, mivel a romiplosztimot kapó betegeknél számszerűen több betegnél fordult elő a betegség AML-lé történő progrediálása, és a keringő blaszt sejtek számának több mint 10%-os emelkedése. A megfigyelt, AML-lé progrediált MDS esetek közül a vizsgálat megkezdésekor az MDS RAEB-1 osztályába tartozó betegeknél nagyobb valószínűséggel progrediált a betegség AML-be, mint az alacsonyabb kockázatú MDS-nél.

A romiplosztimot a klinikai vizsgálatok keretein kívül tilos MDS miatt vagy ITP-n kívül bármilyen más okból fennálló thrombocytopenia kezelésére alkalmazni.

A romiplosztimra adott terápiás válasz megszűnése

A javasolt dózistartományban végzett romiplosztim-kezelésre adott terápiás válasz megszűnése, vagy a vérlemezke-válasz intenzitásának csökkenése esetén keresni kell a kiváltó tényezőket, beleértve az immunogenitást (lásd 4.8 pont), vagy a retikulin felszaporodását a csontvelőben (lásd fent).

A romiplosztim hatása a vörösvértestekre és a fehérvérsejtekre

A vörösvértest és a fehérvérsejt értékek változását (a vörösvértestek esetében csökkenést, a fehérvérsejtek esetében pedig növekedést) észlelték nem klinikai toxikológiai vizsgálatokban (patkányokban és majmokban), valamint ITP-ben szenvedő betegeknél. Egyidejű anaemia és leukocytosis (egy 4 hetes időszakon belül) előfordulhat a betegeknél a splenectomia státusztól függetlenül, de sokkal gyakrabban észlelték azoknál a betegeknél, akik előzőleg splenectomián estek át. A romiplosztimmal kezelt betegek esetében fontolóra kell venni ezen értékek monitorozását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A romiplosztim és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között a plazma-fehérjékhez történő kötődés miatti, esetlegesen kialakuló interakciók nem ismeretesek.

Klinikai vizsgálatok során a romiplosztimmal kombinációban a következő ITP elleni gyógyszereket alkalmazták: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, intravénás immunglobulin (IVIG) és anti-D immunglobulin. A romiplosztim egyéb ITP elleni gyógyszeres kezeléssel történő kombinációja során a vérlemezkeszám ellenőrzése szükséges a javasolt vérlemezkeszám-határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

A kortikoszteroidok, a danazol és az azatioprin alkalmazása csökkenthető vagy leállítható a romiplosztimmal történő egyidejű alkalmazásuk esetén (lásd 5.1 pont). Az ITP elleni egyéb gyógyszerek adagjának csökkentése vagy azok abbahagyása esetén ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot, a vérlemezkeszám ajánlott szint alá történő csökkenésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A romiplosztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során igazolták, hogy a romiplosztim átjut a placentán, és emeli a foetalis vérlemezkeszámot. A beágyazódást követő vetélés és a perinatális utódpusztulás kismértékű növekedése is megfigyelhető volt az állatkísérletekben (lásd 5.3 pont).

A romiplosztim alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a romiplosztim/a romiplosztim metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A romiplosztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Termékenység tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Nplate közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatokban néhány beteg enyhe, közepes fokú, átmeneti szédüléssel rohamokat tapasztalt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő összes, romiplosztimot kapó felnőtt, ITP-ben szenvedő beteg analízisének alapján, az összes mellékhatás teljes előfordulási gyakorisága a romiplosztimmal kezelt betegeknek 91,5% (248/271) volt. Ebben a vizsgálati populációban a romiplosztim-expozíció átlagos időtartama 50 hét volt.

Az Nplate-kezelés alatt esetlegesen fellépő legsúlyosabb mellékhatások közé tartozik: a thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés befejezése után, retikulin felszaporodása a csontvelőben, thromboticus/thromboemboliás szövődmények, gyógyszerelési hibák és a fennálló MDS AML-lé történő progressziója. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók (beleértve a bőrkivetést, urticaria és angiooedema eseteket is) és a fejfájás.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyakoriságok definíciója a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes MedDRA szervrendszereken, ill. gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő előfordulási gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés Rhinitis***	Gastroenteritis Pharyngitis*** Conjunctivitis*** Otitis media*** Sinusitis***/**** Bronchitis*****	Influenza Lokalizált fertőzés Nasopharyngitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Myeloma multiplex Myelofibrosis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Csontvelő rendellenesség* Thrombocytopenia* Anaemia	Aplasticus anaemia Csontvelő-elégtelenség Leukocytosis Splenomegalia Thrombocythaemia Vérlemezkeszám-emelkedés Kóros vérlemezkeszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység**	Angiooedema	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Alkohol-intolerancia Étvágytalanság Étvágycsökkenés Dehydratio Köszvény
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Depresszió Szokatlan álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Migrén Paraesthesia	Clonus Ízérzékszavar Hypaesthesia Csökkent ízérzés Perifériás neuropathia Sinus transversus thrombosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Kötőhártya-bevérzés Accomodációs zavar Vakság Szembetegség Szemviszketés Fokozott könnyezés Papilla oedema Látászavarok
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio	Myocardialis infarctus Pulzusszám-emelkedés

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek		Kipirulás Mélyvénás thrombosis	Hypotonia Perifériás embolia Perifériás ischaemia Phlebitis Thrombophlebitis superficialis Thrombosis Erythromelalgia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Oropharyngealis fájdalom***	Tüdőembolia*	Köhögés Orrfolyás Száras torok Nehézlégzés Orrdugulás Fájdalmas légzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyomortáji fájdalom***	Hányinger Hasmenés Hasi fájdalom Székrekedés Dyspepsia	Hányás Rectalis vérzés Bűzös lehelet Dysphagia Gastrooesophagealis reflux betegség Haematochezia Szájüregi vérzés Gyomorpanaszok Stomatitis Fogak elszíneződése
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Vena portae thrombosis Transzaminázszint-emelkedés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés Ecchymosis Kiütés	Alopecia Fotoszenzitivitási reakció Acne Kontakt dermatitis Száras bőr Ekcéma Erythema Hámló kiütés Rendellenes szőrnövekedés Prurigo Purpura Papulás bőrkkiütés Viszkető bőrkkiütés Nodularis bőrelváltozás Szokatlan bőrszag Csalánkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom Izomfájdalom Izomgörcsök Végtagfájdalom Hátfájás Csontfájdalom	Izomfeszülés Izomgyengeség Vállfájás Izomrángás

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Fehérje megjelenése a vizeletben
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Hüvelyi vérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Perifériás ödéma Influenzaszerű tünetek Fájdalom Gyengeség Láz Hidegrázás Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció Perifériás duzzanat***	Vérzés az injekció beadásának helyén Mellkasi fájdalom Ingerlékenység Rossz közérzet Arcödéma Forróságérzet Nyugtalanosság érzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			Vérnyomásemelkedés Szérum laktát-dehidrogenázszint emelkedése Testhőmérséklet-emelkedés Testsúlycsökkenés Testsúlynövekedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Suffusio	

* lásd 4.4 pont

** Túlérzékenységi reakciók, beleértve a bőrkiütés, urticaria és angiooedema eseteket is

*** A gyermekgyógyászati vizsgálatokban megfigyelt további mellékhatások

**** A legfeljebb 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegeknel megfigyelt további mellékhatások

Legfeljebb 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegek

A romiplosztim biztonságossági profilja az ITP fennállásának időtartamától függetlenül hasonló volt a felnőtt betegek körében. Különösen a ≤ 12 hónapja fennálló ITP integrált elemzésében ($n = 311$), amelyben 277, ≤ 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt beteg vett részt, akik legalább egy adag romiplosztimot kaptak, azon betegek közül, akik 9 ITP-vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont). Ebben az integrált elemzésben a következő mellékhatások (legalább 5%-os előfordulás és legalább 5%-kal gyakoribb előfordulás az Nplate alkalmazása mellett, mint placebo vagy standard ellátás mellett) fordultak elő a legfeljebb 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő, romiplosztimot kapó betegek körében, de nem voltak megfigyelhetők a 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegeknel: bronchitis, sinusitis (gyakran jelentették ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)).

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati vizsgálatokban 282, ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget kezeltek romiplosztimmal 2 kontrollos és 3 nem kontrollos klinikai vizsgálatban. Az expozíció medián időtartama 65,4 hét volt. A teljes biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez.

A gyermekeknel és serdülőknél fellépő mellékhatásokat a gyermekgyógyászati ITP randomizált biztonságossági elrendezéseinek (2 kontrollos klinikai vizsgálat) és a gyermekgyógyászati ITP

biztonságossági elrendezéseinek (2 kontrollos és 3 nem kontrollos klinikai vizsgálat) mindegyikéből származtatták, ahol az előfordulási gyakoriság minimum 5%-kal magasabb volt a romiplosztim-karon, a placebokarhoz képest, és legalább 5% volt az előfordulási gyakoriság a romiplosztimmal kezelt betegek esetében.

Az 1 éves és annál idősebb, ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél leggyakrabban előforduló mellékhatások a felső légúti fertőzés, a rhinitis, a köhögés, az oropharyngealis fájdalom, a gyomortáji fájdalom, a hasmenés, a kiütés, a láz, a suffusio (nagyon gyakran jelentették ($\geq 1/10$)), és a pharyngitis, a conjunctivitis, az otitis media, a gastroenteritis, a sinusitis, a purpura, a csalánkiütés és a perifériás duzzanat (gyakran jelentették ($\geq 1/100 - <1/10$)) voltak.

Az oropharyngealis fájdalom, a gyomortáji fájdalom, a rhinitis, a pharyngitis, a conjunctivitis, az otitis media, a sinusitis és a perifériás duzzanat a gyermekgyógyászati vizsgálatokban megfigyelt további mellékhatások voltak a felnőtteknél végzett vizsgálatokban megfigyeltekhez képest.

A felnőtteknél észlelt mellékhatások közül néhányat gyakrabban jelentettek gyermekgyógyászati betegeknél, mint például a köhögés, a hasmenés, a kiütés, a láz és a suffusio, amiket nagyon gyakran jelentettek ($\geq 1/10$) gyermekgyógyászati betegeknél, valamint a purpura és az urticaria, amiket gyakran jelentettek ($\geq 1/100 - <1/10$) gyermekgyógyászati betegeknél.

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Ezen kívül az alább felsorolt mellékhatásokat ítélték a romiplosztim-kezeléssel összefüggőnek.

Vérzéses események

A teljes felnőtt ITP klinikai program során fordított összefüggés volt megfigyelhető a vérzéses események és a vérlemezkeszám között. Minden klinikailag jelentős (≥ 3 . fokú) vérzéses esemény $30 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Minden 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a vérzéses események összes incidenciájában az Nplate-tel, ill. a placebóval kezelt betegek között.

A két placebokontrollos, felnőtteknél végzett vizsgálatban 9 beteg jelentett olyan vérzéses eseményt, amit súlyosnak tekintettek (5 [6,0%] romiplosztimmal kezelt, 4 [9,8%] placebóval kezelt; esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,59; 95%-os CI = 0,15, 2,31). 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény a romiplosztimmal kezelt betegek 15%-ánál és a placebót kapó betegek 34%-ánál jelentkezett (esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,35; 95%-os CI = 0,14, 0,85).

A III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban az összetett vérzéses epizódok átlagos (SD) száma (lásd 5.1 pont) 1,9 (4,2) volt a romiplosztim-karon és 4,0 (6,9) a placebokaron.

Thrombocytosis

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-ben szenvedő beteg analízisének alapján, 3 thrombocytosis eseményt jelentettek, $n = 271$. A 3 beteg egyikénél sem jelentettek az emelkedett vérlemezkeszámmal összefüggő klinikai szövődményt.

A thrombocytosis gyermekgyógyászati betegeknél nem gyakran fordult elő ($\geq 1/1000 - < 1/100$), az előfordulási gyakoriság 1 (0,4%) volt. 1 (0,4%) volt az előfordulási gyakoriság mind a 3. fokú vagy annál nagyobb mértékű, mind a súlyos thrombocytosis esetén.

Thrombocytopenia a kezelés abbahagyása után

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-ben szenvedő beteg analízisének alapján, 4 esetben jelentettek thrombocytopeniát a kezelés abbahagyása után, $n = 271$ (lásd 4.4 pont).

Fennálló myelodysplasiás szindrómák (MDS) progressziója

Egy MDS-ben szenvedő felnőtt betegek körében végzett randomizált, placebokontrollos vizsgálatban a romiplosztimmal kezelt betegeknél a romiplosztim-kezelés idő előtti abbahagyására került sor, az MDS AML-lé történő progrediálásának számszerű növekedése és a blaszt sejtek számának átmeneti emelkedése következtében, placebóval összehasonlítva. A megfigyelt, AML-lé progrediált MDS esetek közül a vizsgálat megkezdésekor az MDS RAEB-1 osztályába tartozó betegeknél nagyobb valószínűséggel progrediált a betegség AML-lé (lásd 4.4 pont). A teljes túlélés hasonló volt a placebóhoz.

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

Felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatok során a 271 betegből 4 esetben kellett leállítani a romiplosztim-kezelést a csontvelőben való retikulin felhalmozódás miatt. Hat további beteg esetében retikulin volt megfigyelhető csontvelőbiopszia során (lásd 4.4 pont).

Egy gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az értékelhető csontvelőbiopsziával rendelkező 27 betegből 5-nél (18,5%) alakult ki retikulin felszaporodás a romiplosztim expozíciót követő első év végén (kohorsz 1) és 36 betegből 17-nél (47,2%) alakult ki retikulin felszaporodás a romiplosztim expozíciót követő második év végén (kohorsz 2). Azonban egy betegnél sem jelentkeztek olyan csontvelő-rendellenességek a kezelés megkezdésekor vagy a kezelés alatt, amelyek összeegyeztethetetlenek voltak az ITP alapjául szolgáló diagnózissal.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, fennáll az immunogenitás lehetősége. Az ITP-ben szenvedő felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-ellenes és a TPO-ellenes antitestek jelenlétét vizsgálták. Míg a betegek 5,7%-ánál (60/1046) volt kimutatható a romiplosztimhoz kötődő antitestek kialakulása, 3,2%-ánál (33/1046) pedig a TPO-hoz kötődő antitestek kialakulása, addig csupán 4 beteg volt romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre pozitív, de ezek az antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val. A 4 beteg közül 2 beteg romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre negatív volt az utolsó vizsgálati időpontban (átmeneti pozitivitás), 2 beteg viszont pozitív maradt az utolsó vizsgálati időpontban is (tartósan fennmaradó antitestek). A már előzetesen jelenlévő romiplosztim-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 3,3% (35/1046), illetve a már előzetesen jelenlévő TPO-ellenes antitestek esetében ugyanez 3,0% (31/1046) volt.

Gyermekgyógyászati vizsgálatokban a romiplosztimhoz kötődő antitestek előfordulása bármely időpontban 9,6% (27/282) volt. A 27 betegből 2 betegnek volt már meglévő kötődő, nem neutralizáló, romiplosztim-ellenes antitestje a kezelés megkezdésekor. Ezenfelül a betegek 2,8%-ánál (8/282) termelődött romiplosztim-ellenes neutralizáló antitest. Összesen a betegek 3,9%-ának (11/282) volt TPO-ellenes antitestje bármely időpontban a romiplosztim-kezelés alatt. Ebből a 11 betegből 2 betegnek volt már meglévő, TPO-hoz kötődő, nem neutralizáló antitestje. Egy vizsgálati alany (0,35%) gyengén pozitív kiindulás utáni eredményt mutatott a TPO-ellenes antitestekre a vizsgálat közben (a beteg végig romiplosztim-ellenes antitest negatív volt), negatív kiindulási eredmény mellett. A vizsgálati alany átmeneti antitestválaszt mutatott a TPO-ellenes neutralizáló antitestekre, az alany utolsó vizsgálati időpontjában mutatott negatív eredmény mellett.

A forgalomba hozatalt követő regiszter-vizsgálatba 19 megerősített gyermekgyógyászati beteget vontak be. A kezelést követően a romiplosztimhoz kötődő antitestek előfordulási gyakorisága 16% volt (3/19), amelyből 5,3% (1/19) volt romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre pozitív.

TPO-ellenes antitesteket nem figyeltek meg. Összesen 184 megerősített felnőtt beteget vontak be ebbe a vizsgálatba; ezeknél a betegeknél a kezelést követően a romiplosztimhoz kötődő antitestek előfordulási gyakorisága 3,8% volt (7/184), amelyből 0,5% (1/184) volt romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre pozitív. A felnőtt betegek közül összesen 2,2%-nál (4/184) termelődött TPO-hoz kötődő, nem neutralizáló antitest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem figyeltek meg nemkívánatos hatásokat patkányoknál 1000 µg/ttkg-os egyszeri adag alkalmazása mellett, illetve majmoknál 500 µg/ttkg romiplosztim ismételt adása esetén (az 1000 µg/ttkg-os dózis 100-szorosa, míg az 500 µg/ttkg-os dózis az 50-szerese a 10 µg/ttkg-os maximális klinikai adagnak).

Túladagolás esetén a vérlemezkeszám nagymértékben megemelkedhet és thromboticus/thromboemboliás szövődményeket eredményezhet. Ha a vérlemezkeszám nagymértékben megemelkedett, az Nplate alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Az Nplate-kezelést az adagolásra és az alkalmazásra vonatkozó ajánlás alapján kell újraindítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérséllenes szerek, egyéb systemás haemostaticumok, ATC kód: B02BX04

Hatásmechanizmus

A romiplosztim egy Fc-peptid fúziós fehérje (úgynevezett peptibody), amely a vérlemezke-termelés fokozása érdekében a TPO-receptoron (más néven cMpl) keresztül jelzéseket továbbít, és aktiválja az intracelluláris transzkripció útjait. A peptibody molekula egy emberi IgG1 immunglobulin Fc doménjéből áll, továbbá minden egyláncú alegységhez kovalensen kötődik a C-terminálison egy peptidlánc, amely két TPO-receptor-kötő domént tartalmaz.

A romiplosztim aminosav-sorrendje nem homológ az endogén TPO-éval. A preklinikai és a klinikai vizsgálatokban a romiplosztim-ellenes antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 3 évig tartó folyamatos kezelés során értékelték. Klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-kezelés dózisfüggő vérlemezkeszám-emelkedést eredményezett. A vérlemezkeszámmra kifejtett maximális hatás eléréséhez szükséges idő körülbelül 10-14 nap, és ez független az adagtól. ITP-ben szenvedő betegeknél a romiplosztim egyszeri, subcutan alkalmazott, 1-10 µg/ttkg-os adagja után 2-3 héttel a vérlemezkeszám maximuma 1,3-14,9-szer nagyobb volt a kiindulási vérlemezkeszámnál, és a válasz változó mértékű volt a betegeknél. A legtöbb ITP-ben szenvedő beteg vérlemezkeszáma, akik a romiplosztim 1-3 µg/ttkg-os heti adagját 6 héten át kapták, 50 és 450 × 10⁹/l közötti tartományban volt. Az ITP-s klinikai vizsgálatok során romiplosztimmal kezelt 271 betegből 55 (20%) volt 65 éves vagy idősebb, és 27 (10%) volt 75 éves vagy idősebb. A placebokontrollos vizsgálatokban a biztonságosság vagy a hatásosság terén általában nem volt különbség az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Kulcsfontosságú (pivotális) placebokontrollos vizsgálatok eredményei

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát két placebokontrollos kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyekben olyan, ITP-ben szenvedő felnőttek vettek részt, akiknél a vizsgálatba való belépés előtt legalább egy kezelés befejeződött, és az ilyen ITP-ben szenvedő betegeket teljes mértékben reprezentálják.

Az S1-vizsgálatban (20030212) olyan betegeket vizsgáltak, akiknél nem történt splenectomia, és nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálták a korábbi kezeléseket. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest a betegek ITP-diagnózisát 2,1 évvel (medián érték, tartomány: 0,1-31,6) korábban állították fel. A vizsgálatba való belépést megelőzően a betegek 3 (medián érték, tartomány: 1-7) ITP elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelések az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 90%-a), immunglobulinok (76%), rituximab (29%), citotoxikus kezelések (21%), danazol (11%) és azatioprin (5%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $19 \times 10^9/l$ volt.

Az S2 vizsgálat (20030105) splenectomián átesett és továbbra is thrombocytopeniában szenvedő betegeket értékelt. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest a betegek ITP-diagnózisát 8 évvel korábban (medián érték, tartomány: 0,6-44,8) állították fel. A splenectomián túl a vizsgálatba lépést megelőzően a betegek 6 (medián érték, tartomány: 3-10) ITP elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelések az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 98%-a), immunglobulinok (97%), rituximab (71%), danazol (37%), citotoxikus kezelések (68%) és azatioprin (24%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $14 \times 10^9/l$ volt.

Mindkét vizsgálat elrendezése hasonló volt. A (18 éves vagy annál idősebb) betegeket 2:1 arányban randomizálták 1 µg/ttkg kezdő adagú romiplosztimra vagy placebóra. A betegek hetente egyszer kaptak subcutan injekciót 24 héten át. Az adagokat a vérlemezkeszám fenntartásához ($50-200 \times 10^9/l$) igazították. A hatásosságot mindkét vizsgálatban azon betegek arányának növekedésével adták meg, akiknél tartós vérlemezke-választ lehetett elérni. Az átlagos heti adag mediánja splenectomizált betegek esetében 3 µg/ttkg, míg a nem splenectomizált betegek esetében 2 µg/ttkg volt.

A romiplosztimmal kezelt betegek mindkét vizsgálatban jelentősen nagyobb arányban értek el tartós vérlemezke-választ a placebót kapó betegekhez képest. A vizsgálat első 4 hetét követően a romiplosztim $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot biztosított a betegek 50-70%-ában a placebokontrollos vizsgálatok 6-hónapos kezelési időtartama alatt. A placebo csoportban a betegek 0-7%-a ért el vérlemezkeszám választ a 6 hónapos kezelés során. Az alábbiakban kerül bemutatásra a fő hatásossági végpontok összefoglalója.

A fő hatásossági végpontok eredményeinek összefoglalása a placebokontrollos vizsgálatokból

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 83)	placebo (n = 42)
Tartós vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95%-os CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-érték	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 83)	placebo (n = 42)
Összes vérlemezke-választ mutató betegek száma (%)^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95%-os CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Hetek átlagos száma, amikor vérlemezke-válasz mutatkozott^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Mentő kezelést („rescue therapy”) igénylő betegek száma (%)^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95%-os CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-érték	0,001		0,0175		< 0,0001	
Tartós vérlemezke-választ mutató, stabil dózissal kezelt betegek száma (%)^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95%-os CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-érték	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a A definíció szerint tartós vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 18-25. vizsgálati hetek alatt 6 vagy több alkalommal, ha a vizsgálat időtartama alatt egyáltalán nem volt szükség mentő kezelésre.

^b Az összes vérlemezke-válasz tartós vagy átmeneti vérlemezke-választ jelent. A definíció szerint átmeneti vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt 4 vagy több alkalommal, de nem volt tartós vérlemezke-válasz. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^c A definíció szerint a vérlemezke-választ mutató hetek száma azon hetek száma, amelyeknél a vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^d A definíció szerint mentő kezelés („rescue therapy”) bármely olyan kezelés, amelyet a vérlemezkeszám emelésére alkalmaztak. A mentő kezelést igénylő betegek nem számítottak be a tartós vérlemezke-választ mutató

betegek közé. A vizsgálat során megengedett mentő kezelések az alábbiak voltak: IVIG, vérlemezke-transzfúzió, anti-D immunglobulin és kortikoszteroidok.

^e A definíció szerint stabil dózis az a dózis, amely fenntartható volt ± 1 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ -on belül a kezelés utolsó 8 hete alatt.

Újonnan diagnosztizált és perzisztáló ITP-ben szenvedő felnőtt betegek vizsgálati eredményei

Az S3 vizsgálat (20080435) egy egykarú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt olyan felnőtt betegek körében, akik nem reagáltak kielégítő mértékben (vérlemezkeszám $\leq 30 \times 10^9/\text{l}$) az elsővonalbeli terápiára. A vizsgálatba 75 beteget vontak be, akiknek a medián életkoruk 39 év volt (tartomány: 19-85) és 59%-a nő volt.

Az ITP diagnózisától a vizsgálatba való belépésig eltelt idő medián értéke 2,2 hónap volt (tartomány: 0,1-6,6). Az ITP a betegek hatvan százalékánál ($n = 45$) 3 hónapnál rövidebb ideje, és 40%-ánál ($n = 30$) 3 hónapja vagy annál régebben állt fenn. A vérlemezkeszám medián értéke a szűréskor $20 \times 10^9/\text{l}$ volt. A korábbi ITP-elleni kezelés történetét kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal és anti-D immunglobulinokkal. Azon betegek, akiknél már folyamatban volt az ITP ütemezett dózisú gyógyszeres kezelése, a vizsgálat során folytathatták ezt a gyógyszeres kezelést. A mentő kezelések (például kortikoszteroidok, IVIG, vérlemezke-transzfúzió, anti-D immunglobulin, dapszon, danazol és azatioprin) engedélyezett voltak.

A betegek a 12 hónapos kezelési időtartam alatt hetente egyszer kaptak romiplosztimot subcutan injekció formájában, a vérlemezkeszám fenntartása ($50 \times 10^9/\text{l}$ - $200 \times 10^9/\text{l}$) érdekében végzett egyéni dózismódosításokkal. A vizsgálat során a romiplosztim heti medián adagja 3 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ (25. és 75. percentilis: 2-4 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$) volt.

A 20080435 vizsgálatba bevont 75 beteg közül 70 (93%) mutatott $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vérlemezke-választ a 12 hónapos kezelési időtartam alatt. A vérlemezke-válasszal járó hónapok számának átlaga a 12 hónapos kezelési időtartam alatt 9,2 (95%-os CI: 8,3, 10,1) hónap volt; a medián 11 (95%-os CI: 10, 11) hónap volt. Kaplan-Meier-becsléssel az első vérlemezke-válaszig eltelt medián idő 2,1 hét volt (95%-os CI: 1,1; 3,0). Huszonnégy (32%) betegnél alakult ki kezelés nélküli remisszió, amelyet a $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ -es vérlemezkeszámok legalább 6 hónapig tartó fennmaradása jelentett, romiplosztim és ITP-elleni (egyidejűleg alkalmazott vagy mentő) gyógyszer nélkül; a $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ -es vérlemezkeszámok legalább 6 hónapig tartó fennmaradásának kezdetéig eltelt medián idő 27 hét (tartomány: 6-57) volt.

Egy integrált hatásossági vizsgálatba 277, ≤ 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akik legalább egy adag romiplosztimot kaptak, azon betegek közül, akik 9 ITP-vizsgálatban vettek részt (ideértve az S3 vizsgálatot). A 277 romiplosztimmal kezelt beteg közül 140-nél újonnan diagnosztizálták az ITP-t (ITP időtartam < 3 hónap), és 137 betegnél volt perzisztáló ITP (ITP időtartam ≥ 3 és ≤ 12 hónap között). Azon betegek százalékos aránya, akik tartós vérlemezke-választ értek el, ami definíció szerint azt jelentette, hogy a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ a 18-25. kezelési hetek alatt 6 vagy több alkalommal, 50% volt (95%-os CI: 41,4%-58,6%) a 140 ITP-vel újonnan diagnosztizált beteg esetében, és 55% volt (95%-os CI: 46,7%-64,0%) a 137 tartósan fennálló ITP-ben szenvedő beteg esetében. A $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vérlemezke-válasz medián (Q1, Q3) százalékos ideje 100,0% (70,3%, 100,0%) volt az ITP-vel újonnan diagnosztizált betegek esetében, és 93,5% (72,2%, 100,0%) a tartósan fennálló ITP-ben szenvedő betegek esetében. Ezenkívül, a mentő kezelésre szoruló betegek százalékos aránya 47,4% volt az ITP-vel újonnan diagnosztizált betegek esetén, és 44,9% volt a tartósan fennálló ITP-ben szenvedő betegek esetén.

A szokásos kezeléssel végzett összehasonlító vizsgálatok eredményei nem splenectomizált betegeknél

Az S4 (20060131) vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, 52 hetes vizsgálat volt romiplosztimot vagy szokásos kezelést kapó felnőtt betegeknél. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest a betegek ITP-diagnózisát 2 évvel korábban (medián érték, tartomány: 0,01-44,2) állították fel. Ez a vizsgálat ITP-ben szenvedő és $50 \times 10^9/\text{l}$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszámú, nem splenectomizált betegeket értékelt. 157 betegnek adtak romiplosztimot subcutan (sc.) injekció formájában, 3 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$

kezdő dózissal hetente egyszer, melyet a vizsgálat során 1–10 µg/ttkg tartományon belül módosítottak a vérlemezkeszám 50 és $200 \times 10^9/l$ között tartása érdekében. 77 beteg kapta a szokásos kezelést az intézményi standard gyakorlatnak vagy a terápiás útmutatóknak megfelelően.

A splenectomia teljes előfordulási aránya a romiplosztim-csoportban 8,9% volt (157 betegből 14 beteg), összehasonlítva a szokásos kezelést kapó csoportban előfordult 36,4%-kal (77 betegből 28 beteg), esélyhányados (romiplosztim vs. szokásos kezelés) 0,17 (95%-os CI = 0,08, 0,35).

A terápiás kudarc teljes előfordulása a romiplosztim-csoportban 11,5% volt (157 betegből 18 beteg), összehasonlítva a szokásos kezelést kapó csoport 29,9%-ával (77 betegből 23), esélyhányados (romiplosztim vs. szokásos kezelés) 0,31 (95%-os CI = 0,15, 0,61).

A 157, romiplosztim-csoportba randomizált betegből 3 beteg nem kapott romiplosztimot. A 154 romiplosztimot kapó beteg körében a teljes medián romiplosztim expozíció 52 hét volt, 2–53 hetes tartományban. A leggyakrabban alkalmazott heti dózis 3 és 5 µg/ttkg között volt (sorrendben 25. és 75. percentilis; medián 3 µg/ttkg).

A 77, szokásos kezelést kapó csoportba randomizált betegből 2 beteg egyáltalán nem kapott szokásos kezelést. A 75, legalább egy dózis szokásos kezelést kapó beteg körében a szokásos kezelés teljes medián expozíciója 51 hét volt, 0,4–52 hetes tartományban.

A megengedett egyidejű ITP elleni gyógyszeres kezelések csökkentése

Mindkét placebokontrollos kettős vak vizsgálatban az ITP elleni gyógyszeres kezeléseket állandó dózisban már kapó felnőtt betegek folytathatták ezeket a gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat során (kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin). Huszonegy nem splenectomizált és 18 splenectomizált beteg kapott a vizsgálat alatt is alkalmazott ITP elleni gyógyszeres kezelést (elsősorban kortikoszteroidot) a vizsgálat kezdetekor. Több mint 25%-kal lehetett csökkenteni az adagot vagy abba lehetett hagyni az egyidejű ITP elleni gyógyszeres kezeléseket a kezelés időtartamának végére a romiplosztimmal kezelt összes splenectomizált betegnél (100%), szemben a placebóval kezelt betegeknél tapasztalt 17%-kal. A romiplosztimmal kezelt nem splenectomizált betegek 73%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 50%-ánál lehetett több mint 25%-kal csökkenteni az adagot vagy abbahagyni az egyidejű ITP elleni gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat végére (lásd 4.5 pont).

Vérzéses események

A teljes felnőtt ITP klinikai program során fordított összefüggés volt megfigyelhető a vérzéses események és a vérlemezkeszám között. Minden klinikailag jelentős (≥ 3 . fokú) vérzéses esemény $30 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Minden 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a vérzéses események összes incidenciájában a romiplosztimmal, ill. a placebóval kezelt betegek között.

A két placebokontrollos vizsgálatban 9 felnőttnél jelentkezett súlyosnak tekintett vérzéses esemény (5 [6,0%] romiplosztimmal kezelt, és 4 [9,8%] placebóval kezelt betegnél; esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,59; 95%-os CI = 0,15, 2,31). 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény a romiplosztimmal kezelt betegek 15%-ánál és a placebót kapó betegek 34%-ánál jelentkezett (esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,35; 95%-os CI = 0,14, 0,85).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség az 1 évnél fiatalabb gyermekek esetén eltekint az adatok benyújtási kötelezettségétől.

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát két placebokontrollos kettős vak vizsgálatban értékelték. Az S5 vizsgálat (20080279) egy III. fázisú vizsgálat volt 24 héten át tartó

romiplosztim-kezeléssel, az S6 vizsgálat (20060195) egy I./II. fázisú vizsgálat volt 12 héten át tartó romiplosztim-kezeléssel (legfeljebb 16 héten át tartó az alkalmas, megfelelően reagálók esetében akik belépnek egy négyhetes farmakokinetikai értékelő periódusba).

Mindkét vizsgálatba beválasztásra kerültek ITP-ben szenvedő thrombocytopeniás (meghatározása szerint mindkét vizsgálatban két, $30 \times 10^9/l$ vagy alacsonyabb vérlemezkeszám átlaga, és egyik szám lehet magasabb, mint $35 \times 10^9/l$) gyermekgyógyászati betegek (≥ 1 éves - <18 éves), a splenectomy státusztól függetlenül.

Az S5 vizsgálatba 62 beteget randomizáltak 2:1 arányban romiplosztim-kezelésre ($n = 42$) vagy placebo (n = 20), és rétegeztek a 3 kor szerinti kohorsz egyikébe. A romiplosztim kezdő adagja $1 \mu g/ttkg$ volt, és az adagokat a vérlemezkeszám szinttartásának ($50 - 200 \times 10^9/l$) megfelelően módosították. A leggyakrabban használt adag $3-10 \mu g/ttkg$ volt hetente, és a maximálisan adható vizsgálati adag $10 \mu g/ttkg$ volt. A betegek hetente egyszer subcután injekciót kaptak 24 héten át. A 62 betegből 48 betegnek volt 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-je (32 beteg kapott romiplosztimot, és 16 beteg kapott placebót).

Az elsődleges végpont a tartós válasz bekövetkezése volt, ami a definíció szerint az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ a 18-25. kezelési hetek alatt 6 vagy több alkalommal. Összességében a romiplosztim-karon lévő betegek szignifikánsan nagyobb része érte el az elsődleges végpontot a placebokaron lévő betegekhez képest ($p = 0,0018$). Összesen 22 betegnek (52%) volt tartós vérlemezke-válasza a romiplosztim-karon, szemben a placeboka 2 betegével (10%): $\geq 1 - < 6$ évesek 38%, illetve 25%; $\geq 6 - < 12$ évesek 56%, illetve 11%; $\geq 12 - < 18$ évesek 56%, illetve 0%.

A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában szintén szignifikánsan magasabb volt a tartós válasz előfordulása a romiplosztim-karon a placebokarhoz viszonyítva ($p = 0,0022$). Összesen 17 betegnek (53,1%) volt tartós vérlemezke-válasza a romiplosztim-karon, szemben a placeboka 1 betegével (6,3%): $\geq 1 - < 6$ évesek 28,6%, illetve 25%; $\geq 6 - < 12$ évesek 63,6%, illetve 0%; $\geq 12 - < 18$ évesek 57,1%, illetve 0%.

A definíció szerint összetett vérzéses epizód a klinikailag szignifikáns vérzéses események vagy egy mentő kezelés használata egy klinikailag szignifikáns vérzéses esemény megelőzésére a 2-25. kezelési hetek alatt. A definíció szerint klinikailag szignifikáns vérzéses esemény a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumainak (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) 3-as verziója szerint 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény. Az összetett vérzéses epizódok átlagos (SD) száma 1,9 (4,2) volt a romiplosztim-karon és 4,0 (6,9) volt a placebokaron, a vérzéses események számának mediánja (Q1, Q3) 0,0 (0, 2) a romiplosztim-karon és 0,5 (0, 4,5) a placebokaron. A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában az összetett vérzéses epizódok átlagos (SD) száma 2,1 (4,7) volt a romiplosztim-karon, és 4,2 (7,5) volt a placebokaron, a vérzéses események számának mediánja (Q1, Q3) 0,0 (0, 2) volt a romiplosztim-karon, és 0,0 (0, 4) volt a placebokaron. Tekintettel arra, hogy a mentő kezelés szükségessége előfordulási gyakoriságának statisztikai vizsgálata nem mutatott szignifikanciát, nem végeztek statisztikai vizsgálatot az összetett vérzéses epizódok végpontjainak számára vonatkozóan.

Az S6 vizsgálatban 22 beteget randomizáltak 3:1 arányban romiplosztim-kezelésre ($n = 17$) vagy placebo (n = 5). Az adagokat $2 \mu g/ttkg$ -os lépésekben emelték kéthetente, és a vérlemezkeszám célértéke $\geq 50 \times 10^9/l$ volt. A romiplosztimmal történő kezelés a vérlemezke-válasz statisztikailag szignifikánsan magasabb előfordulását eredményezte, mint a placebo esetén ($p = 0,0008$). A 22 betegből 17 betegnek volt 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-je (14 beteg kapott romiplosztimot, 3 beteg kapott placebót). A romiplosztimmal történő kezelés a vérlemezke-válasz statisztikailag szignifikánsan magasabb előfordulását eredményezte, mint a placebo esetén ($p = 0,0147$).

Azok a gyermekgyógyászati betegek kerülhettek beválasztásra az S7 (20090340) vizsgálatba, egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, amiben a romiplosztim hosszútávú adagolásának biztonságosságát és hatásosságát értékelték thrombocytopeniás ITP-ben szenvedő

gyermekgyógyászati betegeknél, akik egy korábbi romiplosztim vizsgálatot (ideértve az S5 vizsgálatot) befejeztek.

Összesen 66 beteg került beválasztásra ebbe a vizsgálatba, beleértve azt az 54 beteget (82%) is, akik az S5 vizsgálatot befejezték. Közülük 65 beteg (98,5%) kapott legalább egy adag romiplosztimot. A kezelés időtartamának mediánja (Q1, Q3) 135,0 hét (95,0 hét, 184,0 hét) volt. Az átlagos heti adag mediánja (Q1, Q3) 4,82 µg/ttkg (1,88 µg/ttkg, 8,79 µg/ttkg) volt. A betegek által a kezelés során leggyakrabban kapott adagok mediánja (Q1, Q3) 5,0 µg/ttkg (1,0 µg/ttkg, 10,0 µg/ttkg) volt. A vizsgálatba beválasztott 66 beteg közül 63 betegnek volt 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-je. Mind a 63 beteg legalább 1 adag romiplosztimot kapott. A kezelés hosszának mediánja (Q1, Q3) 138,0 hét (91,1 hét, 186,0 hét) volt. Az átlagos heti adag mediánja (Q1, Q3) 4,82 µg/ttkg (1,88 µg/ttkg, 8,79 µg/ttkg) volt. A betegek által a kezelés során leggyakrabban kapott adagok mediánja (Q1, Q3) 5,0 µg/ttkg (1,0 µg/ttkg, 10,0 µg /ttkg) volt.

Az egész vizsgálat során a vérlemezke-válasz (1 vagy több vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ a mentő kezelés hiányában) teljes előfordulása 93,8% (n = 61) volt, és hasonló volt a korcsoportokban. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-válasszal járó hónapok számának mediánja (Q1, Q3) 30,0 hónap (13,0 hónap, 43,0 hónap) volt, és a vizsgálatban való részvétel időtartamának mediánja (Q1, Q3) 34,0 hónap (24,0 hónap, 46,0 hónap) volt. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-válasszal járó hónapok százalékanak mediánja (Q1, Q3) 93,33% (67,57%, 100,00%) volt, és hasonló volt a korcsoportokban.

A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában a vérlemezke-válasz teljes előfordulása 93,7% (n = 59) volt, és hasonló volt a korcsoportokban. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-választ mutató hónapok számának mediánja (Q1, Q3) 30,0 hónap (13,0 hónap, 43,0 hónap) volt, és a vizsgálatban való részvétel időtartamának mediánja (Q1, Q3) 35,0 hónap (23,0 hónap, 47,0 hónap) volt. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-válasszal járó hónapok százalékanak mediánja (Q1, Q3) 93,33% (67,57%, 100,00%) volt, és hasonló volt a korcsoportokban.

Összesen 31 beteg (47,7%) alkalmazott a vizsgálat alatt egyidejű ITP elleni kezelést beleértve azt a 23 beteget (35,4%) is, akik mentő kezelést alkalmaztak, és azt az 5 beteget (7,7%), akik egyidejű ITP elleni gyógyszert alkalmaztak a vizsgálat kezdetekor. Az egyidejű ITP elleni gyógyszer használatának előfordulása a betegnél csökkenő tendenciát mutatott a vizsgálat előrehaladtával: 30,8%-ról (1-12. hét) 20,0% alá (13-240. hét), majd 0%-ra csökkent a 240. héttől a vizsgálat végéig.

A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában 29 beteg (46,0%) alkalmazott a vizsgálat alatt egyidejű ITP elleni kezelést, beleértve azt a 21 beteget (33,3%) is, akik mentő kezelést alkalmaztak, és azt az 5 beteget (7,9%) is, akik egyidejű ITP elleni gyógyszert alkalmaztak a vizsgálat kezdetekor. Az egyidejű ITP elleni gyógyszer használatának előfordulása a betegnél csökkenő tendenciát mutatott a vizsgálat előrehaladtával: 31,7%-ról (1-12. hét) 20,0% alá (13-240. hét), majd 0%-ra csökkent a 240. héttől a vizsgálat végéig.

A mentő kezelés alkalmazásának előfordulása a betegnél csökkenő tendenciát mutatott a vizsgálat előrehaladtával: 24,6%-ról (1-12. hét) 13,0% alá (13-216. hét), majd 0%-ra csökkent a 216. héttől a vizsgálat végéig. Hasonló csökkenés volt megfigyelhető a mentő kezelés alkalmazásának előfordulásában a 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában: 25,4%-ról (1-12. hét) 13,1%-ra vagy az alá (13-216. hét), majd 0%-ra csökkent a 216. hét után a vizsgálat végéig.

Az S8 vizsgálat (20101221) egy III. fázisú, hosszú távú, egykarú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet 203 gyermek és serdülő beteg bevonásával végeztek, akiknél legalább 6 hónapja diagnosztizáltak ITP-t, és akik legalább 1 korábbi ITP kezelésben részesültek (kivéve a romiplosztimot) vagy nem voltak alkalmasak más ITP kezelésre. A romiplosztim alkalmazása subcutan (sc.) injekció formájában, 1 µg/ttkg kezdő dózissal történt hetente egyszer, melyet hetente emeltek legfeljebb 10 µg/ttkg dózissig, a vérlemezkeszám $50 \times 10^9/l$ és $200 \times 10^9/l$ között tartása

érdekében. A betegek medián életkora 10 év (tartomány: 1-17 év), a kezelés medián időtartama pedig 155,9 hét (tartomány: 8,0-163,0) volt.

A vérlemezke-válasz (vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$) idejének átlag (SD) és medián százalékos értéke a romiplosztim alkalmazásának megkezdése utáni első 6 hónapban, mentő kezelés nélkül az elmúlt 4 hétben 50,57% (37,01) és 50,0% volt. Összesen hatvan (29,6%) beteg kapott mentő kezelést. A mentő kezelés (például kortikoszteroidok, vérlemezke-transzfúzió, IVIG, azatioprin, anti-D immunglobulin és danazol) engedélyezett volt.

Az S8 vizsgálat értékelt a csontvelőben a retikulin és a kollagén képződését, valamint az ott található rendellenességeket ITP-ben szenvedő és romiplosztim-kezelésben részesülő gyermekek és serdülők esetében. A retikulin és a kollagén értékelését a módosított Bauermeister osztályozási skála segítségével végezték, míg a csontvelő rendellenességeinek kimutatásához citogenetikai vizsgálatot és fluoreszcens *in situ* hibridizálást (FISH) használtak. A vizsgálatba való bevonás idején végzett kohorsz-besorolás alapján a betegeknél értékelték a csontvelőben lévő retikulint és kollagént az első év végén (kohorsz 1) és a második év végén (kohorsz 2), összehasonlítva a vizsgálat kezdetén mért kiindulási csontvelő-állapottal. A kohorsz 2-ben részt vevő összesen 79 beteg közül, a kohorsz 1-ben 30-ból 27 betegnél (90%), és a kohorsz 2-ben 49-ből 36 betegnél (73,5%) volt értékelhető, vizsgálaton belüli csontvelőbiopszia. Emelkedett retikulinrost-képződést jelentettek a kohorsz 1-ben lévő betegek 18,5%-ánál (5/27), és a kohorsz 2-ben lévő betegek 47,2%-ánál (17/36). Egyik kohorszban sem alakult ki a betegeknél kollagén fibrózis vagy az ITP alapbetegségükkel inkonzisztens csontvelő-rendellenesség.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A romiplosztim farmakokinetikája célmediált mechanizmust foglal magában, amelyet feltehetőleg a vérlemezkéken és a thrombopoieticus sejtvonalhoz tartozó egyéb sejteken (pl. megakaryocyta) található TPO-receptorok közvetítenek.

Felszívódás

3-15 µg/ttkg romiplosztim subcutan alkalmazását követően a maximális romiplosztim-szérumszint az ITP-ben szenvedő betegeknél 7-50 óra (medián 14 óra) elteltével alakult ki. A szérumkoncentrációk eltérőek voltak az egyes betegeknél, és nem mutattak összefüggést a beadott dózissal. A romiplosztim szérumszintje fordított arányosságot mutat a vérlemezkeszámmal.

Eloszlás

A romiplosztim eloszlási térfogata a romiplosztim intravénás alkalmazását követően nem lineárisan csökkent a 0,3 µg/ttkg intravénás adag után mért 122 ml/ttkg-ról 78,8 ml/ttkg-ra az 1,0 µg/ttkg adag esetében, és 48,2 ml/ttkg-ra a 10 µg/ttkg adag esetében egészséges vizsgálati alanyoknál. Ez a nem lineáris eloszlástérfogat-csökkenés összhangban van a romiplosztim (megakaryocita és vérlemezke által) cél mediálta kötődésével, amely a nagyobb alkalmazott adagoknál telített lehet.

Elimináció

A romiplosztim eliminációs felezési ideje ITP-ben szenvedő betegek esetén 1-34 nap között változott (medián 3,5 nap).

A romiplosztim szérumból való eliminációja részben függ a vérlemezkéken található TPO-receptoroktól. Ennek eredményeként adott adag esetén a magas vérlemezkeszámmal rendelkező betegeknél ehhez alacsony szérumkoncentráció kapcsolódik és fordítva. Egy másik ITP klinikai vizsgálatban nem volt megfigyelhető felhalmozódás a szérumkoncentrációkban 6, hetente egyszer beadott romiplosztim adag (3 µg/ttkg) alkalmazása után.

Különleges betegcsoportok

A romiplosztim farmakokinetikai tulajdonságait vese- és májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Úgy tűnik, hogy a romiplosztim farmakokinetikáját az életkor, a testtömeg és a beteg neme nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben.

Gyermekek és serdülők

A romiplosztim farmakokinetikai adatait 21, ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegnél végzett két klinikai vizsgálatból gyűjtötték össze. Az S6 (20060195) vizsgálatban 17 beteg romiplosztim-koncentrációi voltak elérhetőek 1-10 µg/ttkg közötti adagolási tartománynál. Az S7 (20090340) vizsgálatban 4 beteg intenzív romiplosztim-koncentrációi voltak elérhetőek (kettő 7 µg/ttkg-nál és kettő 9 µg/ttkg-nál). Az ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek szérum-romiplosztim-koncentrációja a romiplosztimot azonos dózistartományban kapó ITP-ben szenvedő felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt. Az adatok azonban nem elégségesek ahhoz, hogy jelentős következtetést lehessen levonni az adagolás és a kor romiplosztim farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A romiplosztim többszörös dózisát alkalmazó toxikológiai vizsgálatokat végeztek patkányokkal 4 hétig és majmokkal legfeljebb 6 hónapig. Általánosságban, a vizsgálatok során megfigyelt hatások a romiplosztim thrombopoeticus hatásával voltak összefüggésben, és a vizsgálat időtartamától függetlenül hasonlóak voltak. Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók szintén a romiplosztim beadásával voltak kapcsolatban. Myelofibrosis volt megfigyelhető a patkányok csontvelőjében minden vizsgált dózisszinten. Ezekben a vizsgálatokban a myelofibrosis azonban már nem volt megfigyelhető az állatokban a kezelést követő 4 hetes felépülési időtartam után, ami jelzi az állapot reverzibilis voltát.

Az 1 hónapos, patkányokon és majmokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a vörösvértestszám, a haematokrit és a hemoglobinszint enyhe csökkenését észlelték. Szintén észlelték a leukocyta-termelésre kifejtett serkentő hatást, mivel a perifériás neutrophil-, lymphocyta-, monocyta- és eosinophil-szám egyaránt enyhén emelkedett. A hosszabb időtartamú, krónikus, majmokon végzett vizsgálatban nem észlelték az erythroid és a leukocyta-vonalakra kifejtett hatást, amikor a romiplosztimot 6 hónapig adagolták, és a romiplosztim adagját heti háromszoriról heti egyszerire csökkentették. Ezen kívül, a III. fázisú pivotális vizsgálatokban a romiplosztim a placebóval kezelt betegekhez képest nem gyakorolt hatást a vörösvértest- és a fehérvérsejt-vonalakra.

A neutralizáló antitestek képződése miatt a romiplosztim farmakodinámiás hatásai hosszú idejű alkalmazás esetén patkányoknál gyakran csökkent mértékűek voltak. A toxikokinetikai vizsgálatok nem mutattak kölcsönhatást az antitestek és a mért koncentrációk között. Bár az állatkísérletek során magas dózisokat vizsgáltak, azonban a biztonságossági határok megbízható becslése nem lehetséges, mivel a laboratóriumi állatok és az emberek érzékenysége eltér a romiplosztim farmakodinámiás hatása és a semlegesítő antitestek hatása tekintetében.

Karcinogenitás

A romiplosztim karcinogén potenciálját nem vizsgálták. Ezért a romiplosztim lehetséges karcinogenitásának kockázata emberekben nem ismert.

Reproduktív toxicitás

Minden fejlődésre vonatkozó vizsgálatban képződtek semlegesítő antitestek, amelyek gátolhatták a romiplosztim hatásait. Egerekkel és patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban az anyai testtömeg csökkenése csak egereknél volt kimutatható. Egereknél bizonyítható volt a beágyazódást követő veszteség növekedése. Egy patkányokkal végzett prenatalis és postnatalis fejlődési vizsgálat során a vemhesség időtartamának hosszabbodását és a kölykök perinatalis

mortalitási incidenciájának enyhe növekedését észlelték. Ismert, hogy a romiplosztim patkányokban átjut a placentán, átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba, és stimulálhatja a magzati vérlemezke-termelést. A romiplosztimnak nem volt megfigyelhető hatása a patkányok termékenységeire.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
szacharóz
L-hisztidin
sósav (a pH beállításához)
poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

Feloldás után: Felhasználásra kész formában kémiai és fizikai 24 órán keresztül bizonyítottan stabil marad 25 °C-on, valamint 24 órán keresztül 2 °C – 8 °C-on, fénytől védve és az eredeti injekciós üvegben tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő fénytől védett körülmények között 25 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) a 24 órát.

Hígítás után: Felhasználásra kész formában kémiai és fizikai 4 órán keresztül bizonyítottan stabil marad 25 °C-on, amennyiben a hígított oldatot egyszer használatos fecskendőben, vagy 4 órán keresztül hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) az eredeti injekciós üvegben tárolják.

Mikrobiológiai szempontból a hígított gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő fénytől védett körülmények között 25 °C-on nem haladhatja meg a 4 órát egyszer használatos fecskendőben vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) a 4 órát az eredeti injekciós üvegben tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az eredeti dobozban tartva 30 napra kivehető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (maximum 25 °C-on) tárolható.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyszer használatos injekciós üveg (I. típusú üvegből készült, átlátszó) dugóval (klorobutil gumi), zárral (alumínium) és lepattintható műanyag (polipropilén) kupakkal lezárva. A 125 µg-os injekciós

üveg kupakja bézs, a 250 µg-os injekciós üveg kupakja piros, és az 500 µg-os injekciós üveg kupakja kék.

Kartondoboz csomagolás: 1 vagy 4 db romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Feloldás

Az Nplate steril, de nem tartósított gyógyszer és egyszeri felhasználásra készült. Az Nplate-et a helyes aszeptikus gyakorlatnak megfelelően kell feloldani.

Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

Az Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 0,44 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,25 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 125 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

Az Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 0,72 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,5 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

Az Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 1,2 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 1 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

Injekciós üveg tartalma:

Nplate egyszer használatos injekciós üveg	Injekciós üveg teljes romiplosztim tartalma		Steril injekcióhoz való víz térfogata		Beadható készítmény és térfogat	Végző koncentráció
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg 0,25 ml-ben	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml-ben	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml-ben	500 µg/ml

Csak steril injekcióhoz való vizet szabad használni a gyógyszer feloldásához. Nem szabad nátrium-klorid oldatot vagy bakteriosztatikus vizet használni a gyógyszer feloldásához.

Az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe kell fecskendezni. Az üveg tartalmának óvatos forgatása és megfordítása megengedett a feloldás során. Az injekciós üveg tartalmát nem szabad felrázni, vagy erőteljesen felkavarni. Az Nplate feloldása általában 2 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és az Nplate-et nem szabad beadni, ha részecskéket tartalmaz és/vagy elszíneződött.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Hígítás (akkor szükséges, amennyiben a beteg számolt egyéni adagja kevesebb, mint 23 µg)

A romiplosztim kezdeti feloldása a steril injekcióhoz való víz előírt térfogataival 500 µg/ml koncentrációt eredményez minden injekciós üveg méret (kiszerezés) esetében. Amennyiben a beteg kiszámolt egyéni adagja kevesebb mint 23 µg (lásd 4.2 pont), a pontos térfogat biztosítása érdekében egy 125 µg/ml-re történő további hígítási lépés szükséges **tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval** (lásd az alábbi táblázatot).

Hígítási útmutató:

Nplate egyszer használatos injekciós üveg	Ekkora térfogatú tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadása szükséges a feloldott oldathoz	Hígítás utáni koncentráció
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Kizárólag tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót szabad használni a hígításhoz. Dextróz (5%-os) vizes oldatát vagy steril injekcióhoz való vizet nem szabad használni a hígításhoz. További oldószereket nem vizsgáltak.

A feloldott gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

250 µg romiplosztimot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen.

Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

500 µg romiplosztimot tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1 ml beadható térfogata 500 µg romiplosztimot tartalmaz (500 µg/ml). Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen.

A romiplosztim előállítása *Escherichia coli*-ban (*E. coli*), rekombináns DNS-technológiával történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz)

A por fehér színű.

Az oldószer tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Nplate a primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Adagolás

Az Nplate-et hetente egyszer, subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Kezdő adag

A romiplosztim kezdő adagja 1 µg/ttkg, az aktuális testtömeg alapján kiszámítva.

Az adag kiszámítása

Kezdő vagy következő, heti egyszeri adag:	Testtömeg* (ttkg) × adag (µg/ttkg) = Beteg egyéni adagja (µg)
Beadandó térfogat:	Adag (µg) x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = Injekcióban beadandó mennyiség (ml)
Példa:	75 kg testtömegű beteg esetében a kezdő adag 1 µg/ttkg romiplosztim. A beteg egyéni adagja = $75 \text{ ttkg} \times 1 \text{ µg/ttkg} = 75 \text{ µg}$ Az injekcióban beadandó Nplate oldat ennek megfelelő mennyisége = $75 \text{ µg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}} = 0,15 \text{ ml}$

*A romiplosztim adagjának kiszámításakor mindig a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell alkalmazni. Az adag későbbi módosításaira kizárólag a vérlemezkeszám változásai alapján kerülhet sor, 1 µg/ttkg-os lépésekben (lásd az alábbi táblázatot).

Dózismódosítás

A dózis kiszámításához a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell figyelembe venni. A romiplosztim heti egyszeri dózisát addig kell növelni 1 µg/ttkg-os lépésekben, amíg a beteg el nem éri a $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot. A vérlemezkeszámot a stabil vérlemezkeszám eléréséig ($\geq 50 \times 10^9/l$ legalább 4 hétig dózismódosítás nélkül) hetente meg kell határozni. Ezt követően havonta kell a vérlemezkeszámot ellenőrizni. A maximális heti egyszeri 10 µg/ttkg-os adag nem léphető túl.

Az adag az alábbiak szerint módosítandó:

Vérlemezkeszám ($\times 10^9/l$)	Teendő
< 50	Növelni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 150 két egymást követő héten át	Csökkenteni kell a heti egyszeri adagot 1 µg/ttkg-mal.
> 250	További adag nem alkalmazható, továbbra is hetente ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Miután a vérlemezkeszám $150 \times 10^9/l$ alá csökkent, az adagolást újra kell kezdeni, 1 µg/ttkg-mal csökkentett heti egyszeri adaggal.

Az egyénenként eltérő vérlemezke-válasz miatt az adag csökkentése vagy a kezelés abbahagyása után néhány beteg vérlemezkeszáma hirtelen $50 \times 10^9/l$ alá eshet. Ezekben az esetekben, amennyiben klinikailag indokolt, a kezelőorvos megítélése alapján fontolóra lehet venni, hogy magasabb vérlemezkeszám-szinteknél történjen az adag csökkentése ($200 \times 10^9/l$), ill. a kezelés megszakítása ($400 \times 10^9/l$).

Ha az ajánlott adaggal végzett romiplosztim-kezelésre a beteg már nem reagál, vagy ha az elért vérlemezke-válasz nem marad fenn, meg kell keresni a kiváltó tényezőket (lásd 4.4 pont, a romiplosztim-kezelésre adott válasz megszűnése).

A kezelés leállítása

A romiplosztim-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám négy hétig tartó, maximális heti adagban (10 µg/ttkg) alkalmazott romiplosztim-kezelés mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.

A betegek klinikai állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie, és nem splenectomizált betegeknél ennek a splenectomiára

vonatkozó értékelést is tartalmaznia kell. A thrombocytopenia kiújulása valószínű a kezelés abbahagyását követően (lásd 4.4 pont).

Idős (65 éves vagy annál idősebb) betegek

A biztonságosság vagy a hatásosság terén összességében nem volt megfigyelhető különbség a 65 évesnél fiatalabb és a 65 éves vagy annál idősebb betegek között (lásd 5.1 pont). Bár ezen adatok alapján nem szükséges az adagolási séma módosítása idősebb betegek esetén, tekintettel arra, hogy a klinikai vizsgálatokban mostanáig csak kisszámú idős beteg szerepelt, körültekintően kell eljárni.

Gyermekek és serdülők

A romiplosztim 250 µg és 500 µg por és oldószer oldatos injekcióhoz készítmények, amelyeket az önálló beadásra alkalmas betegek maguknak is beadhatnak, biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

A romiplosztimot gyermekkorú betegek nem adhatják be maguknak. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Más gyógyszerformák vagy hatáserősségek alkalmazása megfelelőbb lehet ebben a populációban.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A romiplosztim nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh-pontszám ≥ 7), kivéve, ha a várható előny meghaladja a trombopoetin (TPO) agonistákkal kezelt, májelégtelenséghez társuló thrombocytopeniában szenvedő betegek vena portae thrombosisának ismert kockázatát (lásd 4.4 pont).

Ha a romiplosztim alkalmazását szükségesnek ítélik, a vérlemezkeszámot a thromboemboliás szövődmények kockázatának minimalizálása érdekében szorosan ellenőrizni kell.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Ezekben a betegcsoportokban nem végeztek formális klinikai vizsgálatokat, ezért az Nplate csak körültekintően alkalmazható ilyen betegek esetében.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

A por feloldása után az Nplate oldatos injekciót subcutan kell alkalmazni. Előfordulhat, hogy a beadandó injekciós térfogat nagyon kicsi. Körültekintően kell eljárni az Nplate előkészítése során az adag kiszámításánál és a megfelelő térfogatú steril, injekcióhoz való vízzel történő feloldásnál. Különösen figyelni kell arra, hogy biztosítva legyen, hogy a subcutan beadáshoz az Nplate megfelelő térfogata kerüljön kiszívásra az injekciós üvegből - 0,01 ml-es beosztású fecskendőt kell használni.

Azok a betegek, akiknek vérlemezkeszáma dózismódosítás nélkül legalább 4 hétig stabilan $\geq 50 \times 10^9/l$, a kezelőorvos döntésétől függően, önállóan is beadhatják az Nplate oldatos injekciót. Az Nplate önálló beadására alkalmas betegnek meg kell tanítani a beadás folyamatát.

A beteget az önadagolás első 4 hetét követően ismét ellenőrizni kell, miközben feloldja és beadja az Nplate-et. Csak azok a betegek folytathatják az önadagolást, akik bizonyítják, hogy képesek az Nplate-et feloldani és önállóan beadni.

A gyógyszer feloldására és beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az *E. coli*-ból származó fehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés befejezése után

A romiplosztim-kezelés abbahagyása után valószínű a thrombocytopenia visszatérése. Amennyiben a romiplosztim-kezelést antikoagulánsokkal vagy thrombocytaaggregáció-gátló szerekkel történő kezelés mellett hagyják abba, a vérzés kockázata fokozott. A romiplosztim-kezelés abbahagyásakor előforduló vérzés elkerülése érdekében a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a vérlemezkeszám csökkenését, és kezelni kell azt. A romiplosztim-kezelés felfüggesztése esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő kezelési protokollok szerinti újratekintése. A további orvosi intézkedések magukban foglalhatják az antikoaguláns és/vagy thrombocytaaggregáció-gátló szerek alkalmazásának abbahagyását, az antikoagulálás felfüggesztését és antidotum adását, illetve thrombocytapótlást.

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

A retikulin felszaporodása a csontvelőben feltehetőleg a TPO-receptor stimulációjának következménye, ami a csontvelői megakaryocyták számának emelkedéséhez és következményes citokin-felszabaduláshoz vezethet. A perifériás vörsejtek morfológiájának megváltozása a retikulin felszaporodására utal, ami csontvelőbiopsziával mutatható ki. Ezért a kóros sejt morfológiai eltérések ellenőrzése érdekében a perifériás vérkenet és a teljes vérkép vizsgálata javasolt a romiplosztim-kezelés megkezdése előtt és annak teljes ideje alatt. A romiplosztimmal végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt retikulin felszaporodással kapcsolatos információkat lásd a 4.8 pontban.

Amennyiben a betegeknél a hatásosság csökkenése és kóros perifériás vérkenet figyelhető meg, a romiplosztim-kezelést fel kell függeszteni, és fizikális vizsgálatot kell végezni, valamint mérlegelhető a megfelelő festéssel retikulint kimutató csontvelőbiopszia elvégzése. Amennyiben rendelkezésre áll egy korábbi csontvelőbiopszia eredménye, azzal ezt az eredményt össze kell hasonlítani. Amennyiben kóros perifériás vérkenet mellett a kezelés továbbra is hatásos, akkor az orvosnak a megfelelő klinikai megítélés után kell döntenie, többek között fontolóra kell vennie a csontvelőbiopszia elvégzését, és újból értékelnie kell a romiplosztim-kezelésre vonatkozó előny-kockázat arányt és az ITP egyéb kezelési lehetőségeit.

Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

A romiplosztim alkalmazása mellett thromboticus/thromboemboliás eseményeket, köztük mélyvénás thrombosit, tüdőemboliát és myocardialis infarctust figyeltek meg az ITP-ben szenvedő betegek csoportjánál. Ezek az események a vérlemezkeszámtól függetlenül fordultak elő (lásd 4.8 pont). Klinikai vizsgálatok során a thromboticus/thromboemboliás szövődmények előfordulási gyakorisága 6,0% volt a romiplosztimmal és 3,6% a placebóval kezelt csoportban. Körültekintően kell eljárni, ha a romiplosztimot olyan betegeknél adják, akik a thromboembolia ismert kockázati tényezőivel rendelkeznek, beleértve, de nem kizárólagosan, az örökletes (például az V. faktor Leiden mutációja) vagy szerzett kockázati tényezőket (például ATIII hiány, antiphospholipid szindróma), az előrehaladott életkort, a hosszú ideig immobilizált betegeket, a rosszindulatú megbetegedéseket, a fogamzásgátló és hormonpótló kezelést, a műtétet/traumát, az obesitást és a dohányzást. Ajánlott a betegeket a thromboticus/thromboemboliás eseményekre utaló jelek és tünetek szempontjából

monitorozni, illetve az intézményi útmutatásoknak, és a standard terápiás gyakorlatnak megfelelően azonnali kezelésben részesíteni.

Thromboemboliás eseményeket (TEEs), köztük a vena portae thrombosisát is jelentették a romiplosztimmal kezelt, krónikus májelégtelenségben szenvedő betegeknél. A romiplosztim körültekintően alkalmazandó ebben a betegpopulációban. A dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerelési hibák

Nplate-tel kezelt betegeknél gyógyszerelési hibákat, köztük túladagolást és aluldozírozást jelentettek, az adag kiszámítására és a dózismódosításra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani (lásd 4.2 pont).

A túladagolás a vérlemezkeszám thromboticus/thromboemboliás szövődményekkel együttjáró nagymértékű emelkedését eredményezheti. Ha a vérlemezkeszám nagymértékben megemelkedett, az Nplate alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Az Nplate-kezelést az adagolásra és az alkalmazásra vonatkozó ajánlás alapján kell újraindítani. Az aluldozírozás a vártnál alacsonyabb vérlemezkeszámot és vérzésre való hajlamot eredményezhet. Az Nplate-et kapó betegeknél ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot (lásd 4.2, 4.4 és 4.9 pont).

Fennálló myelodysplasiás szindrómák (MDS) progressziója

A romiplosztim pozitív előny/kockázat arányát kizárólag az ITP-vel összefüggő thrombocytopenia kezelése esetén igazolták (lásd 4.1 pont), és a romiplosztim alkalmazása tilos egyéb, thrombocytopeniával járó megbetegedések kezelésére.

A felnőtt és az idős betegeknél az ITP diagnózisát a thrombocytopeniával járó egyéb betegségek kizárásával meg kell erősíteni, és főleg az MDS diagnózisát kell kizárni. A betegség lefolyása és a kezelés során el kell végezni a csontvelő aspirációt és biopsziát azoknál, akiknél szisztémás tünetek vagy kóros tünetek figyelhetők meg, mint például a blaszt sejtek számának növekedése a perifériás vérben.

Romiplosztimmal kezelt, MDS-ben szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban a blaszt sejtszám átmeneti emelkedésének eseteit figyelték meg, és beszámoltak az MDS akut myeloid leukaemiává (AML) történő progressziójának eseteiről. Egy MDS betegek körében végzett, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban a romiplosztim-kezelés idő előtti abbahagyására került sor, mivel a romiplosztimot kapó betegeknél számszerűen több betegnél fordult elő a betegség AML-lé történő progrediálása és a keringő blaszt sejtek számának több mint 10%-os emelkedése. A megfigyelt, AML-lé progrediált MDS esetek közül a vizsgálat megkezdésekor az MDS RAEB-1 osztályába tartozó betegeknél nagyobb valószínűséggel progrediált a betegség AML-be, mint az alacsonyabb kockázatú MDS-nél.

A romiplosztimot a klinikai vizsgálatok keretein kívül tilos MDS miatt vagy ITP-n kívül bármilyen más okból fennálló thrombocytopenia kezelésére alkalmazni.

A romiplosztimra adott terápiás válasz megszűnése

A javasolt dózistartományban végzett romiplosztim-kezelésre adott terápiás válasz megszűnése, vagy a vérlemezke-válasz intenzitásának csökkenése esetén keresni kell a kiváltó tényezőket, beleértve az immunogenitást (lásd 4.8 pont), vagy a retikulin felszaporodását a csontvelőben (lásd fent).

A romiplosztim hatása a vörösvértestekre és a fehérvérsejtekre

A vörösvértest és a fehérvérsejt értékek változását (a vörösvértestek esetében csökkenést, a fehérvérsejtek esetében pedig növekedést) észleltek nem klinikai toxikológiai vizsgálatokban (patkányokban és majmokban), valamint ITP-ben szenvedő betegeknél. Egyidejű anaemia és leukocytosis (egy 4 hetes időszakon belül) előfordulhat a betegeknél splenectomia státusztól

függetlenül, de sokkal gyakrabban észlelték azoknál a betegeknél, akik előzőleg splenectomián estek át. A romiplosztimmal kezelt betegek esetében fontolóra kell venni ezen értékek monitorozását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A romiplosztim és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között a plazma-fehérjékhez történő kötődés miatti, esetlegesen kialakuló interakciók nem ismeretesek.

Klinikai vizsgálatok során a romiplosztimmal kombinációban a következő ITP elleni gyógyszereket alkalmazták: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, intravénás immunglobulin (IVIG) és anti-D immunglobulin. A romiplosztim egyéb ITP elleni gyógyszeres kezeléssel történő kombinációja során a vérlemezkeszám ellenőrzése szükséges a javasolt vérlemezkeszám-határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

A kortikoszteroidok, a danazol és az azatioprin alkalmazása csökkenthető vagy leállítható a romiplosztimmal történő egyidejű alkalmazásuk esetén (lásd 5.1 pont). Az ITP elleni egyéb gyógyszerek adagjának csökkentése vagy azok abbahagyása esetén ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot, a vérlemezkeszám ajánlott szint alá történő csökkenésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A romiplosztim terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során igazolták, hogy a romiplosztim átjut a placentán, és emeli a foetalis vérlemezkeszámot. A beágyazódást követő vetélés és a perinatális utódpusztulás kismértékű növekedése is megfigyelhető volt az állatkísérletekben (lásd 5.3 pont).

A romiplosztim alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a romiplosztim/a romiplosztim metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A romiplosztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Termékenység tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Nplate közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatokban néhány beteg enyhe, közepes fokú, átmeneti szédüléssel rohamokat tapasztalt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő összes, romiplosztimot kapó felnőtt ITP-ben szenvedő beteg analízisének alapján, az összes mellékhatás teljes előfordulási gyakorisága a romiplosztimmal kezelt betegekénél 91,5% (248/271) volt. Ebben a vizsgálati populációban a romiplosztim-expozíció átlagos időtartama 50 hét volt.

Az Nplate-kezelés alatt esetlegesen fellépő súlyosabb mellékhatások közé tartozik: a thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés befejezése után, retikulin felszaporodása a csontvelőben, thromboticus/thromboemboliás szövődmények, gyógyszerelési hibák és a fennálló MDS AML-lé történő progressziója. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások közé tartoznak a túlérzékenységi reakciók (beleértve a bőrkiütés, urticaria és angiooedema eseteket is) és a fejfájás.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyakoriságok definíciója a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes MedDRA szervrendszereken, ill. gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő előfordulási gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzés Rhinitis***	Gastroenteritis Pharyngitis*** Conjunctivitis*** Otitis media*** Sinusitis***/**** Bronchitis****	Influenza Lokalizált fertőzés Nasopharyngitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Myeloma multiplex Myelofibrosis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Csontvelő rendellenesség* Thrombocytopenia* Anaemia	Aplasticus anaemia Csontvelő-elégtelenség Leukocytosis Splenomegalia Thrombocythaemia Vérlemezkeszám-emelkedés Kóros vérlemezkeszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység**	Angiooedema	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Alkohol-intolerancia Étvágytalanság Étvágycsökkenés Dehydratio Köszvény
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Depresszió Szokatlan álmok

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Migrén Paraesthesia	Clonus Ízérvészavar Hypaesthesia Csökkent ízérzés Perifériás neuropathia Sinus transversus thrombosis
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Kötőhártya-bevérzés Accomodatíós zavar Vakság Szembetegség Szemviszketés Fokozott könnyezés Papilla oedema Látászavarok
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio	Myocardialis infarctus Pulzusszám-emelkedés
Érbetegségek és tünetek		Kipirulás Mélyvénás thrombosis	Hypotonia Perifériás embolia Perifériás ischaemia Phlebitis Thrombophlebitis superficialis Thrombosis Erythromelalgia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Oropharyngealis fájdalom***	Tüdőembolia*	Köhögés Orrfolyás Száraz torok Nehézlégzés Orrdugulás Fájdalmas légzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyomortáji fájdalom***	Hányinger Hasmenés Hasi fájdalom Székrekedés Dyspepsia	Hányás Rectalis vérzés Bűzös lehelet Dysphagia Gastrooesophagealis reflux betegség Haematochezia Szájüregi vérzés Gyomorpanaszok Stomatitis Fogak elszíneződése
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Vena portae thrombosis Transzaminázszint-emelkedés

MedDRA szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés Ecchymosis Kiütés	Alopecia Fotoszenzitivitási reakció Acne Kontakt dermatitis Száras bőr Ekcéma Erythema Hámló kiütés Rendellenes szőrnövekedés Prurigo Purpura Papulás bőrkiütés Viszkető bőrkiütés Nodularis bőrelváltozás Szokatlan bőrszag Csalánkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom Izomfájdalom Izomgörcsök Végtagfájdalom Hátfájás Csontfájdalom	Izomfeszülés Izomgyengeség Vállfájás Izomrángás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Fehérje megjelenése a vizeletben
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Hüvelyi vérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Perifériás ödéma Influenzaszerű tünetek Fájdalom Gyengeség Láz Hidegrázás Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció Perifériás duzzanat***	Vérzés az injekció beadásának helyén Mellkasi fájdalom Ingerlékenység Rossz közérzet Arcödéma Forróságérzet Nyugtalanág érzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			Vérnyomásemelkedés Szérum laktát-dehidrogenázszint emelkedése Testhőmérséklet-emelkedés Testsúlycsökkenés Testsúlynövekedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Suffusio	

* lásd 4.4 pont

** Túlérzékenységi reakciók, beleértve a bőrkiütés, urticaria és angioedema eseteket is

*** A gyermekgyógyászati vizsgálatokban megfigyelt további mellékhatások

**** A legfeljebb 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegeknel megfigyelt további mellékhatások

Legfeljebb 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegek

A romiplosztim biztonságossági profilja az ITP fennállásának időtartamától függetlenül hasonló volt a felnőtt betegek körében. Különösen a ≤ 12 hónapja fennálló ITP integrált elemzésében ($n = 311$), amelyben 277, ≤ 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt beteg vett részt, akik legalább egy adag romiplosztimot kaptak, azon betegek közül, akik 9 ITP-vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont). Ebben az integrált elemzésben a következő mellékhatások (legalább 5%-os előfordulás és legalább 5%-kal gyakoribb előfordulás az Nplate alkalmazása mellett, mint placebo vagy standard ellátás mellett) fordultak elő a legfeljebb 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő, romiplosztimot kapó betegek körében, de nem voltak megfigyelhetők a 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegeknel: bronchitis, sinusitis (gyakran jelentették ($\geq 1/100 - < 1/10$)).

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati vizsgálatokban 282, ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget kezeltek romiplosztimmal 2 kontrollos és 3 nem kontrollos klinikai vizsgálatban. Az expozíció medián időtartama 65,4 hét volt. A teljes biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltékhez.

A gyermekeknel és serdülőknél fellépő mellékhatásokat a gyermekgyógyászati ITP randomizált biztonságossági elrendezéseinek (2 kontrollos klinikai vizsgálat) és a gyermekgyógyászati ITP biztonságossági elrendezéseinek (2 kontrollos és 3 nem kontrollos klinikai vizsgálat) mindegyikéből származtatták, ahol az előfordulási gyakoriság minimum 5%-kal magasabb volt a romiplosztim-karon, a placebokarhoz képest, és legalább 5% volt az előfordulási gyakoriság a romiplosztimmal kezelt betegek esetében.

Az 1 éves és annál idősebb, ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknel leggyakrabban előforduló mellékhatások a felső légúti fertőzés, a rhinitis, a köhögés, az oropharyngealis fájdalom, a gyomortáji fájdalom, a hasmenés, a kiütés, a láz, a suffusio (nagyon gyakran jelentették ($\geq 1/10$)), és a pharyngitis, a conjunctivitis, az otitis media, a gastroenteritis, a sinusitis, a purpura, a csalánkiütés és a perifériás duzzanat (gyakran jelentették ($\geq 1/100 - < 1/10$)) voltak.

Az oropharyngealis fájdalom, a gyomortáji fájdalom, a rhinitis, a pharyngitis, a conjunctivitis, az otitis media, a sinusitis és a perifériás duzzanat a gyermekgyógyászati vizsgálatokban megfigyelt további mellékhatások voltak a felnőtteknél végzett vizsgálatokban megfigyeltékhez képest.

A felnőtteknél észlelt mellékhatások közül néhányat gyakrabban jelentettek gyermekgyógyászati betegeknel, mint például a köhögés, a hasmenés, a kiütés, a láz és a suffusio, amiket nagyon gyakran jelentettek ($\geq 1/10$) gyermekgyógyászati betegeknel, valamint a purpura és az urticaria, amiket gyakran jelentettek ($\geq 1/100 - < 1/10$) gyermekgyógyászati betegeknel.

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Ezen kívül az alább felsorolt mellékhatásokat ítélték a romiplosztim-kezeléssel összefüggőnek.

Vérzéses események

A teljes felnőtt ITP klinikai program során fordított összefüggés volt megfigyelhető a vérzéses események és a vérlemezkeszám között. Minden klinikailag jelentős (≥ 3 . fokú) vérzéses esemény $30 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Minden 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a vérzéses események összes incidenciájában az Nplate-tel, ill. a placebóval kezelt betegek között.

A két placebokontrollos vizsgálatban 9 felnőttél jelentkezett súlyosnak tekintett vérzéses esemény (5 [6,0%] romiplosztimmal kezelt, és 4 [9,8%] placebóval kezelt betegnél; esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,59; 95%-os CI = 0,15; 2,31). 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény a romiplosztimmal kezelt betegek 15%-ánál és a placebót kapó betegek 34%-ánál jelentkezett (esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,35; 95%-os CI = 0,14; 0,85).

A III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban az összetett vérzéses epizódok átlagos (SD) száma (lásd 5.1 pont) 1,9 (4,2) volt a romiplosztim-karon és 4,0 (6,9) a placebokaron.

Thrombocytosis

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-ben szenvedő beteg analízisének alapján, 3 thrombocytosis eseményt jelentettek, n = 271. A 3 beteg egyikénél sem jelentettek az emelkedett vérlemezkeszámmal összefüggő klinikai szövődményt.

A thrombocytosis gyermekgyógyászati betegeknél nem gyakran fordult elő ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), az előfordulási gyakoriság 1 (0,4%) volt. 1 (0,4%) volt az előfordulási gyakoriság mind a 3. fokú vagy annál nagyobb mértékű, mind a súlyos thrombocytosis esetén.

Thrombocytopenia a kezelés abbahagyása után

A 4 kontrollos és 5 nem kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő összes romiplosztimot kapó felnőtt ITP-ben szenvedő beteg analízisének alapján, 4 esetben jelentettek thrombocytopeniát a kezelés abbahagyása után, n = 271 (lásd 4.4 pont).

Fennálló myelodysplasiás szindrómák (MDS) progressziója

Egy MDS-ben szenvedő betegek körében végzett randomizált, placebokontrollos vizsgálatban a romiplosztimmal kezelt betegeknél a romiplosztim-kezelés idő előtti abbahagyására került sor, az MDS AML-lé történő progrediálásának számszerű növekedése és a blaszt sejtek számának átmeneti emelkedése következtében, placebóval összehasonlítva. A megfigyelt, AML-lé progrediált MDS esetek közül a vizsgálat megkezdésekor az MDS RAEB-1 osztályába tartozó betegeknél nagyobb valószínűséggel progrediált a betegség AML-lé (lásd 4.4 pont). A teljes túlélés hasonló volt a placebóhoz.

Retikulin felszaporodása a csontvelőben

Klinikai vizsgálatok során a 271 betegből 4 esetben kellett leállítani a romiplosztim-kezelést a csontvelőben való retikulinfelhalmozódás miatt. Hat további beteg esetében retikulin volt megfigyelhető csontvelőbiopszia során (lásd 4.4 pont).

Egy gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az értékelhető csontvelőbiopsziával rendelkező 27 betegből 5-nél (18,5%) alakult ki retikulinfelszaporodás a romiplosztim expozíciót követő első év végén (kohorsz 1) és 36 betegből 17-nél (47,2%) alakult ki retikulinfelszaporodás a romiplosztim expozíciót követő második év végén (kohorsz 2). Azonban egy betegnél sem jelentkeztek olyan csontvelő-rendellenességek a kezelés megkezdésekor vagy a kezelés alatt, amelyek összeegyeztethetetlenek voltak az ITP alapjául szolgáló diagnózissal.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, fennáll az immunogenitás lehetősége. Az ITP-ben szenvedő felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-ellenes és a TPO-ellenes antitestek jelenlétét vizsgálták. Míg a betegek 5,7%-ánál (60/1046) volt kimutatható a romiplosztimhoz kötődő antitestek kialakulása, 3,2%-ánál (33/1046) pedig a TPO-hoz kötődő antitestek kialakulása, addig csupán 4 beteg volt romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre pozitív, de ezek az antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val. A 4 beteg közül 2 beteg

romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre negatív volt az utolsó vizsgálati időpontban (átmeneti pozitivitás), 2 beteg viszont pozitív maradt az utolsó vizsgálati időpontban is (tartósan fennmaradó antitestek). A már előzetesen jelenlévő romiplosztim-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 3,3% (35/1046), illetve a már előzetesen jelenlévő TPO-ellenes antitestek esetében ugyanez 3,0% (31/1046) volt.

Gyermekgyógyászati vizsgálatokban a romiplosztimhoz kötődő antitestek előfordulása bármely időpontban 9,6% (27/282) volt. A 27 betegből 2 betegnek volt már meglévő kötődő, nem neutralizáló, romiplosztim-ellenes antitestje a kezelés megkezdésekor. Ezenfelül a betegek 2,8%-ánál (8/282) termelődött romiplosztim-ellenes neutralizáló antitest. Összesen a betegek 3,9%-ának (11/282) volt TPO-ellenes antitestje bármely időpontban a romiplosztim-kezelés alatt. Ebből a 11 betegből 2 betegnek volt már meglévő, TPO-hoz kötődő, nem neutralizáló antitestje. Egy vizsgálati alany (0,35%) gyengén pozitív kiindulás utáni eredményt mutatott a TPO-ellenes antitestekre a vizsgálat közben (a beteg végig romiplosztim-ellenes antitest negatív volt), negatív kiindulási eredmény mellett. A vizsgálati alany átmeneti antitestválaszt mutatott a TPO-ellenes neutralizáló antitestekre, az alany utolsó vizsgálati időpontjában mutatott negatív eredmény mellett.

A forgalomba hozatalt követő regiszter-vizsgálatba 19 megerősített gyermekgyógyászati beteget vontak be. A kezelést követően a romiplosztimhoz kötődő antitestek előfordulási gyakorisága 16% volt (3/19), amelyből 5,3% (1/19) volt romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre pozitív. TPO-ellenes antitesteket nem figyeltek meg. Összesen 184 megerősített felnőtt beteget vontak be ebbe a vizsgálatba; ezeknél a betegeknél a kezelést követően a romiplosztimhoz kötődő antitestek előfordulási gyakorisága 3,8% volt (7/184), amelyből 0,5% (1/184) volt romiplosztim-ellenes neutralizáló antitestre pozitív. A felnőtt betegek közül összesen 2,2%-nál (4/184) termelődött TPO-hoz kötődő, nem neutralizáló antitest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem figyeltek meg nemkívánatos hatásokat patkányoknál 1000 µg/ttkg-os egyszeri adag alkalmazása mellett, illetve majmoknál 500 µg/ttkg romiplosztim ismételt adása esetén (az 1000 µg/ttkg-os dózis 100-szorosa, míg az 500 µg/ttkg-os dózis az 50-szerese a 10 µg/ttkg-os maximális klinikai adagnak).

Túladagolás esetén a vérlemezkeszám nagymértékben megemelkedhet és thromboticus/thromboemboliás szövődményeket eredményezhet. Ha a vérlemezkeszám nagymértékben megemelkedett, az Nplate alkalmazását abba kell hagyni, és ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Az Nplate-kezelést az adagolásra és az alkalmazásra vonatkozó ajánlás alapján kell újraindítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérséllenes szerek, egyéb systemás haemostaticumok, ATC kód: B02BX04

Hatásmechanizmus

A romiplosztim egy Fc-peptid fúziós fehérje (úgynevezett peptibody), amely a vérlemezke-termelés fokozása érdekében a TPO-receptoron (más néven cMpl) keresztül jelzéseket továbbít, és aktiválja az

intracelluláris transzkripció útvonalaikat. A peptibody molekula egy emberi IgG1 immunglobulin Fc doménjéből áll, továbbá minden egyláncú alegységhez kovalensen kötődik a C-terminálison egy peptidlánc, amely két TPO-receptor-kötő domént tartalmaz.

A romiplosztim aminosav-sorrendje nem homológ az endogén TPO-éval. A preklinikai és a klinikai vizsgálatokban a romiplosztim-ellenes antitestek nem mutattak keresztreakciót az endogén TPO-val.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát legfeljebb 3 évig tartó folyamatos kezelés során értékelték. Klinikai vizsgálatok során a romiplosztim-kezelés dóziszfüggő vérlemezkeszám-emelkedést eredményezett. A vérlemezkeszáma kifejtett maximális hatás eléréséhez szükséges idő körülbelül 10-14 nap, és ez független az adagtól. ITP-ben szenvedő betegeknél a romiplosztim egyszeri, subcutan alkalmazott, 1-10 µg/ttkg-os adagja után 2-3 héttel a vérlemezkeszám maximuma 1,3-14,9-szer nagyobb volt a kiindulási vérlemezkeszámnál, és a válasz változó mértékű volt a betegeknél. A legtöbb ITP-ben szenvedő beteg vérlemezkeszáma, akik a romiplosztim 1-3 µg/ttkg-os heti adagját 6 héten át kapták, 50 és $450 \times 10^9/l$ közötti tartományban volt. Az ITP-s klinikai vizsgálatok során romiplosztimmal kezelt 271 betegből 55 (20%) volt 65 éves vagy idősebb, és 27 (10%) volt 75 éves vagy idősebb. A placebokontrollos vizsgálatokban a biztonságosság vagy a hatásosság terén általában nem volt különbség az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Kulcsfontosságú (pivótális) placebokontrollos vizsgálatok eredményei

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát két placebokontrollos kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyekben olyan, ITP-ben szenvedő felnőttek vettek részt, akiknél a vizsgálatba való belépés előtt legalább egy kezelés befejeződött, és az ilyen ITP-ben szenvedő betegeket teljes mértékben reprezentálják.

Az S1-vizsgálatban (20030212) olyan betegeket vizsgáltak, akiknél nem történt splenectomia, és nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálták a korábbi kezeléseket. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest a betegek ITP-diagnózisát 2,1 évvel (medián érték, tartomány: 0,1-31,6) korábban állították fel. A vizsgálatba való belépést megelőzően a betegek 3 (medián érték, tartomány: 1-7) ITP elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelések az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 90%-a), immunglobulinok (76%), rituximab (29%), citotoxikus kezelések (21%), danazol (11%) és azatioprin (5%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $19 \times 10^9/l$ volt.

Az S2 vizsgálat (20030105) splenectomián átesett és továbbra is thrombocytopeniában szenvedő betegeket értékelt. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest a betegek ITP-diagnózisát 8 évvel (medián érték, tartomány: 0,6-44,8) korábban állították fel. A splenectomián túl a vizsgálatba lépést megelőzően a betegek 6 (medián érték, tartomány: 3-10) ITP elleni kezelést kaptak. A korábbi kezelések az alábbiak voltak: kortikoszteroidok (az összes beteg 98%-a), immunglobulinok (97%), rituximab (71%), danazol (37%), citotoxikus kezelések (68%) és azatioprin (24%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek medián vérlemezkeszáma $14 \times 10^9/l$ volt.

Mindkét vizsgálat elrendezése hasonló volt. A (18 éves vagy annál idősebb) betegeket 2:1 arányban randomizálták 1 µg/ttkg kezdő adagú romiplosztimra vagy placebóra. A betegek hetente egyszer kaptak subcutan injekciót 24 héten át. Az adagokat a vérlemezkeszám fenntartásához ($50-200 \times 10^9/l$) igazították. A hatásosságot mindkét vizsgálatban azon betegek arányának növekedésével adták meg, akiknél tartós vérlemezke-választ lehetett elérni. Az átlagos heti adag mediánja splenectomizált betegek esetében 3 µg/ttkg, míg a nem splenectomizált betegek esetében 2 µg/ttkg volt.

A romiplosztimmal kezelt betegek mindkét vizsgálatban jelentősen nagyobb arányban értek el tartós vérlemezke-választ a placebót kapó betegekhez képest. A vizsgálat első 4 hetét követően a romiplosztim $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámot biztosított a betegek 50-70%-ában a placebokontrollos vizsgálatok 6-hónapos kezelési időtartama alatt. A placebocsoportban a betegek 0-7%-a ért el vérlemezkeszám választ a 6 hónapos kezelés során. Az alábbiakban kerül bemutatásra a fő hatásossági végpontok összefoglalója.

A fő hatásossági végpontok eredményeinek összefoglalása a placebokontrollos vizsgálatokból

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 83)	placebo (n = 42)
Tartós vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95%-os CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-érték	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Összes vérlemezke- választ mutató betegek száma (%)^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(95%-os CI)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Hetek átlagos száma, amikor vérlemezke- válasz mutatkozott^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-érték	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Mentő kezelést („rescue therapy”) igénylő betegek száma (%)^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(95%-os CI)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
p-érték	0,001		0,0175		< 0,0001	

	1. sz. vizsgálat nem splenectomizált betegek		2. sz. vizsgálat splenectomizált betegek		1. és 2. sz. vizsgálat kombinált eredményei	
	romiplosztim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplosztim (n = 83)	placebo (n = 42)
Tartós vérlemezke- választ mutató, stabil dózissal kezelt betegek száma (%)^c	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95%-os CI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-érték	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a A definíció szerint tartós vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 18-25. vizsgálati hetek alatt 6 vagy több alkalommal, ha a vizsgálat időtartama alatt egyáltalán nem volt szükség mentő kezelésre.

^b Az összes vérlemezke-válasz tartós vagy átmeneti vérlemezke-választ jelent. A definíció szerint átmeneti vérlemezke-válasz az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt 4 vagy több alkalommal, de nem volt tartós vérlemezke-válasz. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^c A definíció szerint a vérlemezke-választ mutató hetek száma azon hetek száma, amelyeknél a vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 2-25. vizsgálati hetek alatt. Megengedett volt, hogy a betegnél ne legyen hetente észlelhető válasz bármilyen mentő kezelés alkalmazását követő 8 héten belül.

^d A definíció szerint mentő kezelés („rescue therapy”) bármely olyan kezelés, amelyet a vérlemezkeszám emelésére alkalmaztak. A mentő kezelést igénylő betegek nem számítottak be a tartós vérlemezke-választ mutató betegek közé. A vizsgálat során megengedett mentő kezelések az alábbiak voltak: IVIG, vérlemezke-transzfúzió, anti-D immunglobulin és kortikoszteroidok.

^e A definíció szerint stabil dózis az a dózis, amely fenntartható volt $\pm 1 \mu g/ttkg$ -on belül a kezelés utolsó 8 hete alatt.

Újonnan diagnosztizált és tartósan fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt betegek vizsgálati eredményei

Az S3 vizsgálat (20080435) egy egykarú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt olyan felnőtt betegek körében, akik nem reagáltak kielégítő mértékben (vérlemezkeszám $\leq 30 \times 10^9/l$) az elsővonalbeli terápiára. A vizsgálatba 75 beteget vontak be, akiknek a medián életkoruk 39 év volt (tartomány: 19-85) és 59%-a nő volt.

Az ITP diagnózisától a vizsgálatba való belépésig eltelt idő medián értéke 2,2 hónap volt (tartomány: 0,1-6,6). Az ITP a betegek hatvan százalékánál (n = 45) 3 hónapnál rövidebb ideje, és 40%-ánál (n = 30) 3 hónapja vagy annál régebben állt fenn. A vérlemezkeszám medián értéke a szűréskor $20 \times 10^9/l$ volt. A korábbi ITP-elleni kezelés történhetett kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal és anti-D immunglobulinokkal. Azon betegek, akiknél már folyamatban volt az ITP ütemezett dózisú gyógyszeres kezelése, a vizsgálat során folytathatták ezt a gyógyszeres kezelést. A mentő kezelések (például kortikoszteroidok, IVIG, vérlemezke-transzfúzió, anti-D immunglobulin, dapszon, danazol és azatioprin) engedélyezett voltak.

A betegek a 12 hónapos kezelési időtartam alatt hetente egyszer kaptak romiplosztimot subcutan injekció formájában, a vérlemezkeszám fenntartása ($50 \times 10^9/l$ - $200 \times 10^9/l$) érdekében végzett egyéni dózismódosításokkal. A vizsgálat során a romiplosztim heti medián adagja $3 \mu g/ttkg$ (25. és 75. percentilis: 2-4 $\mu g/ttkg$) volt.

A 20080435 vizsgálatba bevont 75 beteg közül 70 (93%) mutatott $\geq 50 \times 10^9/l$ vérlemezke-választ a 12 hónapos kezelési időtartam alatt. A vérlemezke-válasszal járó hónapok számának átlaga a 12 hónapos kezelési időtartam alatt 9,2 (95%-os CI: 8,3; 10,1) hónap volt; a medián 11 (95%-os CI:

10, 11) hónap volt. A Kaplan-Meier-görbe alapján az első vérlemezke-válaszig eltelt becsült medián idő 2,1 hét volt (95%-os CI: 1,1; 3,0). Huszonnégyszázötven (32%) betegnél alakult ki kezelés nélküli remisszió, amelyet a $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámok legalább 6 hónapig tartó fennmaradása jelentett, romiplosztim és ITP-elleni (egyidejűleg alkalmazott vagy mentő) gyógyszer nélkül; a $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszámok legalább 6 hónapig tartó fennmaradásának kezdetéig eltelt medián idő 27 hét (tartomány: 6-57) volt.

Egy integrált hatásossági vizsgálatba 277, ≤ 12 hónapja fennálló ITP-ben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akik legalább egy adag romiplosztimot kaptak, azon betegek közül, akik 9 ITP-vizsgálatban vettek részt (ideértve az S3 vizsgálatot). A 277 romiplosztimmal kezelt beteg közül 140-nél újonnan diagnosztizálták az ITP-t (ITP időtartam < 3 hónap), és 137 betegnél volt tartósan fennálló ITP (ITP időtartam ≥ 3 és ≤ 12 hónap között). Azon betegek százalékos aránya, akik tartós vérlemezke-választ értek el, ami a definíció szerint az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ a 18-25. kezelési hetek alatt 6 vagy több alkalommal, 50% volt (95%-os CI: 41,4%-58,6%) a 140 ITP-vel újonnan diagnosztizált beteg esetében, és 55% (95%-os CI: 46,7%-64,0%) a 137 tartósan fennálló ITP-ben szenvedő beteg esetében. A $\geq 50 \times 10^9/l$ vérlemezke-válasz medián (Q1, Q3) százalékos ideje 100,0% (70,3%, 100,0%) volt az ITP-vel újonnan diagnosztizált betegek esetében, és 93,5% (72,2%, 100,0%) a tartósan fennálló ITP-ben szenvedő betegek esetében. Ezenkívül, a mentő kezelésre szoruló betegek százalékos aránya 47,4% volt az ITP-vel újonnan diagnosztizált betegek esetében, és 44,9% a tartósan fennálló ITP-ben szenvedő betegek esetében.

A szokásos kezeléssel végzett összehasonlító vizsgálatok eredményei nem splenectomizált betegeknél

Az S4 (20060131) vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, 52 hetes vizsgálat volt romiplosztimot vagy szokásos kezelést kapó betegeknél. A vizsgálatba való belépés időpontjához képest a betegek ITP-diagnózisát 2 évvel korábban (medián érték, tartomány: 0,01-44,2) állították fel. Ez a vizsgálat ITP-ben szenvedő és $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszámú, nem splenectomizált betegeket értékelt. 157 betegnek adtak romiplosztimot subcutan (sc.) injekció formájában, 3 $\mu g/ttkg$ kezdő dózissal hetente egyszer, melyet a vizsgálat során 1–10 $\mu g/ttkg$ tartományon belül módosítottak a vérlemezkeszám 50 és $200 \times 10^9/l$ között tartása érdekében. 77 beteg kapta a szokásos kezelést az intézményi standard gyakorlatnak vagy a terápiás útmutatóknak megfelelően.

A splenectomia teljes előfordulási aránya a romiplosztim-csoportban 8,9% volt (157 betegből 14 beteg), összehasonlítva a szokásos kezelést kapó csoportban előfordult 36,4%-kal (77 betegből 28 beteg), esélyhányados (romiplosztim vs. szokásos kezelés) 0,17 (95%-os CI = 0,08, 0,35).

A terápiás kudarc teljes előfordulása a romiplosztim-csoportban 11,5% volt (157 betegből 18 beteg), összehasonlítva a szokásos kezelést kapó csoport 29,9%-ával (77 betegből 23), esélyhányados (romiplosztim vs. szokásos kezelés) 0,31 (95%-os CI = 0,15, 0,61).

A 157, romiplosztim-csoportba randomizált betegből 3 beteg nem kapott romiplosztimot. A 154 romiplosztimot kapó beteg körében a teljes medián romiplosztim expozíció 52 hét volt, 2–53 hetes tartományban. A leggyakrabban alkalmazott heti dózis 3 és 5 $\mu g/ttkg$ között volt (sorrendben 25. és 75. percentilis; medián 3 $\mu g/ttkg$).

A 77, szokásos kezelést kapó csoportba randomizált betegből 2 beteg egyáltalán nem kapott szokásos kezelést. A 75, legalább egy dózis szokásos kezelést kapó beteg körében a szokásos kezelés teljes medián expozíciója 51 hét volt, 0,4–52 hetes tartományban.

A megengedett egyidejű ITP elleni gyógyszeres kezelések csökkentése

Mindkét placebokontrollos kettős vak vizsgálatban az ITP elleni gyógyszeres kezeléseket állandó dózisban már kapó betegek folytathatták ezeket a gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat során (kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin). Huszonegy nem splenectomizált és 18 splenectomizált beteg kapott a vizsgálat alatt is alkalmazott ITP elleni gyógyszeres kezelést (elsősorban kortikoszteroidot) a vizsgálat kezdetekor. Több mint 25%-kal lehetett csökkenteni az adagot vagy abba lehetett hagyni az egyidejű ITP elleni gyógyszeres kezeléseket a kezelés

időtartamának végére a romiplosztimmal kezelt összes splenectomizált betegnél (100%), szemben a placebóval kezelt betegekénél tapasztalt 17%-kal. A romiplosztimmal kezelt nem splenectomizált betegek 73%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 50%-ánál lehetett több mint 25%-kal csökkenteni az adagot vagy abbahagyni az egyidejű ITP elleni gyógyszeres kezeléseket a vizsgálat végére (lásd 4.5 pont).

Vérzéses események

A teljes ITP klinikai program során fordított összefüggés volt megfigyelhető a vérzéses események és a vérlemezkeszám között. Minden klinikailag jelentős (≥ 3 . fokú) vérzéses esemény $30 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Minden 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény $50 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám mellett következett be. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a vérzéses események összes incidenciájában a romiplosztimmal, ill. a placebóval kezelt betegek között.

A két placebokontrollos vizsgálatban 9 betegnél jelentkezett súlyosnak tekintett vérzéses esemény (5 [6,0%] romiplosztimmal kezelt, és 4 [9,8%] placebóval kezelt betegnél; esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,59; 95%-os CI = 0,15, 2,31). 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény a romiplosztimmal kezelt betegek 15%-ánál és a placebót kapó betegek 34%-ánál jelentkezett (esélyhányados [romiplosztim/placebo] = 0,35; 95%-os CI = 0,14, 0,85).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség az 1 évnél fiatalabb gyermekek esetén eltekint az adatok benyújtási kötelezettségétől.

A romiplosztim biztonságosságát és hatásosságát két placebokontrollos kettős vak vizsgálatban értékelték. Az S5 vizsgálat (20080279) egy III. fázisú vizsgálat volt 24 héten át tartó romiplosztim-kezeléssel, az S6 vizsgálat (20060195) egy I./II. fázisú vizsgálat volt 12 héten át tartó romiplosztim-kezeléssel (legfeljebb 16 héten át tartó az alkalmas, megfelelően reagálók esetében akik belépnek egy négyhetes farmakokinetikai értékelő periódusba).

Mindkét vizsgálatba beválasztásra kerültek ITP-ben szenvedő thrombocytopeniás (meghatározása szerint mindkét vizsgálatban két, $30 \times 10^9/l$ vagy alacsonyabb vérlemezkeszám átlaga, és egyik szám lehet magasabb, mint $35 \times 10^9/l$) gyermekgyógyászati betegek (≥ 1 éves - <18 éves), a splenectomia státusztól függetlenül.

Az S5 vizsgálatba 62 beteget randomizáltak 2:1 arányban romiplosztim-kezelésre ($n = 42$) vagy placebóra ($n = 20$), és rétegeztek a 3 életkor szerinti kohorsz egyikébe. A romiplosztim kezdő adagja $1 \mu g/ttkg$ volt, és az adagokat a vérlemezkeszám szinttartásának ($50 - 200 \times 10^9/l$) megfelelően módosították. A leggyakrabban használt adag $3-10 \mu g/ttkg$ volt hetente, és a maximálisan adható vizsgálati adag $10 \mu g/ttkg$ volt. A betegek hetente egyszer subcután injekciót kaptak 24 héten át. A 62 betegből 48 betegnek volt 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-je (32 beteg kapott romiplosztimot, és 16 beteg kapott placebót).

Az elsődleges végpont a tartós válasz bekövetkezése volt, ami a definíció szerint az, ha a hetente ellenőrzött vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ a 18-25. kezelési hetek alatt 6 vagy több alkalommal. Összességében a romiplosztim-karon lévő betegek szignifikánsan nagyobb része érte el az elsődleges végpontot a placebokaron lévő betegekhez képest ($p = 0,0018$). Összesen 22 betegnek (52%) volt tartós vérlemezke-válasza a romiplosztim-karon, szemben a placebókar 2 betegével (10%): $\geq 1 - < 6$ évesek 38%, illetve 25%; $\geq 6 - < 12$ évesek 56%, illetve 11%; $\geq 12 - < 18$ évesek 56%, illetve 0%.

A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában szintén szignifikánsan magasabb volt a tartós válasz előfordulása a romiplosztim-karon a placebókarhoz viszonyítva ($p = 0,0022$). Összesen 17 betegnek (53,1%) volt tartós vérlemezke-válasza a

romiplosztim-karon, szemben a placebók 1 betegével (6,3%): $\geq 1 - < 6$ évesek 28,6%, illetve 25%; $\geq 6 - < 12$ évesek 63,6%, illetve 0%; $\geq 12 - < 18$ évesek 57,1%, illetve 0%.

A definíció szerint összetett vérzéses epizód a klinikailag szignifikáns vérzéses események vagy egy mentő kezelés használata egy klinikailag szignifikáns vérzéses esemény megelőzésére a 2-25. kezelési hetek alatt. A definíció szerint klinikailag szignifikáns vérzéses esemény a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumainak (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) 3-as verziója szerint 2. fokú vagy annál súlyosabb vérzéses esemény. Az összetett vérzéses epizódok átlagos (SD) száma 1,9 (4,2) volt a romiplosztim-karon és 4,0 (6,9) volt a placebókaron, a vérzéses események számának mediánja (Q1, Q3) 0,0 (0, 2) a romiplosztim-karon és 0,5 (0, 4,5) a placebókaron. A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában az összetett vérzéses epizódok átlagos (SD) száma 2,1 (4,7) volt a romiplosztim-karon, és 4,2 (7,5) volt a placebókaron, a vérzéses események számának mediánja (Q1, Q3) 0,0 (0, 2) volt a romiplosztim-karon, és 0,0 (0, 4) volt a placebókaron. Tekintettel arra, hogy a mentő kezelés szükségessége előfordulási gyakoriságának statisztikai vizsgálata nem mutatott szignifikanciát, nem végeztek statisztikai vizsgálatot az összetett vérzéses epizódok végpontjainak számára vonatkozóan.

Az S6 vizsgálatban 22 beteget randomizáltak 3:1 arányban romiplosztim-kezelésre ($n = 17$) vagy placebóra ($n = 5$). Az adagokat $2 \mu\text{g/ttkg}$ -os lépésekben emelték kéthetente, és a vérlemezkeszám célértéke $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ volt. A romiplosztimmal történő kezelés a vérlemezke-válasz statisztikailag szignifikánsan magasabb előfordulását eredményezte, mint a placebo esetén ($p = 0,0008$). A 22 betegből 17 betegnek volt 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-je (14 beteg kapott romiplosztimot, 3 beteg kapott placebót). A romiplosztimmal történő kezelés a vérlemezke-válasz statisztikailag szignifikánsan magasabb előfordulását eredményezte, mint a placebo esetén ($p = 0,0147$).

Azok a gyermekgyógyászati betegek kerülhettek beválasztásra az S7 (20090340) vizsgálatba, egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, amiben a romiplosztim hosszútávú adagolásának biztonságosságát és hatásosságát értékelték thrombocytopeniás ITP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, akik egy korábbi romiplosztim vizsgálatot (ideértve az S5 vizsgálatot) befejeztek.

Összesen 66 beteg került beválasztásra ebbe a vizsgálatba, beleértve azt az 54 beteget (82%) is, akik az S5 vizsgálatot befejezték. Közülük 65 beteg (98,5%) kapott legalább egy adag romiplosztimot. A kezelés időtartamának mediánja (Q1, Q3) 135,0 hét (95,0 hét, 184,0 hét) volt. Az átlagos heti adag mediánja (Q1, Q3) $4,82 \mu\text{g/ttkg}$ ($1,88 \mu\text{g/ttkg}$, $8,79 \mu\text{g/ttkg}$) volt. A betegek által a kezelés során leggyakrabban kapott adagok mediánja (Q1, Q3) $5,0 \mu\text{g/ttkg}$ ($1,0 \mu\text{g/ttkg}$, $10,0 \mu\text{g/ttkg}$) volt. A vizsgálatba beválasztott 66 beteg közül 63 betegnek volt 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-je. Mind a 63 beteg legalább 1 adag romiplosztimot kapott. A kezelés hosszának mediánja (Q1, Q3) 138,0 hét (91,1 hét, 186,0 hét) volt. Az átlagos heti adag mediánja (Q1, Q3) $4,82 \mu\text{g/ttkg}$ ($1,88 \mu\text{g/ttkg}$, $8,79 \mu\text{g/ttkg}$) volt. A betegek által a kezelés során leggyakrabban kapott adagok mediánja (Q1, Q3) $5,0 \mu\text{g/ttkg}$ ($1,0 \mu\text{g/ttkg}$, $10,0 \mu\text{g/ttkg}$) volt.

Az egész vizsgálat során a vérlemezke-válasz (1 vagy több vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ a mentő kezelés hiányában) teljes előfordulása 93,8% ($n = 61$) volt, és hasonló volt a korcsoportokban. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-válással járó hónapok számának mediánja (Q1, Q3) 30,0 hónap (13,0 hónap, 43,0 hónap) volt, és a vizsgálatban való részvétel időtartamának mediánja (Q1, Q3) 34,0 hónap (24,0 hónap, 46,0 hónap) volt. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-válással járó hónapok százalékának mediánja (Q1, Q3) 93,33% (67,57%, 100,00%) volt, és hasonló volt a korcsoportokban.

A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában a vérlemezke-válasz teljes előfordulása 93,7% ($n = 59$) volt, és hasonló volt a korcsoportokban. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-választ mutató hónapok számának mediánja (Q1, Q3) 30,0 hónap (13,0 hónap, 43,0 hónap) volt, és a vizsgálatban való részvétel időtartamának mediánja (Q1, Q3) 35,0 hónap (23,0 hónap, 47,0 hónap) volt. Az összes betegre vonatkozóan a vérlemezke-válással járó

hónapok százalékanak mediánja (Q1, Q3) 93,33% (67,57%, 100,00%) volt, és hasonló volt a korcsoportokban.

Összesen 31 beteg (47,7%) alkalmazott a vizsgálat alatt egyidejű ITP elleni kezelést beleértve azt a 23 beteget (35,4%) is, akik mentő kezelést alkalmaztak, és azt az 5 beteget (7,7%), akik egyidejű ITP elleni gyógyszert alkalmaztak a vizsgálat kezdetekor. Az egyidejű ITP elleni gyógyszer használatának előfordulása a betegnél csökkenő tendenciát mutatott a vizsgálat előrehaladtával: 30,8%-ról (1-12. hét) 20,0% alá (13-240. hét), majd 0%-ra csökkent a 240. héttől a vizsgálat végéig.

A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában 29 beteg (46,0%) alkalmazott a vizsgálat alatt egyidejű ITP elleni kezelést, beleértve azt a 21 beteget (33,3%) is, akik mentő kezelést alkalmaztak, és azt az 5 beteget (7,9%) is, akik egyidejű ITP elleni gyógyszert alkalmaztak a vizsgálat kezdetekor. Az egyidejű ITP elleni gyógyszer használatának előfordulása a betegnél csökkenő tendenciát mutatott a vizsgálat előrehaladtával: 31,7%-ról (1-12. hét) 20,0% alá (13-240. hét), majd 0%-ra csökkent a 240. héttől a vizsgálat végéig.

A mentő kezelés alkalmazásának előfordulása a betegnél csökkenő tendenciát mutatott a vizsgálat előrehaladtával: 24,6%-ról (1-12. hét) 13,0% alá (13-216. hét), majd 0%-ra csökkent a 216. héttől a vizsgálat végéig. Hasonló csökkenés volt megfigyelhető a mentő kezelés alkalmazásának előfordulásában a 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló ITP-ben szenvedő betegek alcsoportjában: 25,4%-ról (1-12. hét) 13,1%-ra vagy az alá (13-216. hét), majd 0%-ra csökkent a 216. hét után a vizsgálat végéig.

Az S8 vizsgálat (20101221) egy III. fázisú, hosszú távú, egykarú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet 203 gyermekgyógyászati beteg bevonásával végeztek, akiknél legalább 6 hónapja diagnosztizáltak ITP-t, és akik legalább 1 korábbi ITP kezelésben részesültek (kivéve romiplosztim) vagy nem voltak alkalmasak más ITP kezelésre. A romiplosztim alkalmazása subcutan (sc.) injekció formájában, 1 µg/ttkg kezdő dózissal történt hetente egyszer, melyet hetente egyszer emeltek legfeljebb 10 µg/ttkg dózisig, a vérlemezkeszám $50 \times 10^9/l$ és $200 \times 10^9/l$ között tartása érdekében. A betegek medián életkora 10 év (tartomány: 1-17 év), a kezelés medián időtartama pedig 155,9 hét (tartomány: 8,0-163,0) volt.

A vérlemezke-válasz (vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$) idejének átlag (SD) és medián százalékos értéke a romiplosztim alkalmazásának megkezdése utáni első 6 hónapban, mentő kezelés nélkül az elmúlt 4 hétben 50,57% (37,01) és 50,0%. Összesen hatvan (29,6%) beteg kapott mentő kezelést. A mentő kezelés (például kortikoszteroidok, vérlemezke-transzfúzió, IVIG, azatioprin, anti-D immunglobulin és danazol) engedélyezett volt.

Az S8 vizsgálat ezenkívül értékelte a csontvelőben a retikulin és a kollagén képződését, valamint az ott található rendellenességeket ITP-ben szenvedő és romiplosztim-kezelésben részesülő gyermekek esetében. A retikulin és a kollagén értékelését a módosított Bauermeister osztályozási skála segítségével végezték, míg a csontvelő rendellenességeinek kimutatásához citogenetikai vizsgálatot és fluoreszcens *in situ* hibridizálást (FISH) használtak. A vizsgálatba való bevonás idején végzett kohorsz-besorolás alapján a betegeknek értékelték a csontvelőben lévő retikulint és kollagént az első évben (kohorsz 1) és a második évben (kohorsz 2), összehasonlítva a vizsgálat kezdetén mért kiindulási csontvelő-állapottal. A kohorsz 2-ben részt vevő összesen 79 beteg közül, a kohorsz 1-ben 30-ból 27 betegnél (90%), és a kohorsz 2-ben 49-ből 36 betegnél (73,5%) volt értékelhető, vizsgálaton belüli csontvelőbiopszia. Emelkedett retikulinrost-képződést jelentettek a kohorsz 1-ben lévő betegek 18,5%-ánál (5/27), és a kohorsz 2-ben lévő betegek 47,2%-ánál (17/36). Egyik kohorszban sem alakult ki a betegeknek kollagén fibrózis vagy csontvelő-rendellenesség, ami nem volt összefüggésben a diagnosztizált ITP-vel.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A romiplosztim farmakokinetikája célmediált mechanizmust foglal magában, amelyet feltehetőleg a vérlemezkéken és a trombopoieticus sejtvonalhoz tartozó egyéb sejteken (pl. megakaryocytákon) található TPO-receptorok közvetítenek.

Felszívódás

3-15 µg/ttkg romiplosztim subcutan alkalmazását követően a maximális romiplosztim-szérumszint az ITP-ben szenvedő betegeknél 7-50 óra (medián 14 óra) elteltével alakult ki. A szérumszintek eltérőek voltak az egyes betegeknél, és nem mutattak összefüggést a beadott dózissal. A romiplosztim szérumszintje fordított arányosságot mutat a vérlemezkeszámmal.

Eloszlás

A romiplosztim eloszlási térfogata a romiplosztim intravénás alkalmazását követően nem lineárisan csökkent a 0,3 µg/ttkg intravénás adag után mért 122 ml/ttkg-ról 78,8 ml/ttkg-ra az 1,0 µg/ttkg adag esetében, és 48,2 ml/ttkg-ra a 10 µg/ttkg adag esetében egészséges vizsgálati alanyoknál. Ez a nem lineáris eloszlástérfogat-csökkenés összhangban van a romiplosztim (megakaryocita és vérlemezke által) cél mediálta kötődésével, amely a nagyobb alkalmazott adagoknál telített lehet.

Elimináció

A romiplosztim eliminációs felezési ideje ITP-ben szenvedő betegek esetén 1-34 nap között változott (medián 3,5 nap).

A romiplosztim szérumból való eliminációja részben függ a vérlemezkéken található TPO-receptoroktól. Ennek eredményeként adott adag esetén a magas vérlemezkeszámmal rendelkező betegeknél ehhez alacsony szérumszint kapcsolódik és fordítva. Egy másik ITP klinikai vizsgálatban nem volt megfigyelhető felhalmozódás a szérumszintekben 6, hetente egyszer beadott romiplosztim adag (3 µg/ttkg) alkalmazása után.

Különleges betegcsoportok

A romiplosztim farmakokinetikai tulajdonságait vese- és májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Úgy tűnik, hogy a romiplosztim farmakokinetikáját az életkor, a testtömeg és a beteg neme nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A romiplosztim többszörös dózist alkalmazó toxikológiai vizsgálatokat végeztek patkányokkal 4 hétig és majmokkal legfeljebb 6 hónapig. Általánosságban, a vizsgálatok során megfigyelt hatások a romiplosztim thrombopoetikus hatásával voltak összefüggésben, és a vizsgálat időtartamától függetlenül hasonlóak voltak. Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók szintén a romiplosztim beadásával voltak kapcsolatban. Myelofibrosis volt megfigyelhető a patkányok csontvelőjében minden vizsgált dózisszinten. Ezekben a vizsgálatokban a myelofibrosis azonban már nem volt megfigyelhető az állatokban a kezelést követő 4 hetes felépülési időtartam után, ami jelzi az állapot reverzibilis voltát.

Az 1 hónapos, patkányokon és majmokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a vörösvértestszám, a haematokrit és a hemoglobinszint enyhe csökkenését észlelték. Szintén észlelték a leukocita-termelésre kifejtett serkentő hatást, mivel a perifériás neutrophil-, lymphocita-, monocita- és eosinophil-szám egyaránt enyhén emelkedett. A hosszabb időtartamú, krónikus, majmokon végzett vizsgálatban nem észlelték az erythroid és a leukocita-vonalakra kifejtett hatást, amikor a romiplosztimot 6 hónapig adagolták, és a romiplosztim adagját heti háromszoriról heti egyszerire csökkentették. Ezen kívül, a III. fázisú pivotális vizsgálatokban a romiplosztim a placeboval kezelt betegekhez képest nem gyakorolt hatást a vörösvértest- és a fehérvérsejt-vonalakra.

A neutralizáló antitestek képződése miatt a romiplosztim farmakodinámiai hatásai hosszú idejű alkalmazás esetén patkányoknál gyakran csökkent mértékűek voltak. A toxikokinetikai vizsgálatok nem mutattak kölcsönhatást az antitestek és a mért koncentrációk között. Bár az állatkísérletek során magas dózisokat vizsgáltak, azonban a biztonságossági határok megbízható becslése nem lehetséges,

mivel a laboratóriumi állatok és az emberek érzékenysége eltér a romiplosztim farmakodinámiás hatása és a semlegesítő antitestek hatása tekintetében.

Karcinogenitás

A romiplosztim karcinogén potenciálját nem vizsgálták. Ezért a romiplosztim lehetséges karcinogenitásának kockázata emberekben nem ismert.

Reproduktív toxicitás

Minden fejlődésre vonatkozó vizsgálatban képződtek semlegesítő antitestek, amelyek gátolhatták a romiplosztim hatásait. Egerekkel és patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban az anyai testtömeg csökkenése csak egereknél volt kimutatható. Egereknél bizonyítható volt a beágyazódást követő veszteség növekedése. Egy patkányokkal végzett prenatális és postnatalis fejlődési vizsgálat során a vemhesség időtartamának hosszabbodását és a kölykök perinatalis mortalitási incidenciájának enyhe növekedését észlelték. Ismert, hogy a romiplosztim patkányokban átjut a placentán, átkerülhet az anyából a fejlődő magzatba, és stimulálhatja a magzati vérlemezke-termelést. A romiplosztimnak nem volt megfigyelhető hatása a patkányok termékenységre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
szacharóz
L-hisztidin
sósav (a pH beállításához)
poliszorbát 20

Oldószer:
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Feloldás után: Felhasználásra kész formában kémiai és fizikailag 24 órán keresztül bizonyítottan stabil marad 25 °C-on, valamint 24 órán keresztül 2 °C – 8 °C-on, fénytől védve és az eredeti injekciós üvegben tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő fénytől védett körülmények között 25 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az eredeti dobozban tartva 30 napra kivehető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (maximum 25 °C-on) tárolható.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por:

5 ml-es (I. típusú üvegből készült, átlátszó) egyszer használatos injekciós üveg dugóval (klorobutil gumi), zárral (alumínium) és lepattintható műanyag (polipropilén) kupakkal lezárva.

Oldószer:

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz: 0,72 ml, a feloldáshoz szükséges injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő (I. típusú üvegből készült, átlátszó, bromobutil gumi dugattyúval).

Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz: 1,2 ml, a feloldáshoz szükséges injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő (I. típusú üvegből készült, átlátszó, bromobutil gumi dugattyúval).

Csomagolás:

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz:

- 1 db-os csomagolás vagy 4 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Egy csomagolás tartalma:
- 1 db 250 µg romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.
- 1 db 0,72 ml, a feloldáshoz szükséges injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő.
- 1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.
- 1 db steril injekciós üveg-adapter.
- 1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.
- 1 db steril biztonsági tű.
- 4 db alkoholos törlőkendő.

Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz:

- 1 db-os csomagolás vagy 4 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Egy csomagolás tartalma:
- 1 db 500 µg romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.
- 1 db 1,2 ml, a feloldáshoz szükséges injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő.
- 1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.
- 1 db steril injekciós üveg-adapter.
- 1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.
- 1 db steril biztonsági tű.
- 4 db alkoholos törlőkendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Nplate steril, de nem tartósított gyógyszer és egyszeri felhasználásra készült. Az Nplate-et a helyes aseptikus gyakorlatnak megfelelően kell feloldani.

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

Az Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 0,72 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,5 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

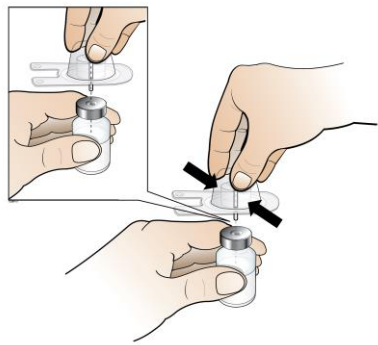
Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz

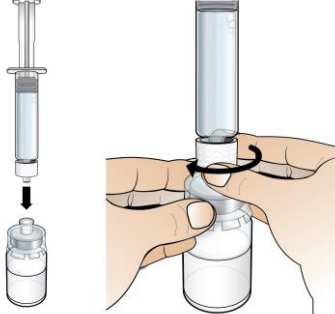
Az Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítményt 1,2 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 1 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

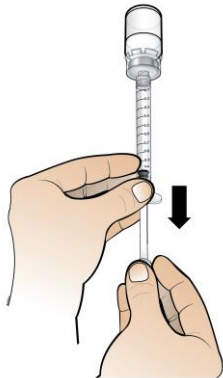
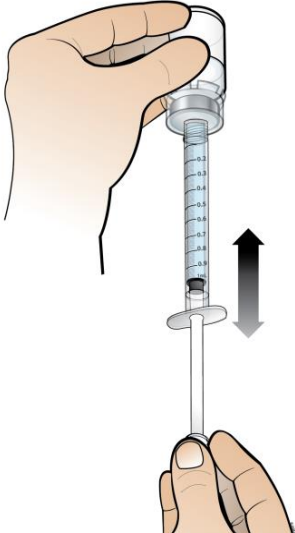
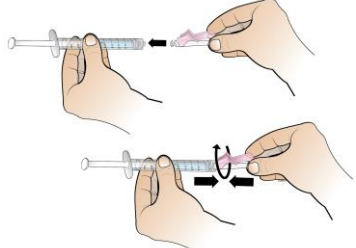
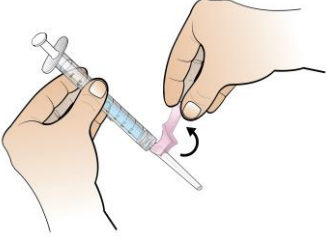
Injekciós üveg tartalma:

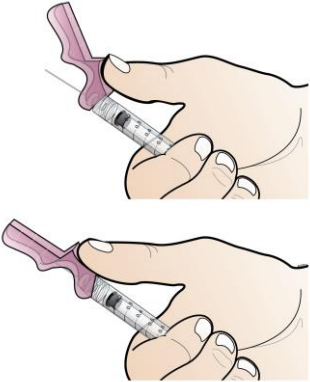
Nplate egyszer használatos injekciós üveg	Injekciós üveg teljes romiplosztim tartalma		Steril injekcióhoz való víz térfogata		Beadható készítmény és térfogat	Végző koncentráció
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml-ben	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml-ben	500 µg/ml

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő fénytől védett körülmények között 25 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) a 24 órát.

1.	Távolítsa el a műanyag kupakot az Nplate port tartalmazó injekciós üvegről, és tisztítsa meg a gumidugót a csomagolásban található alkoholos kendővel.	
2.	Az injekciós üveg-adapter csomagolásának hátlapját levéve, az adaptert a csomagolásában tartva, csatlakoztassa az injekciós üveg-adaptert az Nplate injekciós üvegre. Az injekciós üveget sík felületen tartva, az injekciós üveg-adaptert nyomja az injekciós üveg közepébe, úgy, hogy az szorosan illeszkedjen a helyére. Figyelem: A készítmény szennyeződésének megelőzése érdekében ne érjen hozzá se az injekciós üveg-adapter tűskéjéhez, se a Luer-zárhoz.	
3.	Vegye le, és dobja el az injekciós üveg-adapter csomagolását.	
4.	Csatlakoztassa a dugattyúrudat az injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendőhöz: a dugattyúrudat az óramutató járásának megfelelően forgatva csavarja rá a fecskendő dugattyújára, amíg egy kis ellenállást nem érez.	

5. Tartsa egyik kezében az injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendőt, míg a másik kezével hajlítsa lefelé a fehér műanyag védőkupak végét. Ez feltöri a fehér műanyag védőkupak zárját. A zárólap feltörését követően húzza le a műanyag védőkupakot, hogy eltávolítsa a szürke gumisapkát a fecskendőn lévő átlátszó műanyag hegyről.	
6. Az injekciós üveget sík felületen tartva csatlakoztassa a steril injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendőt az injekciós üveg-adapterhez: egyik kezével fogja meg az injekciós üveg-adapter külső peremét, a másik kezével pedig az óramutató járásának megfelelő csavaró mozdulattal nyomja a fecskendő kónuszát lefelé az adapterbe, amíg enyhe ellenállást nem érez.	
7. <u>Rendkívül lassan és óvatosan fecskendezze az összes vizet</u> a port tartalmazó injekciós üvegbe. A víznek lassan kell ráfolynia a por felszínére. ÓVATOSAN forgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik, és az injekciós üvegben a folyadék átlátszó és színtelen lesz. <u>Nem szabad az injekciós üveget felrázni.</u> Figyelem: Mikrobiológiai szempontból a feloldott készítményt a feloldást követően azonnal fel kell használni. Ha a feloldott készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a fecskendőt a mikrobiológiai tisztaság megőrzése érdekében nem szabad levenni az injekciós üveg-adapterről.	 Figyelem: A por teljes feloldódása akár 2 percig is eltarthat.
Mielőtt folytatná: Nézze meg, hogy az elkészített oldat nem tartalmaz-e részecskéket és/vagy nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és nem szabad beadni, ha részecskéket tartalmaz és/vagy elszíneződött. A fecskendő eltávolítása előtt győződjön meg arról, hogy a por teljes mértékben feloldódott.	
8. Vegye le az üres előretöltött fecskendőt az injekciós üveg-adapterről.	
9. Vegye ki az 1 ml-es, beadásra szolgáló fecskendőt a csomagolásból. Csatlakoztassa az 1 ml-es fecskendőt az <u>elkészített oldatot</u> tartalmazó injekciós üveg adapteréhez: csavaró mozdulattal nyomja a fecskendő kónuszát az injekciós üveg adapterébe, amíg enyhe ellenállást nem érez.	

10. Fordítsa fel az injekciós üveget a rácsatlakoztatott fecskendővel együtt, hogy az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üveg a fecskendő fölött legyen. Szívja fel a gyógyszeres oldat teljes mennyiségét a beadásra szolgáló fecskendővel. Gondoskodjon róla, hogy a dugattyúrúd a fecskendőben maradjon.	
11. Az oldat felesleges mennyiségének az injekciós üvegbe történő visszafecskendezésével gondoskodjon arról, hogy a beteg adagjának megfelelő mennyiségű oldat legyen a beadásra szolgáló fecskendőben. Figyelem: Annak érdekében, hogy pontosan a megfelelő mennyiségű oldat legyen a fecskendőben, távolítsa el minden légbuborékot a fecskendőből.	
12. Csavarja le a beadásra szolgáló fecskendőt az injekciós üveg-adapterről. Illessze a biztonsági tűt a beadásra szolgáló fecskendőre: a biztonsági tűt az óramutató járásának megfelelően forgatva rögzítse a tűt a fecskendő Luer-záras kónuszán.	
13. Készítse elő a beadás helyét egy új alkoholos kendővel. A fecskendő irányába, a tűtől távolodva húzza hátra a rózsaszínű biztonsági tűvédőt. A fecskendőt az egyik kezében tartva, a védőhüvelyt a másik kezével óvatosan, egyenesen lehúzza vegye le az átlátszó védőhüvelyt az előkészített tőről.	
14. A helyi előírásoknak és a helyes aszeptikus gyakorlatnak megfelelően adja be a szubkután injekciót.	

15. Az injekció beadása után aktiválja a rózsaszínű biztonsági tűvédőt: tolja azt előre a fecskendőt tartó kezének hüvelykujjával, amíg az hallható és/vagy érezhető kattanással nem rögzül a helyén.	
16. Azonnal dobja ki a fecskendőt és a tűt az éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartályba.	

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Amerikai Egyesült Államok

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSURs)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a nemzeti törzskönyvező hatósággal az alább felsorolt oktató eszközök tartalmát, és végre kell hajtania az oktató programot.

Dózis-kalkulátor

- Azok az orvosok, akik részt vesznek a romiplosztim felírásában, kapnak egy dózis-kalkulátort, amely egyszerűbbé teszi a helyes adag kiszámítását, és útmutatást nyújt a helyes feloldási, hígítási (amennyiben szükséges) és beadási eljáráshoz.

Oktatóanyag Otthoni Beadáshoz (OOB) csomag

- Azok az orvosok, akik érdeklődést tanúsítanak bizonyos betegek esetében az önálló beadás elindítása iránt, ezen betegek részére kapnak egy OOB csomagot. Az OOB csomag anyagokat tartalmaz az egészségügyi szakemberek számára arra vonatkozóan, hogy hogyan kell a romiplosztim otthoni alkalmazására képes betegeket kiválasztani és oktatni; valamint a betegek számára, hogy segítséget nyújtson a megfelelő dózisú romiplosztim elkészítésében és önálló beadásában.
- Mivel az Nplate önadagolása gyermekgyógyászati betegeknél nem engedélyezett, az OOB csomag felnőtt betegek számára készült, és nem gyermekgyógyászati betegeknél.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

125 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,25 ml beadható térfogata 125 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.

1 db injekciós üveg.

4 db injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 125 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Nplate 125 µg por injekcióhoz
romiplosztim
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

125 µg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Amgen Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

250 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.

1 db injekciós üveg.

4 db injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 250 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Nplate 250 µg por injekcióhoz
romiplosztim
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 µg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Amgen Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1 ml beadható térfogata 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.

1 db injekciós üveg.

4 db injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 500 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Nplate 500 µg por injekcióhoz
romiplosztim
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 µg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Amgen Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FEOLDÁSHOZ SZOLGÁLÓ KÉSZLETET TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

250 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.
Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Egy gyűjtőcsomagolás része, külön-külön nem forgalmazható.

Egy csomagolás tartalma:

- 1 db injekciós üveg, benne por oldatos injekcióhoz.
- 1 db 0,72 ml oldószer tartalmazó előretöltött fecskendő.
- 1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.
- 1 db steril injekciós üveg-adapter.
- 1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.
- 1 db steril biztonsági tű.
- 4 db alkoholos törlőkendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/006 – 1 db-os csomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 250 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FEOLDÁSHOZ SZOLGÁLÓ KÉSZLETET TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA BLUE BOX-SZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

250 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható térfogata 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításhoz) és poliszorbát 20.
Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db-os csomagolás, melynek tartalma:

Gyűjtőcsomagolás: 4 dobozt tartalmaz.

Egy csomagolás tartalma:

1 db injekciós üveg, benne por oldatos injekcióhoz.

1 db 0,72 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő.

1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.

1 db steril injekciós üveg-adapter.

1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.

1 db steril biztonsági tű.

4 db alkoholos törlőkendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/005 – 1 db-os csomagolás

EU/1/08/497/006 – 4 db-os csomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 250 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓHOZ VALÓ VÍZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer az Nplate-hez
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,72 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

250 µg-os készlethez

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FEOLDÁSHOZ SZOLGÁLÓ KÉSZLETET TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1 ml beadható térfogata 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításhoz) és poliszorbát 20.
Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Egy gyűjtőcsomagolás része, külön-külön nem forgalmazható.

Egy csomagolás tartalma:

- 1 db injekciós üveg, benne por oldatos injekcióhoz.
- 1 db 1,2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő.
- 1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.
- 1 db steril injekciós üveg-adapter.
- 1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.
- 1 db steril biztonsági tű.
- 4 db alkoholos törülőkendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/008 – 1 db-os csomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 500 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FEOLDÁSHOZ SZOLGÁLÓ KÉSZLETET TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA BLUE BOX-SZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz
romiplosztim

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm romiplosztim injekciós üvegenként. Feloldás után az oldat 1 ml beadható térfogata 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: Mannit (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításhoz) és poliszorbát 20.
Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db-os csomagolás, melynek tartalma:

Gyűjtőcsomagolás: 4 dobozt tartalmaz.

Egy csomagolás tartalma:

1 db injekciós üveg, benne por oldatos injekcióhoz.

1 db 1,2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő.

1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.

1 db steril injekciós üveg-adapter.

1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.

1 db steril biztonsági tű.

4 db alkoholos törülőkendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után: 25 °C-on vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), az eredeti injekciós üvegben és fénytől védve tárolva 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/497/007 – 1 db-os csomagolás

EU/1/08/497/008 – 4 db-os csomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nplate 500 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓHOZ VALÓ VÍZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer az Nplate-hez
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

500 µg-os készlethez

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz

Romiplosztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Nplate és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Nplate alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Nplate-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Nplate-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Nplate és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Nplate hatóanyaga a romiplosztim, egy fehérje, amely az alacsony vérlemezkeszám kezelésére szolgál primer immun thrombocitopéniában (röviden ITP) szenvedő betegek esetében. Az ITP egy olyan betegség, amelyben a szervezet immunrendszere elpusztítja a saját vérlemezkéit. A vérlemezkek olyan sejtek a vérben, amelyek elősegítik a sebek elzárását, és véralvadékot képeznek. A nagyon alacsony vérlemezkeszám véraláfutásokat és súlyos vérzést okozhat.

Az Nplate olyan, ITP-ben szenvedő felnőtt betegek esetében alkalmazható, akiknek lépét már eltávolították, vagy még nem, és akiket korábban már kezeltek kortikoszteroidokkal vagy immunglobulinokkal, de ezek a kezelések nem voltak hatásosak. Az Nplate alkalmazható olyan, krónikus ITP-ben szenvedő 1 éves vagy idősebb betegeknél is, akiknek lépét már eltávolították, vagy még nem, és akiket korábban már kezeltek kortikoszteroidokkal vagy immunglobulinokkal, de ezek a kezelések nem voltak hatásosak.

Az Nplate serkenti a csontvelőt (a csont vérsejteket termelő részét), ezáltal fokozza a vérlemezkek termelődését. Ez hozzájárulhat az ITP-vel járó véraláfutások és vérzések megelőzéséhez.

2. Tudnivalók az Nplate alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Nplate-et:

- ha allergiás a romiplosztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás egyéb olyan gyógyszerekre, amelyek az *Escherichia coli* (*E. coli*) nevű mikroorganizmust felhasználó DNS-technológiával készülnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) valószínűleg kiújul. Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, rendszeresen ellenőrizni kell az Ön vérlemezkeszámát, és kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a szükséges óvintézkedésekről.
- Ha Önnél fennáll a vérrögzépződés veszélye, vagy ha a családjában gyakori a vérrögök kialakulása. A vérrögzépződés kockázatát szintén növelheti:
 - ha Önnek májproblémái vannak;
 - ha Ön időskorú (65 éves vagy idősebb);
 - ha ágyhoz kötött;
 - ha rosszindulatú daganatos betegségben szenved;
 - ha fogamzásgátló tablettát szed, vagy hormonpótló kezelésben részesül;
 - ha a közelmúltban műtéten esett át vagy sérülést szenvedett;
 - ha Ön elhízott (túlsúlyos);
 - ha Ön dohányzik.

Az Nplate alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Önnek nagyon magas a vérlemezkeszáma ez fokozhatja a vérrögzépződés kockázatát. Kezelőorvosa úgy állítja be az Ön Nplate adagját, hogy biztosítsa, hogy az Ön vérlemezkeszáma ne emelkedjen meg túlságosan.

Csontvelő elváltozások (retikulin felszaporodás és esetleges csontvelő fibrózis)

Az Nplate hosszantartó alkalmazása csontvelő elváltozásokat idézhet elő Önnél. Ezek az elváltozások kóros vérszettek képződéséhez vagy kevesebb számú vérszert termeléséhez vezethetnek. E csontvelő elváltozások enyhe formája az úgynevezett „retikulin felszaporodás”, melyet észleltek Nplate-tel végzett klinikai vizsgálatokban. Nem ismert, hogy kialakulhat-e a csontvelő elváltozás súlyosabb formája, amit „fibrózis”-nak neveznek. A csontvelő elváltozás jelei kóros vérvizsgálati eredményekben mutatkozhatnak meg. Kezelőorvosa dönti el, hogy a kóros vérvizsgálati eredmények miatt Önnél szükséges-e a csontvelő vizsgálata, vagy hogy le kell-e állítani az Nplate-kezelést.

Vérképzőrendszeri daganatos megbetegedés rosszabbodása

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csontvelőbiopsziát végez Önnél, ha ezt szükségesnek tartja annak érdekében, hogy meggyőződjön arról, hogy Ön ITP-ben és nem egy másik betegségben, például mielodispláziás szindrómában (MDS) szenved. Ha MDS-ben szenved és romiplosztimot kap, blaszt szert száma emelkedhet, vagy az MDS súlyosbodhat, és akut mieloid leukémia alakulhat ki, ami a vérképzőrendszer daganatos megbetegedésének egy fajtája.

A romiplosztimra adott terápiás válasz megszűnése

Amennyiben a romiplosztim-kezelésre adott terápiás válasz megszűnését észlelik Önnél, vagy ha a vérlemezke-válasz nem tartható fenn, kezelőorvosa megvizsgálja ennek lehetséges okait, beleértve azt is, hogy Önnél fellépett-e a csontvelő rostok (retikulin) felszaporodása ill. kifejlődtek-e a romiplosztim hatását semlegesítő ellenanyagok.

Gyermekek és serdülők

Az Nplate alkalmazása nem javasolt 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Nplate

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha Ön a véralvadást gátló gyógyszereket szed (úgynevezett antikoaguláns vagy vérlemezke-gátló kezelés), fokozott a vérzés előfordulásának kockázata. Kezelőorvosa erről tájékoztatni fogja.

Ha kortikoszteroidokat, danazolt, és/vagy azatioprint szed, melyeket az ITP kezelésére kaphat, lehet, hogy ezek adagját csökkenteni kell, vagy szedésüket abba kell hagyni az Nplate egyidejű alkalmazása esetén.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Nplate alkalmazása nem javasolt abban az esetben, ha Ön terhes, kivéve, ha a kezelőorvos erre utasítást ad.

Nem ismeretes, hogy a romiplosztim megjelenik-e az emberi anyatejben. Az Nplate alkalmazása nem javasolt abban az esetben, ha Ön szoptat. A szoptatás abbahagyására, ill. a romiplosztim-kezelés abbahagyására vonatkozó döntés meghozatalakor figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a gyermekére, ill. a romiplosztim-kezelés előnyeit Önre nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne, mivel bizonyos mellékhatások (pl.: időszakos szédülési rohamok) gépjárművezetési és gépkezelési képességeit hátrányosan befolyásolhatják.

3. Hogyan kell alkalmazni az Nplate-et?

Felnőttek, (1 – 17 éves) gyermekek és serdülők

Az Nplate-et kezelőorvosa közvetlen felügyelete mellett fogja kapni, aki szorosan ellenőrizni fogja az Önnek beadott Nplate mennyiségét.

Az Nplate-et hetente egyszer, bőr alatti (szubkután) injekció formájában kell beadni.

A kezdő adag testtömeg-kilogrammonként 1 mikrogramm Nplate hetente egyszer. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy mennyi gyógyszert kell alkalmaznia. Az Nplate-et a vérlemezkeszám fenntartása érdekében hetente egyszer kell beadni. Kezelőorvosa rendszeresen vérmintát fog venni Öntől annak érdekében, hogy ellenőrizze, a vérlemezkek hogyan reagálnak a kezelésre, és szükség szerint módosítja az Ön adagját.

Miután a vérlemezkeszámot beállította, kezelőorvosa továbbra is rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét. Az adag további módosítására is szükség lehet a beállított vérlemezkeszám hosszú távú fenntartása érdekében.

(1 – 17 éves) gyermekek és serdülők: adagjának vérlemezkeszámahoz való igazításán felül kezelőorvosa az Ön testtömegét is rendszeresen ellenőrizni fogja az adagja módosítása érdekében.

Ha az előírtnál több Nplate-et alkalmazott

Kezelőorvosa gondoskodik róla, hogy Ön a megfelelő mennyiségű Nplate-et kapja. Ha Ön a szükségesnél több Nplate-et kapott, lehet, hogy nem tapasztal semmilyen testi tünetet, de a vérlemezkeszáma igen nagy mértékben megemelkedhet, ami növelheti a vérrögök képződésének kockázatát. Ezért, ha kezelőorvosa azt feltételezi, hogy Ön a kelleténél több Nplate-et kapott, akkor ajánlott Önt megfigyelés alatt tartania, és bármilyen mellékhatásra utaló panasz vagy tünet kialakulásakor megfelelő kezelésben részesítenie.

Ha az előírtnál kevesebb Nplate-et alkalmazott

Kezelőorvosa gondoskodik róla, hogy Ön a megfelelő mennyiségű Nplate-et kapja. Ha Ön a szükségesnél kevesebb Nplate-et kapott, lehet, hogy nem tapasztal semmilyen testi tünetet, de a vérlemezkeszáma alacsonnyá válhat, ami növelheti a vérzés kockázatát. Ezért, ha kezelőorvosa azt feltételezi, hogy Ön a kelleténél kevesebb Nplate-et kapott, akkor ajánlott Önt megfigyelés alatt tartania, és bármilyen mellékhatásra utaló panasz vagy tünet kialakulásakor megfelelő kezelésben részesítenie.

Ha elfelejtette alkalmazni az Nplate-et

Ha kihagyott egy adag Nplate-et, kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy mikor kell megkapnia a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Nplate alkalmazását

Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) valószínűleg kiújul. Kezelőorvosa dönti el, ha abba kell hagynia az Nplate alkalmazását.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások ITP-ben szenvedő felnőtteknél

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- fejfájás;
- allergiás reakció;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- csontvelő rendellenesség, azon belül bizonyos rostok (retikulin) emelkedett szintje a csontvelőben;
- alvászavar;
- szédülés;
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása;
- migrén;
- bőrvörösség (kipirulás);
- vérrög a tüdőartériák valamelyikében (tüdőembólia);
- hányinger;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- székrekedés;
- bőrvizsketés;
- bevérzés a bőr alatt;
- véraláfutás;
- kiütés;
- ízületi fájdalom;
- izomfájdalom vagy gyengeség;
- kéz- és lábfájás;
- izomgörcsök;
- hátfájás;
- csontfájdalom;

- fáradtság;
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók;
- a kezek és a lábak vizenyője;
- influenzaszerű tünetek;
- fájdalom;
- gyengeség;
- láz;
- hidegrázás;
- zúzódás;
- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat (angioödéma);
- gyomor- és bélhurut;
- szívdobogásérzés;
- arcüreggyulladás (szinusztitisz);
- légúti gyulladás (hörghurut);
- vérrög kialakulása a vénákban (mélyvénás trombózis).

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet (vér- vagy vizeletvizsgálatokkal kimutatható)

- alacsony vérlemezkeszám; és alacsony vérlemezkeszám az Nplate alkalmazásának abbahagyása után;
- a normálnál magasabb vérlemezkeszám;
- vérszegénység (anémia).

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- csontvelő elégtelenség; csontvelőbetegség, ami a csontvelő kötőszövetes átalakulását okozza; lépmeignagyobbodás; hüvelyi vérzés; vérzés a végbélben; vérzés a szájüregben; vérzés az injekció beadásának helyén;
- szívinfarktus; emelkedett pulzusszám;
- szédülés vagy forgó érzés;
- szemproblémák, beleértve: vérzés a szemben (kötőhártya-bevérzés); fókuszálási nehézség vagy homályos látás; vakság; szemviszketés; fokozott könnyezés; vagy látási zavarok;
- emésztőrendszeri problémák, beleértve: hányás; bűzös lehelet; nyelési nehézség; gyomorégés (a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe); vérszékelés; hasi panaszok; szájnyálkahártya fekélyek vagy hólyagok képződése a szájüregben; fogak elszíneződése;
- testsúlycsökkenés; testsúlynövekedés; alkohol intolerancia; étvágytalanság vagy étvágycsökkenés; kiszáradás;
- általános rossz közérzet; mellkasi fájdalom; ingerlékenység; az arc feldagadása; forróságérzet; emelkedett testhőmérséklet; nyugtalanságérzés;
- influenza; helyi fertőzés; az orr és a torok járatainak gyulladása (orr- és garatgyulladás);
- orr- és torokproblémák, beleértve: köhögés; orrfolyás; száraz torok; légszomj vagy nehézlégzés; orrdugulás; fájdalmas légzés;
- húgysav okozta fájdalmas ízületi duzzanat (köszvény);
- izomfeszülés; izomgyengeség; vállfájás; izomrángás;
- idegrendszeri problémák, beleértve az önkéntelen izomrángásokat; ízérzésvizsgálat; az ízérzékelés csökkenése; érzéscsökkenés, különösen a bőrön; az idegi funkciók változása a karokban és a lábakban; vérrög a koponyacsont vénás öblében;
- depresszió; szokatlan álmok;
- hajhullás (kopaszság); fényérzékenység; faggyúmirigy-gyulladás; allergiás reakció az allergénnel érintkező bőrterületen (kontakt dermatitisz); kiütés és hólyagok a bőrön (ekcéma); bőrszárazság; bőrvörösség; kifejezett pikkelyes hámlás és hámló kiütés; rendellenes szőrnövekedés; a bőr megvastagodása és viszketése az ismétlődő vakarás miatt; vérzés a bőr felszíne alatt vagy bevérzés a bőr alatt; egyenetlen felszínű bőrkiütés; viszkető bőrkiütés; a test egészére terjedő viszkető kiütés (csalánkiütés); csomós jellegű bőrelváltozás; kellemetlen bűrszag;

- keringési problémák, beleértve a máj vénájában képződő vérrögöt (májkapuvéna-trombózis); alacsony vérnyomás; emelkedett vérnyomás; érelzáródás (perifériás embólia); vagy csökkent véráramlás a kezekben, bokákban vagy lábakban; duzzanat a véna lefutása mentén és véralvadék a vénában, amely tapintásra nagyon érzékeny lehet (flebitisz vagy felületes tromboflebitisz); vérrög (trombózis);
- egy ritka betegség, melyet időszakosan jelentkező égő fájdalom, bőrpír, valamint a lábak és a kezek melegsége jellemez (eritromelalgia).

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet (vér- vagy vizeletvizsgálattal kimutatható)

- a vészhelyzet egy ritka típusa, melyben mind a vörösvértestek, mind a fehérvérsejtek és mind a vérlemezkék száma alacsony (aplasztikus anémia);
- emelkedett fehérvérsejtszám (leukocitózis);
- a vérlemezkék fokozott mennyiségben történő termelése (trombocitémia); emelkedett vérlemezkeszám; a vérzés megakadályozásáért felelős sejtek kóros száma a vérben (kóros vérlemezkeszám);
- változások egyes vérvizsgálati eredményekben (emelkedett transzaminázszint; emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz-szint);
- vagy a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése (mielóma multiplex);
- fehérje megjelenése a vizeletben.

Lehetséges mellékhatások ITP-ben szenvedő gyermekeknél

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- felső légúti fertőzés;
- száj- és torokfájás (orofaringeális fájdalom);
- orrvizketés, orrfolyás vagy orrdugulás (rinitisz);
- köhögés;
- felhasi fájdalom;
- hasmenés;
- kiütés;
- láz;
- véraláfutás.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- gyomor- és bélhurut;
- torokfájás és nyelési nehézség (faringitisz);
- szemgyulladás (kötőhártya-gyulladás (konjunktivitisz));
- középfülgyulladás;
- orrmelléküreg gyulladás (szinusztitisz);
- a végtagok/kézfej/lábfej feldagadása;
- vérzés a bőr felszíne alatt vagy bevérzés a bőr alatt;
- viszkető kiütés (csalánkiütés).

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a normálisnál magasabb vérlemezkeszám (trombocitózis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Nplate-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az eredeti dobozban tartva 30 napra kivethető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (maximum 25 °C-on) tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Nplate?

- A készítmény hatóanyaga a romiplosztim.

Minden Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg összesen 230 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 125 mikrogramm romiplosztim beadható legyen. Feloldás után az oldat 0,25 ml beadható mennyisége 125 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

Minden Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg összesen 375 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 mikrogramm romiplosztim beadható legyen. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható mennyisége 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

Minden Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg összesen 625 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 mikrogramm romiplosztim beadható legyen. Feloldás után az oldat 1 ml beadható mennyisége 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

- Egyéb összetevők: mannitol (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.

Milyen az Nplate külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Nplate egy fehér színű por, melyből oldatos injekció készül, és ami egy egyadagos injekciós üvegben kerül forgalomba.

Csomagolás: 1 db vagy 4 db, 125 mikrogramm (bézs kupak), 250 mikrogramm (piros kupak) vagy 500 mikrogramm (kék kupak) romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialis
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 Vilnius filialis
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Feloldás:

Az Nplate steril, de nem tartósított készítmény és egyszeri felhasználásra készült. Az Nplate-et a helyes aszeptikus gyakorlatnak megfelelően kell feloldani.

- Az **Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz** készítményt 0,44 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,25 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az

injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 125 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

vagy

- Az **Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz** készítményt 0,72 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 0,5 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

vagy

- Az **Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz** készítményt 1,2 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, hogy 1 ml beadható térfogatú oldat álljon rendelkezésre. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 µg romiplosztim beadható legyen (lásd az injekciós üveg tartalmát mutató, alábbi táblázatot).

Injekciós üveg tartalma:

Nplate egyszer használatos injekciós üveg	Injekciós üveg teljes romiplosztim tartalma		Steril injekcióhoz való víz térfogata		Beadható készítmény és térfogat	Végző koncentráció
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg 0,25 ml-ben	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml-ben	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml-ben	500 µg/ml

Csak steril injekcióhoz való vizet szabad használni a gyógyszer feloldásához. Nem szabad nátrium-klorid oldatot vagy bakteriosztatikus vizet használni a gyógyszer feloldásához.

Az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe kell fecskendezni. Az üveg tartalmának óvatos forgatása és megfordítása megengedett a feloldás során. **Az injekciós üveg tartalmát nem szabad felrázni, vagy erőteljesen felkavarni.** Az Nplate feloldása általában 2 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Beadás előtt ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és nem szabad beadni, ha részecskéket tartalmaz és/vagy elszíneződött.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő fénytől védett körülmények között 25 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) a 24 órát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Hígítás (akkor szükséges, amennyiben a beteg számolt egyéni adagja kevesebb, mint 23 µg)

A romiplosztim kezdeti feloldása a steril injekcióhoz való víz előírt térfogataival 500 µg/ml koncentrációt eredményez minden injekciós üveg méret (kiszárlás) esetében. Amennyiben a beteg kiszámolt egyéni adagja kevesebb mint 23 µg, a pontos térfogat biztosítása érdekében egy 125 µg/ml-re történő további hígítási lépés szükséges **tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval** (lásd az alábbi táblázatot).

Hígítási útmutató:

Nplate egyszer használatos injekciós üveg	Ekkora térfogatú tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció szükséges a feloldott oldathoz	Hígítás utáni koncentráció
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml

Nplate egyszer használatos injekciós üveg	Ekkora térfogatú tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció szükséges a feloldott oldathoz	Hígítás utáni koncentráció
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Kizárólag tartósítószermentes, steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót szabad használni a hígításhoz. Dextróz (5%-os) vizes oldatát vagy steril injekcióhoz való vizet nem szabad használni a hígításhoz. További oldószereket nem vizsgáltak.

Mikrobiológiai szempontból a hígított gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez az idő fénytől védett körülmények között 25 °C-on nem haladhatja meg a 4 órát egyszer használatos fecskendőben vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) a 4 órát az eredeti injekciós üvegben tárolva.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz Nplate 500 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz Romiplosztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Nplate és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Nplate alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Nplate-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Nplate-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Útmutató az Nplate injekció előkészítéséhez és beadásához

1. Milyen típusú gyógyszer az Nplate és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Nplate hatóanyaga a romiplosztim, egy fehérje, amely az alacsony vérlemezkeszám kezelésére szolgál primer immun thrombocitopéniában (röviden ITP) szenvedő betegek esetében. Az ITP egy olyan betegség, amelyben a szervezet immunrendszere elpusztítja a saját vérlemezkéit. A vérlemezkék olyan sejtek a vérben, amelyek elősegítik a sebek elzárását, és véralvadékot képeznek. A nagyon alacsony vérlemezkeszám véraláfutásokat és súlyos vérzést okozhat.

Az Nplate olyan, ITP-ben szenvedő felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegek esetében alkalmazható, akiknek lépét már eltávolították, vagy még nem, és akiket korábban már kezeltek kortikoszteroidokkal vagy immunglobulinokkal, de ezek a kezelések nem voltak hatásosak.

Az Nplate serkenti a csontvelőt (a csont vérsejteket termelő részét), ezáltal fokozza a vérlemezkék termelődését. Ez hozzájárulhat az ITP-vel járó véraláfutások és vérzések megelőzéséhez.

2. Tudnivalók az Nplate alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Nplate-et:

- ha allergiás a romiplosztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás egyéb olyan gyógyszerekre, amelyek az *Escherichia coli* (*E. coli*) nevű mikroorganizmust felhasználó DNS-technológiával készülnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) valószínűleg kiújul. Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, rendszeresen ellenőrizni kell az Ön vérlemezkeszámát, és kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a szükséges óvintézkedésekről.
- Ha Önnél fennáll a vérrögzőképződés veszélye, vagy ha a családjában gyakori a vérrögzők kialakulása. A vérrögzőképződés kockázatát szintén növelheti:
 - ha Önnek májproblémái vannak;
 - ha Ön időskorú (65 éves vagy idősebb);
 - ha ágyhoz kötött;
 - ha rosszindulatú daganatos betegségben szenved;
 - ha fogamzásgátló tablettát szed, vagy hormonpótló kezelésben részesül;
 - ha a közelmúltban műtéten esett át vagy sérülést szenvedett;
 - ha Ön elhízott (túlsúlyos);
 - ha Ön dohányzik.

Az Nplate alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Önnek nagyon magas a vérlemezkeszáma ez fokozhatja a vérrögzőképződés kockázatát. Kezelőorvosa úgy állítja be az Ön Nplate adagját, hogy biztosítsa, hogy az Ön vérlemezkeszáma ne emelkedjen meg túlságosan.

Csontvelő elváltozások (retikulin felszaporodás és esetleges csontvelő fibrózis)

Az Nplate hosszantartó alkalmazása csontvelő elváltozásokat idézhet elő Önnél. Ezek az elváltozások kóros vérsejtek képződéséhez vagy kevesebb számú vérsejt termeléséhez vezethetnek. E csontvelő elváltozások enyhe formája az úgynevezett „retikulin felszaporodás”, melyet észleltek Nplate-tel végzett klinikai vizsgálatokban. Nem ismert, hogy kialakulhat-e a csontvelő elváltozás súlyosabb formája, amit „fibrózis”-nak neveznek. A csontvelő elváltozás jelei kóros vérvizsgálati eredményekben mutatkozhatnak meg. Kezelőorvosa dönti el, hogy a kóros vérvizsgálati eredmények miatt Önnél szükséges-e a csontvelő vizsgálata, vagy hogy le kell-e állítani az Nplate-kezelést.

Vérképzőrendszeri daganatos megbetegedés rosszabbodása

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csontvelőbiopsziát végez Önnél, ha ezt szükségesnek tartja annak érdekében, hogy meggyőződjön arról, hogy Ön ITP-ben és nem egy másik betegségben, például mielodispláziás szindrómában (MDS) szenved. Ha MDS-ben szenved és romiplosztimot kap, blaszt sejt száma emelkedhet, vagy az MDS súlyosbodhat, és akut mieloid leukémia alakulhat ki, ami a vérképzőrendszer daganatos megbetegedésének egy fajtája.

A romiplosztimra adott terápiás válasz megszűnése

Amennyiben a romiplosztim-kezelésre adott terápiás válasz megszűnését észlelik Önnél, vagy ha a vérlemezke-válasz nem tartható fenn, kezelőorvosa megvizsgálja ennek lehetséges okait, beleértve azt is, hogy Önnél fellépett-e a csontvelő rostok (retikulin) felszaporodása ill. kifejlődtek-e a romiplosztim hatását semlegesítő ellenanyagok.

Gyermekek és serdülők

Az Nplate alkalmazása nem javasolt 18 év alatti gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Nplate

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha Ön a véralvadást gátló gyógyszereket szed (úgynevezett antikoaguláns vagy vérlemezke-gátló kezelés), fokozott a vérzés előfordulásának kockázata. Kezelőorvosa erről tájékoztatni fogja.

Ha kortikoszteroidokat, danazolt, és/vagy azatioprint szed, melyeket az ITP kezelésére kaphat, lehet, hogy ezek adagját csökkenteni kell, vagy szedésüket abba kell hagyni az Nplate egyidejű alkalmazása esetén.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Nplate alkalmazása nem javasolt abban az esetben, ha Ön terhes, kivéve, ha a kezelőorvos erre utasítást ad.

Nem ismeretes, hogy a romiplosztim megjelenik-e az emberi anyatejben. Az Nplate alkalmazása nem javasolt abban az esetben, ha Ön szoptat. A szoptatás abbahagyására, ill. a romiplosztim-kezelés abbahagyására vonatkozó döntés meghozatalakor figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a gyermekére, ill. a romiplosztim-kezelés előnyeit Önre nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne, mivel bizonyos mellékhatások (pl.: időszakos szédülési rohamok) gépjárművezetési és gépkezelési képességeit hátrányosan befolyásolhatják.

3. Hogyan kell alkalmazni az Nplate-et?

Az Nplate-et kezelőorvosa közvetlen felügyelete mellett fogja kapni, aki szorosan ellenőrizni fogja az Önnek beadott Nplate mennyiségét.

Az Nplate-et hetente egyszer, bőr alatti (szubkután) injekció formájában kell beadni.

A kezdő adag testtömeg-kilogrammonként 1 mikrogramm Nplate hetente egyszer. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy mennyi gyógyszert kell alkalmaznia. Az Nplate-et a vérlemezkeszám fenntartása érdekében hetente egyszer kell beadni. Kezelőorvosa rendszeresen vérmintát fog venni Öntől annak érdekében, hogy ellenőrizze, a vérlemezkek hogyan reagálnak a kezelésre, és szükség szerint módosítja az Ön adagját.

Miután a vérlemezkeszámot beállította, kezelőorvosa továbbra is rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét. Az adag további módosítására is szükség lehet a beállított vérlemezkeszám hosszú távú fenntartása érdekében.

Az Nplate-et mindig pontosan az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az Nplate alkalmazását illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Útmutató az Nplate injekció előkészítéséhez és beadásához

A megfelelő képzés után kezelőorvosa engedélyezheti Önnek, hogy saját maga adja be az Nplate-et. Kérjük olvassa el a betegtájékoztató végén található útmutatót, hogy hogyan kell beadni az Nplate-et, a kezelőorvosával megbeszélteknek megfelelően. Ha kezelőorvosa megengedte Önnek az öninjekciózást, minden hónapban fel kell keresnie kezelőorvosát, hogy megállapíthassa, hogy az Nplate hatásos-e Önnek, vagy esetleg egy másik kezelést kell fontolóra venni.

Az Nplate öninjekciózásának első hónapját követően be kell mutatnia, hogy továbbra is helyesen el tudja készíteni és be tudja adni az Nplate-et.

Ha az előírtnál több Nplate-et alkalmazott

Kezelőorvosa gondoskodik róla, hogy Ön a megfelelő mennyiségű Nplate-et kapja. Ha Ön a szükségesnél több Nplate-et kapott, lehet, hogy nem tapasztal semmilyen testi tünetet, de a vérlemezkeszáma igen nagy mértékben megemelkedhet, ami növelheti a vérrögök képződésének kockázatát. Ezért, ha kezelőorvosa azt feltételezi, hogy Ön a kelleténél több Nplate-et kapott, akkor ajánlott Önt megfigyelés alatt tartania, és bármilyen mellékhatásra utaló panasz vagy tünet kialakulásakor megfelelő kezelésben részesítenie.

Ha kezelőorvosa megengedte Önnek az öninjekciózást és az előírtnál több Nplate-et alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha az előírtnál kevesebb Nplate-et alkalmazott

Kezelőorvosa gondoskodik róla, hogy Ön a megfelelő mennyiségű Nplate-et kapja. Ha Ön a szükségesnél kevesebb Nplate-et kapott, lehet, hogy nem tapasztal semmilyen testi tünetet, de a vérlemezkeszáma alacsonnyá válhat, ami növelheti a vérzés kockázatát. Ezért, ha kezelőorvosa azt feltételezi, hogy Ön a kelleténél kevesebb Nplate-et kapott, akkor ajánlott Önt megfigyelés alatt tartania, és bármilyen mellékhatásra utaló panasz vagy tünet kialakulásakor megfelelő kezelésben részesítenie.

Ha kezelőorvosa megengedte Önnek az öninjekciózást és az előírtnál kevesebb Nplate-et alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az Nplate-et

Ha kihagyott egy adag Nplate-et, kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy mikor kell megkapnia a következő adagot.

Ha kezelőorvosa megengedte Önnek az öninjekciózást és elfelejtett egy adagot beadni, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja az Nplate alkalmazását

Ha abbahagyja az Nplate alkalmazását, az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) valószínűleg kiújul. Kezelőorvosa dönti el, ha abba kell hagynia az Nplate alkalmazását.

Az Nplate beadása sajátkezüleg

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, az a leghelyesebb, ha Ön adja be az Nplate-et. Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek, hogyan adja be magának az Nplate-et. Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha azt nem gyakorolta. Nagyon fontos, hogy az Nplate-et megfelelően készítse elő és a helyes adagot alkalmazza (lásd a betegtájékoztató végén található 7. pontot, Útmutató az Nplate injekció előkészítéséhez és beadásához).

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- fejfájás;
- allergiás reakció;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- csontvelő rendellenesség, azon belül bizonyos rostok (retikulin) emelkedett szintje a csontvelőben;
- alvászavar;
- szédülés;
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása;
- migrén;
- bőrvörösség (kipirulás);
- vérrög a tüdőartériák valamelyikében (tüdőembólia);
- hányinger;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- emésztési zavar;
- székrekedés;
- bőrvizketés;
- bevérzés a bőr alatt;
- véraláfutás;
- kiütés;
- ízületi fájdalom;
- izomfájdalom vagy gyengeség;
- kéz- és lábfájás;
- izomgörcsök;
- hátfájás;
- csontfájdalom;
- fáradtság;
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók;
- a kezek és a lábak vizenyője;
- influenzaszerű tünetek;
- fájdalom;
- gyengeség;
- láz;
- hidegrázás;
- zúzódás;
- az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat (angioödéma);
- gyomor- és bélhurut;
- szívdobogásérzés;
- arcüreggyulladás (szinusztisz);
- légúti gyulladás (hörghurut);
- vérrög kialakulása a vénákban (mélyvénás trombózis).

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet (vér- vagy vizeletvizsgálatokkal kimutatható)

- alacsony vérlemezkeszám; és alacsony vérlemezkeszám az Nplate alkalmazásának abbahagyása után;
- a normálisnál magasabb vérlemezkeszám;
- vérszegénység (anémia).

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- csontvelő elégtelenség; csontvelőbetegség, ami a csontvelő kötőszövetes átalakulását okozza; lépmegnagyobbodás; hüvelyi vérzés; vérzés a végbélben; vérzés a szájüregben; vérzés az injekció beadásának helyén;
- szívinfarktus; emelkedett pulzusszám;
- szédülés vagy forgó érzés;

- szemproblémák, beleértve: vérzés a szemben (kötőhártya-bevérzés); fókuszálási nehézség vagy homályos látás; vakság; szemviszketés; fokozott könnyezés; vagy látási zavarok;
- emésztőrendszeri problémák, beleértve: hányás; bűzös lehelet; nyelési nehézség; gyomorégés (a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe); vérszékelés; hasi panaszok; szájnyalkahártya fekélyek vagy hólyagok képződése a szájjüregben; fogak elszíneződése;
- testsúlycsökkenés; testsúlynövekedés; alkohol intolerancia; étvágytalanság vagy étvágycsökkenés; kiszáradás;
- általános rossz közérzet; mellkasi fájdalom; ingerlékenység; az arc feldagadása; forróságérzet; emelkedett testhőmérséklet; nyugtalanságérzés;
- influenza; helyi fertőzés; az orr és a torok járatainak gyulladása (orr- és garatgyulladás);
- orr- és torokproblémák, beleértve: köhögés; orrfolyás; száraz torok; légszomj vagy nehézlégzés; orrdugulás; fájdalmas légzés;
- húgysav okozta fájdalmas ízületi duzzanat (köszvény);
- izomfeszülés; izomgyengeség; vállfájás; izomrángás;
- idegrendszeri problémák, beleértve az önkéntelen izomrángásokat; ízérzékszavar; az ízérzékelés csökkenése; érzéscsökkenés, különösen a bőrön; az idegi funkciók változása a karokban és a lábakban; vérrög a koponyacsont vénás öblében;
- depresszió; szokatlan álmok;
- hajhullás (kopaszság); fényérzékenység; faggyúmirigy-gyulladás; allergiás reakció az allergénnel érintkező bőrterületen (kontakt dermatitisz); kiütés és hólyagok a bőrön (ekcéma); bőrszárazság; bőrvörösség; kifejezett pikkelyes hámlás és hámló kiütés; rendellenes szőrnövekedés; a bőr megvastagodása és viszketése az ismétlődő vakarás miatt; vérzés a bőr felszíne alatt vagy bevérzés a bőr alatt; egyenetlen felszínű bőrkiütés; viszkető bőrkiütés; a test egészére terjedő viszkető kiütés (csalánkiütés); csomós jellegű bőrelváltozás; kellemetlen bőrszag;
- keringési problémák, beleértve a máj vénájában képződő vérrögöt (májkapuvéna-trombózis); alacsony vérnyomás; emelkedett vérnyomás; érelzáródás (perifériás embólia); vagy csökkent véráramlás a kezekben, bokákban vagy lábakban; duzzanat a véna lefutása mentén és véralvadék a vénában, amely tapintásra nagyon érzékeny lehet (flebitisz vagy felületes tromboflebitisz); vérrög (trombózis);
- egy ritka betegség, melyet időszakosan jelentkező égő fájdalom, bőrpír, valamint a lábak és a kezek melegsége jellemez (eritromelalgia).

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet (vér- vagy vizeletvizsgálattal kimutatható)

- a vérszegénység egy ritka típusa, melyben mind a vörösvértestek, mind a fehérvérsejtek és mind a vérlemezkék száma alacsony (aplasztikus anémia);
- emelkedett fehérvérsejtszám (leukocitózis);
- a vérlemezkék fokozott mennyiségben történő termelése (trombocitémia); emelkedett vérlemezkeszám; a vérzés megakadályozásáért felelős sejtek kóros száma a vérben (kóros vérlemezkeszám);
- változások egyes vérvizsgálati eredményekben (emelkedett transzaminázszint; emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz-szint);
- vagy a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése (mielóma multiplex);
- fehérje megjelenése a vizeletben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Nplate-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Az eredeti dobozban tartva 30 napra kivethető a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (maximum 25 °C-on) tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Nplate?

- A készítmény hatóanyaga a romiplosztim.

Minden Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg összesen 375 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy a 250 mikrogramm romiplosztim beadható legyen. Feloldás után az oldat 0,5 ml beadható mennyisége 250 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

Minden Nplate 500 mikrogramm por oldatos injekcióhoz injekciós üveg összesen 625 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz. Az injekciós üvegek túltöltést tartalmaznak, hogy az 500 mikrogramm romiplosztim beadható legyen. Feloldás után az oldat 1 ml beadható mennyisége 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmaz (500 mikrogramm/ml).

- Egyéb összetevők:
Por: mannitol (E421), szacharóz, L-hisztidin, sósav (a pH beállításához) és poliszorbát 20.
Oldószer: injekcióhoz való víz.

Milyen az Nplate külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Nplate egy fehér színű por, melyből oldatos injekció készül, és ami egy 5 ml-es egyadagos injekciós üvegben kerül forgalomba.

Az Nplate csomagolása 1 db-os csomagolás vagy 4 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Egy csomagolás tartalma:

- 1 db 250 mikrogramm vagy 500 mikrogramm romiplosztimot tartalmazó injekciós üveg.
- 1 db 0,72 ml vagy 1,2 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő.
- 1 db dugattyúrúd az előretöltött fecskendőhöz.
- 1 db steril injekciós üveg-adapter.
- 1 db steril, 1 ml-es Luer-záras fecskendő.
- 1 db steril biztonsági tű.
- 4 db alkoholos törülőkendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialis
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 Vilnius filialis
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

7. Útmutató az Nplate injekció előkészítéséhez és beadásához

Ez a rész arról tájékoztatja Önt, hogyan kell beadnia magának az Nplate injekciót. Fontos, hogy ne próbálja meg beadni magának az injekciót, csak akkor, ha azt gyakorolta a kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével. Ha kérdése van az injekció beadását illetően, kérjük, forduljon segítségért kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez. Nagyon fontos, hogy a készítményt megfelelő módon készítse elő és hogy a megfelelő adagot adja be.

Ez a pont a következő alpontokra tagolódik:

Az injekció beadása előtt

1. lépés Felkészülés az injekció beadásához
2. lépés Az injekciós üveg használatra való előkészítése, az injekciós üveg-adapter csatlakoztatása
3. lépés A steril vizet tartalmazó fecskendő előkészítése
4. lépés Az Nplate feloldása a víz injekciós üvegbe történő fecskendezésével
5. lépés Új fecskendő előkészítése a beadáshoz
6. lépés Az injekciós tű előkészítése
7. lépés Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
8. lépés Az Nplate folyadék beadása
9. lépés A kellékek ártalmatlanítása

Az injekció beadása előtt

Kérjük, olvassa át figyelmesen a teljes útmutatót. Az utasítások azoknak a betegeknek szólnak, akiket egészségügyi szakember, mint például kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerész, már megtanított az öninjekciózásra. Ha Ön még nincs megtanítva, kérjük lépjen kapcsolatba egészségügyi szakemberrel.

Az Nplate öninjekciózáshoz használható készletet az Nplate injekciós üveg fénytől való védelme érdekében a felhasználásig az eredeti csomagolásban kell tartani. Az Nplate öninjekciózáshoz használható készletet tartsa hűtve, 2 °C és 8 °C között.

Amint az Nplate-et feloldotta, azonnal adja be.

Lehet, hogy előírt adagjának beadása után még marad felesleges Nplate. Ne használja újra az Nplate-et! Minden felesleges feloldott Nplate-et az injekciózás befejezését követően azonnal hulladékként kell kezelni. Az injekciós üvegben maradt Nplate-et SOHA nem szabad felhasználni egy másik injekcióhoz.

1. lépés Felkészülés az injekció beadásához

Tegye a következőket:

- Válasszon ki egy jól megvilágított, sima felületet, például egy asztalt.
- Vegye ki az Nplate öninjekciózáshoz használandó készletet a hűtőszekrényből. **Ne használja fel a készítményt, ha az fagyott.** Ha kérdése van a készítmény tárolását illetően, további útmutatásért lépjen kapcsolatba egészségügyi szakemberével. **Ellenőrizze az öninjekciózáshoz használandó készleten található lejáratidőt. Ne használja a készletet, ha már elmúlt a lejáratidő.** Álljon meg és lépjen kapcsolatba egészségügyi szakemberével.
- **Figyelem:** Ha egészségügyi szakembere utasítása szerint az Ön Nplate adagjához egynél több Nplate injekcióra van szükség, Önnek egynél több öninjekciózáshoz használandó készletet kell majd használnia. Kövesse a betegájékoztatóban leírt lépéseket és használjon annyi öninjekciózáshoz használandó készletet, amennyi szükséges az előírt Nplate adag teljesítéséhez/beadásához.

- **Győződjön meg arról, hogy a következő kellékek rendelkezésre állnak:**

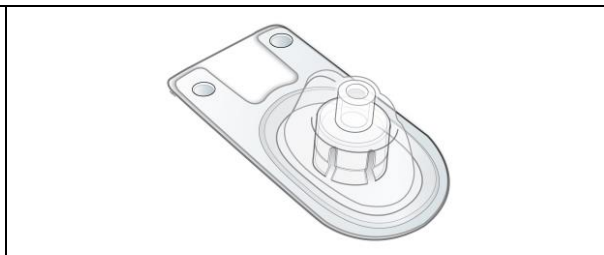
4 db alkoholos törlőkendő



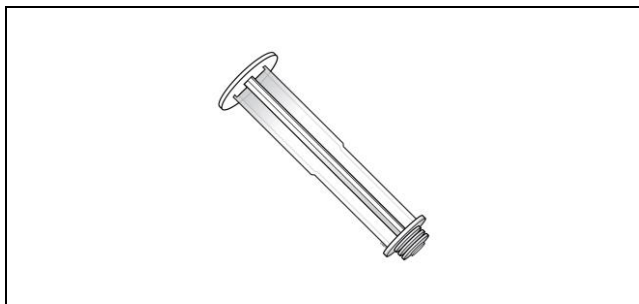
1 db port tartalmazó injekciós üveg,
250 mikrogrammos VAGY 500 mikrogrammos



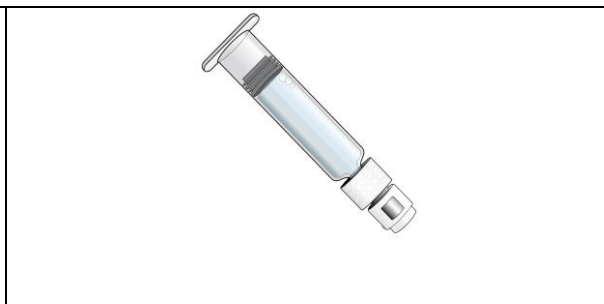
1 db 13 mm-es injekciós üveg-adapter



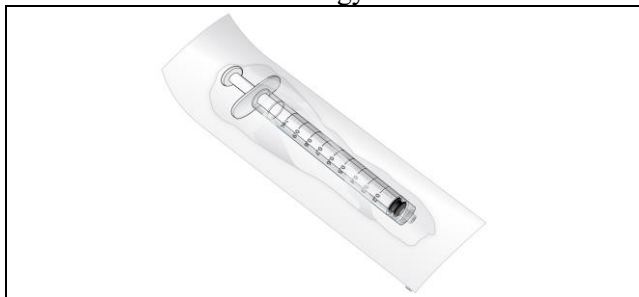
1 db Dugattyúrúd a steril vizet tartalmazó
előretöltött fecskendőhöz



1 db Steril vizet tartalmazó előretöltött
fecskendő



1 db 1 ml-es Luer-záras hegyű fecskendő



1 db Biztonsági injekciós tű



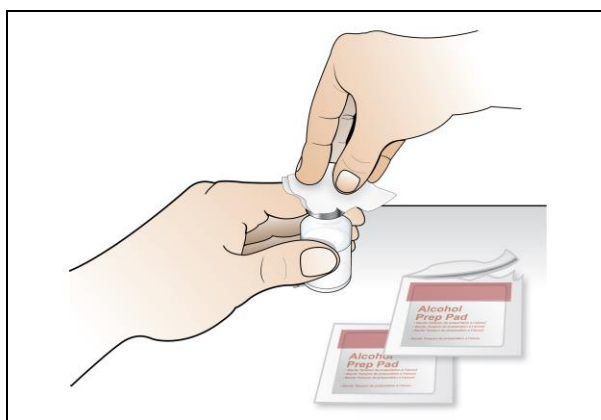
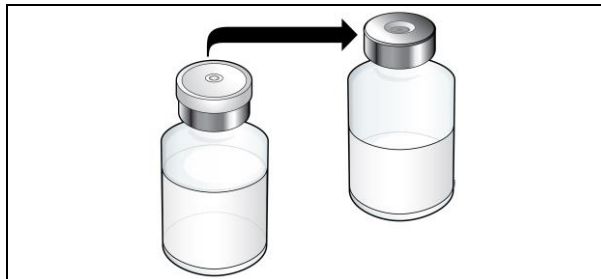
- **Ne** bontsa ki a kellékeket addig, amíg az útmutatóban erre nem kap utasítást.
- **Ne** használjon olyan tartozékokat, melyeket nyilvánvalóan felnyitottak vagy nyilvánvalóan sérültek.
- **Ne** használja újra a kellékeket.

2. lépés Az injekciós üveg használatra való előkészítése, az injekciós üveg-adapter csatlakoztatása

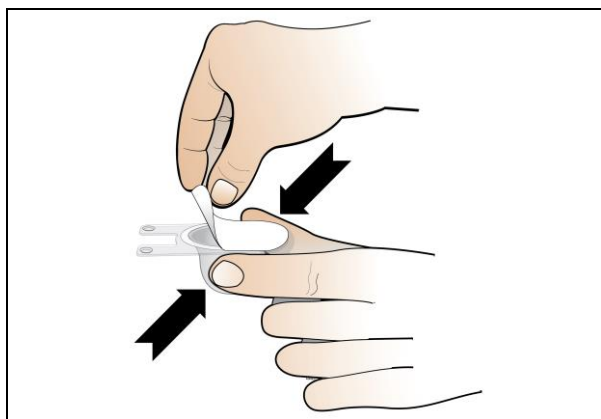
Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: 2 alkoholos törlerölkendő, 1 injekciós üveg, és 1 injekciós üveg-adapter.

Tegye a következőket:

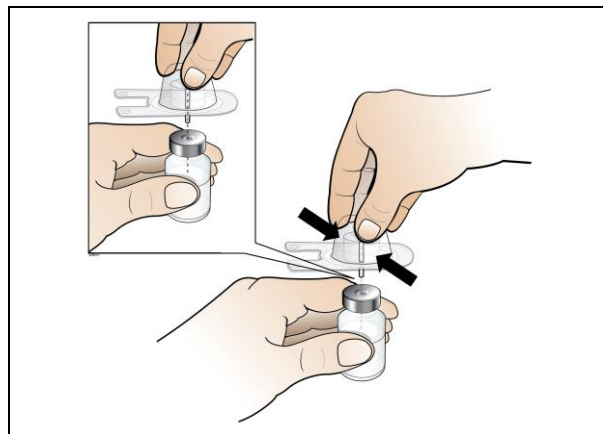
- Mosson kezet szappannal és langyos vízzel.
- Tisztítsa meg a sík munkafelületet egy új alkoholos kendővel.
- Távolítsa el a piros (250 mikrogramm) vagy a kék (500 mikrogramm) műanyag kupakot az injekciós üvegről.
- Tisztítsa meg a gumidugót egy új alkoholos kendővel.
- Ne érjen hozzá az injekciós üveg dugójához miután megtisztította.



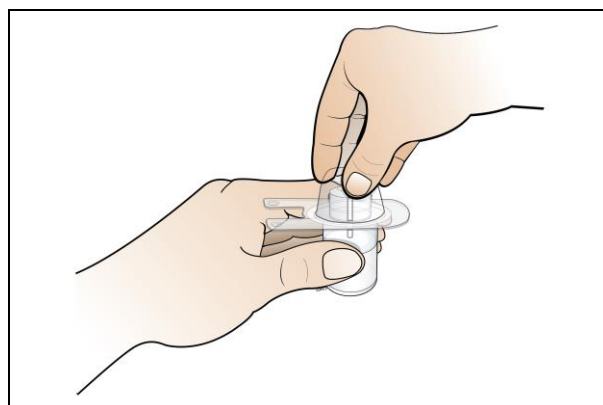
- Vegye le lassan az injekciós üveg-adapter csomagolásának hátlapját, az injekciós üveg-adaptert a műanyag csomagolásban tartva.
- Ne érjen hozzá se az injekciós üveg dugójához, se az injekciós üveg-adapter tűskéjéhez.



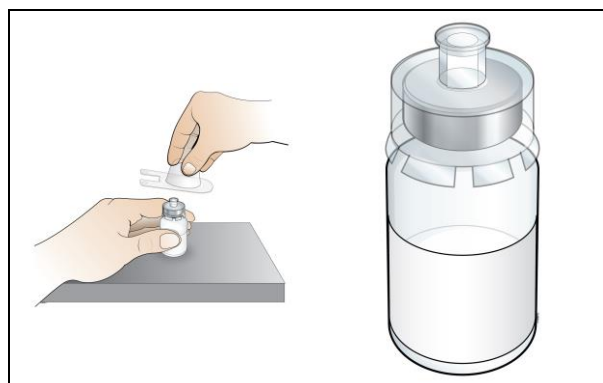
- Az injekciós üveget az asztalon tartva, és az injekciós üveg-adaptert a műanyag csomagolásban tartva, állítsa az injekciós üveg-adapter tűskéjét az injekciós üveg dugójának közepéhez.



- Az injekciós üveg-adaptert nyomja az injekciós üvegbe úgy, hogy az szorosan illeszkedjen a helyére és tovább már ne tudja benyomni.



- Vegye le az injekciós üveg-adapter műanyag csomagolását, az injekciós üveg-adaptert az injekciós üvegen hagyva.
- Ne érjen hozzá az injekciós üveg-adapter tetejéhez.



3. lépés A steril vizet tartalmazó fecskendő előkészítése

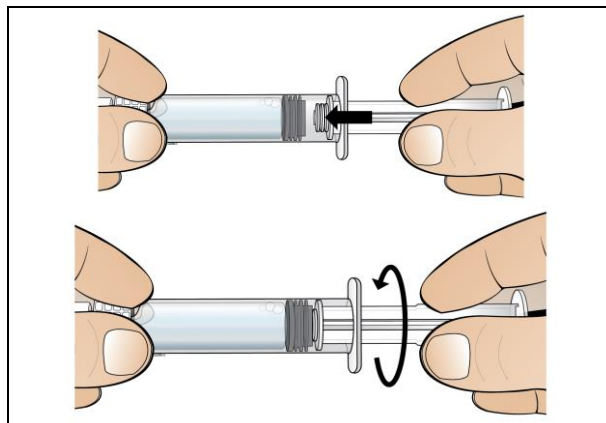
Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: Steril vizet tartalmazó előretöltött fecskendő és a dugattyúrúd.

Mielőtt hozzákezd a 3. lépéshez, kérjük, jegyezze meg a következőket:

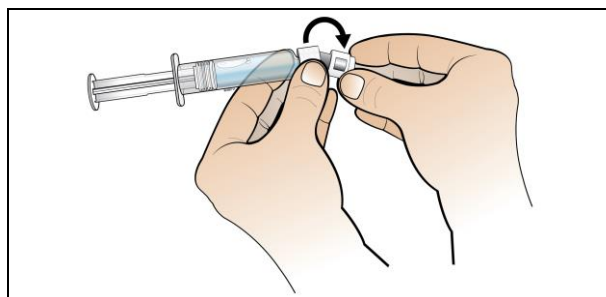
- A vizet tartalmazó előretöltött fecskendő fehér végének letörése előtt először mindig az átlátszó műanyag dugattyúrúd KELL csatlakoztatni. Végezze el a 3a lépést a 3b lépés előtt.

Tegye a következőket:

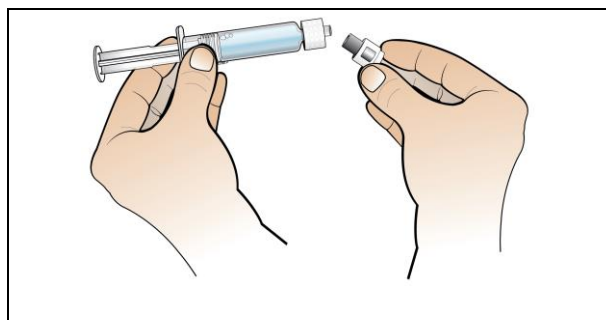
- **3a lépés: Csatlakoztassa az átlátszó műanyag dugattyúrúdat az előretöltött, steril vizes fecskendőhöz:** tegye a dugattyúrúd menetes végét a fecskendőbe és a rudat az óramutató járásának megfelelően forgatva csavarja rá a fecskendő szürke dugattyújára, amíg egy kis ellenállást nem érez. Ne húzza túl.



- **3b lépés: Tartsa egyik kezében a fecskendőt, míg a másik kezével hajlítsa lefelé a fehér műanyag védőkupak végét.** Ez feltöri a műanyag védőkupak zárját.



- A zárólap feltörését követően **húzza le a fehér műanyag védőkupakot. Szürke gumit fog látni a kupakban.**



4. lépés Az Nplate feloldása a víz injekciós üvegbe történő fecskendezésével

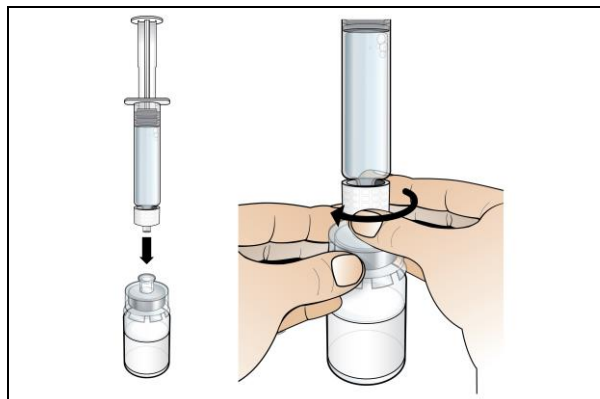
Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: Steril vizet tartalmazó előretöltött fecskendő és az injekciós üveg a csatlakoztatott injekciós üveg-adapterrel.

Mielőtt hozzáfeksz a 4. lépéshez, kérjük, jegyezze meg a következőket:

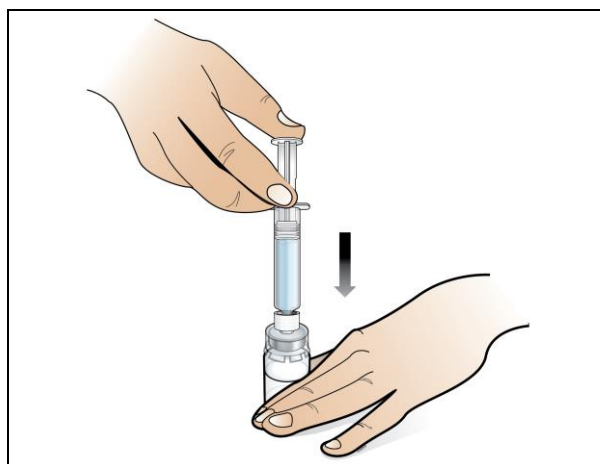
- **Lassan és óvatosan végezze a feloldást.** A készítmény fehérjéből készült, és a fehérjék könnyen megsérülhetnek a nem megfelelő keverés és túlzott rázás során.

Tegye a következőket:

- **Tartsa az injekciós üveget az asztalon, csatlakoztassa a vízzel töltött fecskendőt az injekciós üveg-adapterhez:** egyik kezével fogja meg az injekciós üveg-adapter oldalát, a másik kezével pedig az óramutató járásának megfelelő csavaró mozdulattal nyomja a fecskendő csúcsát lefelé az adapterbe, amíg enyhe ellenállást nem érez.



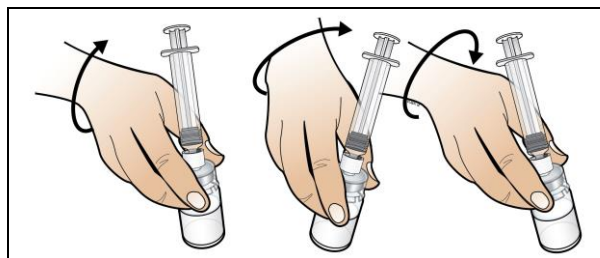
- **Rendkívül lassan és óvatosan nyomja le a dugattyúrudat, hogy a fecskendőben lévő összes vizet az injekciós üvegbe fecskendezze.** A víznek lassan kell ráfolynia a por felszínére.
- **Ne erőltesse a vizet az injekciós üvegbe.**
- **Figyelem:** A víz injekciós üvegbe történő fecskendezését követően gyakori, hogy a dugattyú visszafelé mozog. A 4. lépés további részében már nem kell nyomást gyakorolnia a dugattyúra.



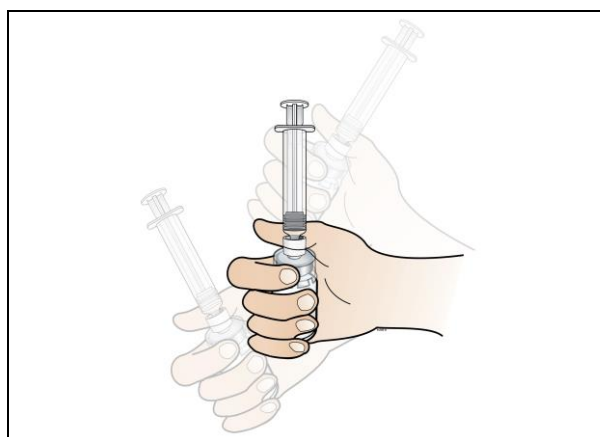
Lassan és óvatosan nyomja

Mielőtt folytatná:

- **Győződjön meg** róla, hogy az összes víz az injekciós üvegbe lett fecskendezve a fecskendőből, mielőtt feloldja a készítményt.
- **Tartsa az ujjai között azt a területet, ahol az injekciós üveg és az injekciós üveg-adapter kapcsolódik, a csuklóját forgatva óvatosan forgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik, és az injekciós üvegben a folyadék átlátszó és színtelen lesz.**
- **Óvatosan forgassa** körbe-körbe az injekciós üveget.
- **Ne rázza fel** az injekciós üveget.
- **Ne forgassa** az injekciós üveget a tenyerébe zárva.
- **Figyelem:** A por teljes feloldódása akár 2 percig is eltarthat.



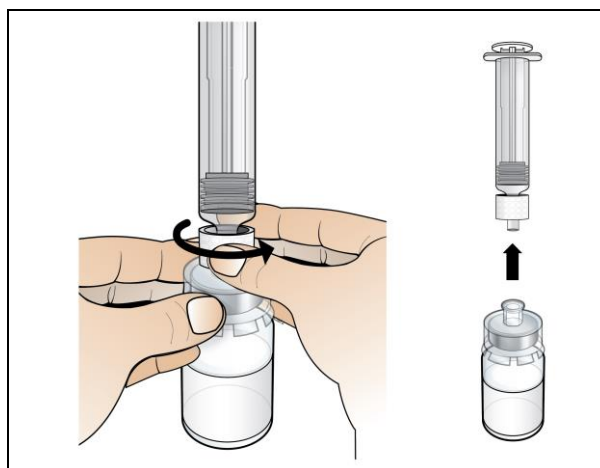
Helyes



Helytelen

Mielőtt folytatná:

- **Nézze meg**, hogy a feloldott folyadék nem tartalmaz-e részecskéket és/vagy nem színeződött-e el. A folyadéknak átlátszónak és színtelennek kell lennie, és a pornak teljes mértékben fel kell oldódnia.
- **Figyelem:** Ha a folyadék elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz, lépjen kapcsolatba egészségügyi szakemberrel.
- A fecskendő eltávolítása előtt **győződjön meg** arról, hogy a por teljes mértékben feloldódott.
- **Amikor az Nplate teljesen feloldódott, az óramutató járásával ellentétes csavaró mozdulattal vegye le az üres fecskendőt az injekciós üveg-adapterről.**



- **Dobja ki az üres fecskendőt** az éles tárgyak vagy veszélyes hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba. A feloldott Nplate-et tartalmazó injekciós üveget tartsa meg. Azonnal készítsen elő új fecskendőt a beadáshoz.
- Ne késlekedjen az Nplate beadásával.

5. lépés Új fecskendő előkészítése a beadáshoz

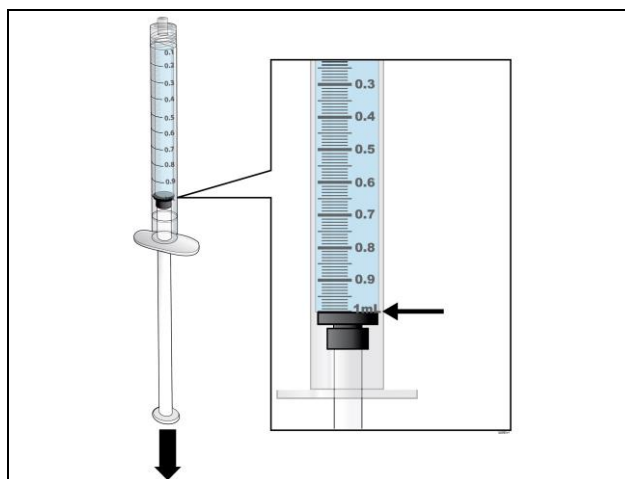
Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: Egy új 1 ml-es fecskendő és a tiszta, feloldott Nplate injekciós üveg.

Mielőtt folytatná:

- **Ellenőrizze** az előírt adagot mielőtt elkezdi ezt a lépést.
- **Figyelem:** Az Nplate folyadék rendkívül erős hatással rendelkezik, ezért fontos a pontosság és a megfelelő adag kimérése.
- **Győződjön meg** arról, hogy beadás előtt minden légbuborékot eltávolított.

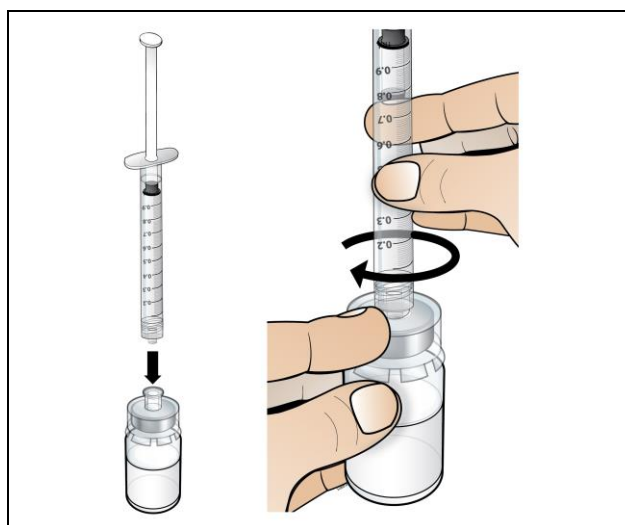
Tegye a következőket:

- Vegye ki az 1 ml-es fecskendőt a csomagolásból.
- Szívjon levegőt a fecskendőbe az 1 ml-es jelölésig.
- Ne húzza vissza a dugattyút 1 ml-nél többre.

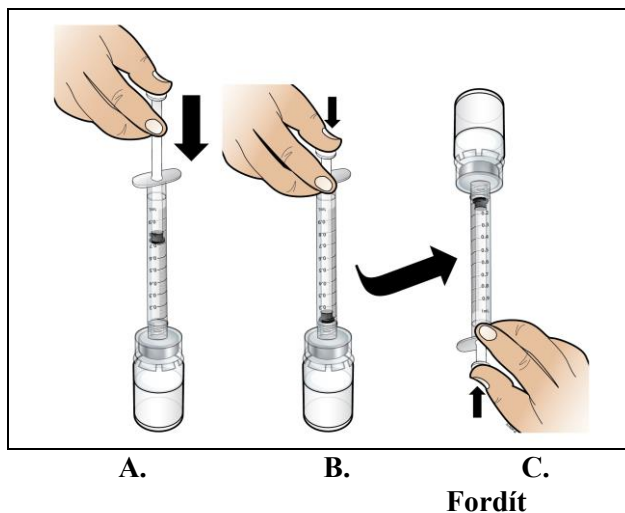


Szívjon levegőt a fecskendőbe az 1 ml-es jelölésig

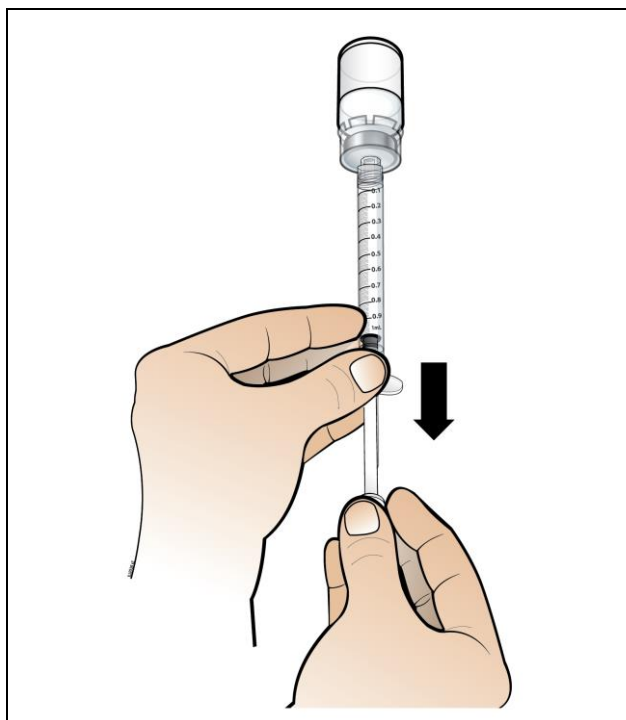
- **Csatlakoztassa az 1 ml-es fecskendőt a feloldott Nplate-et tartalmazó injekciós üveg adapteréhez:** az óramutató járásának megfelelő csavaró mozdulattal nyomja a fecskendő hegyét az injekciós üveg adapterébe, amíg enyhe ellenállást nem érez.



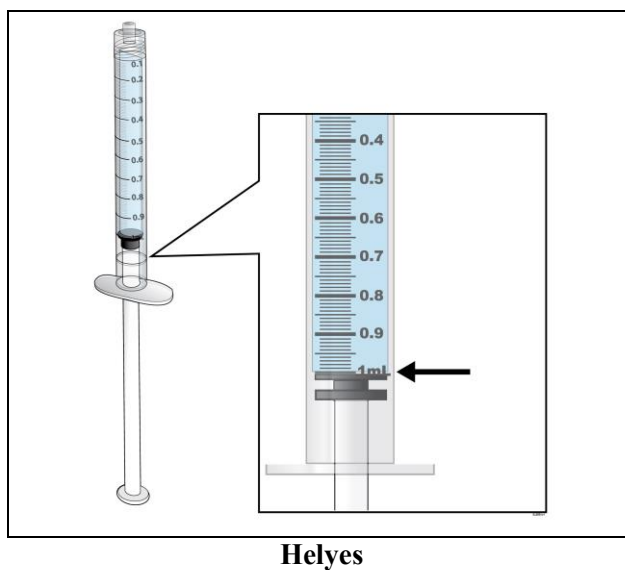
- A. Nyomja a levegőt az injekciós üvegbe.
- B. Tartsa a dugattyút lenyomva.
- C. Fordítsa fel az injekciós üveget a rácsatlakoztatott fecskendővel együtt, hogy az injekciós üveg közvetlenül a fecskendő fölött legyen.



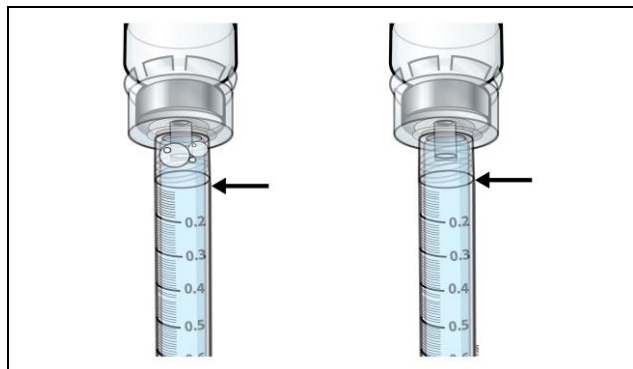
- Szívja fel a folyadék teljes mennyiségét a fecskendővel.
 - A legnagyobb kivethető térfogat a 250 mikrogrammos injekciós üveg esetében 0,5 ml, míg az 500 mikrogrammos injekciós üveg esetében 1 ml.
- Ne húzza ki a dugattyút a fecskendőből.



- Gondoskodjon arról, hogy a dugattyú a fecskendőben maradjon.



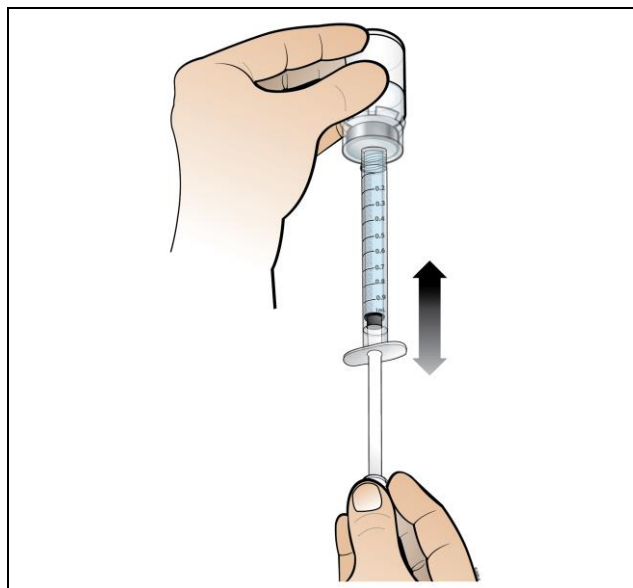
- **Ellenőrizze és távolítsa el minden légbuborékot a fecskendőből.**
 - Ujjjaival óvatosan ütögesse meg a fecskendőt, hogy a légbuborékok a folyadéktól elváljanak.
 - Lassan **nyomja a dugattyút felfelé**, hogy elősegítse a légbuborékok távozását a fecskendőből.



**Légbuborékok:
Helytelen**

Helyes

- **Lassan nyomja vissza a dugattyút, hogy csak a kezelőorvosa által előírt mennyiség maradjon a fecskendőben.**
- **Győződjön meg róla, hogy a dugattyúfej teteje egy vonalban van az Önnek felírt adaggal megegyező jelöléssel.** Ha szükséges, nyomja vissza a folyadékot az injekciós üvegbe, hogy elérje az előírt adagot.



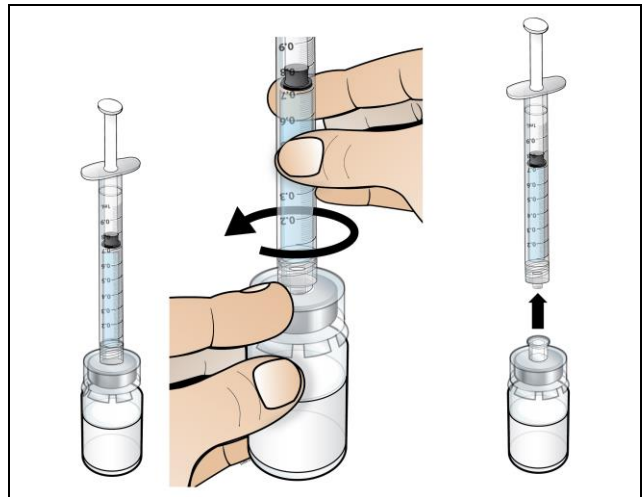
Az előírt adagjának megfelelően állítsa be a mennyiséget

- **Még egyszer ellenőrizze, hogy a felírt adagnak megfelelő mennyiségű folyadék van-e a fecskendőben** és hogy minden légbuborékot eltávolított.

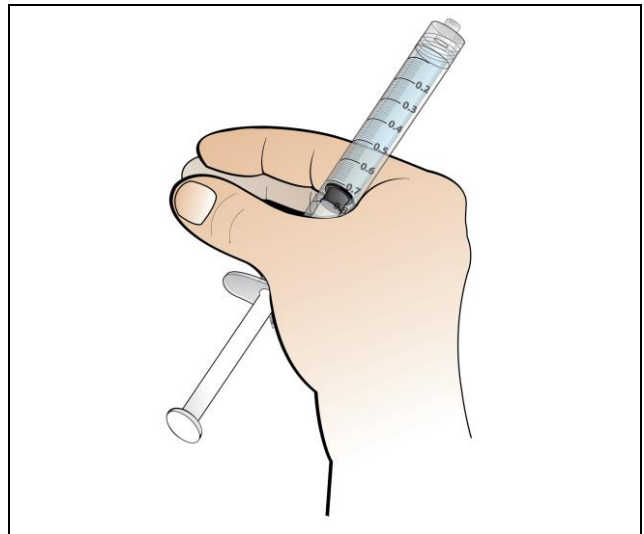
Mielőtt folytatná:

- **Győződjön meg** arról, hogy az Önnek előírt adagnak megfelelő mennyiségű folyadék marad a fecskendőben.
- **Győződjön meg** arról, hogy minden légbuborékot eltávolított a fecskendőből.

- Miután minden légbuborékot eltávolított és az Önnek előírt adagnak megfelelően töltötte fel a fecskendőt, **csavarja le a fecskendőt az injekciós üveg-adapterről.**



- **Tartsa a megtöltött fecskendőt a kezében és ne érintse meg a fecskendő hegyét.**
- **Ne tegye le a megtöltött fecskendőt miután eltávolította az injekciós üvegről.**

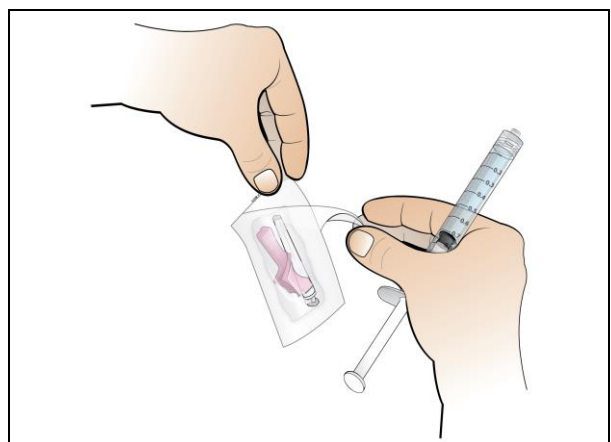


6. lépés Az injekciós tű előkészítése

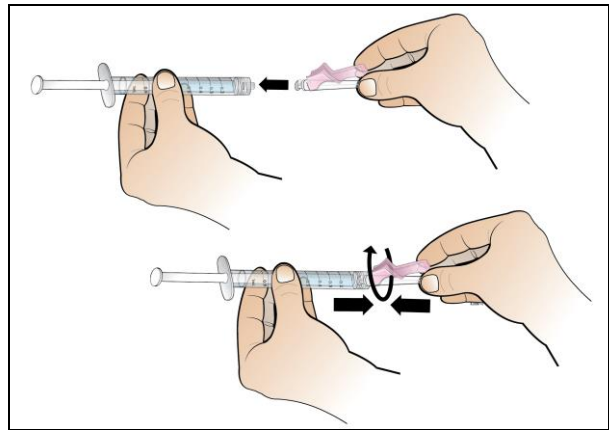
Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: A kimért Nplate adaggal megtöltött fecskendő és a biztonsági tű.

Tegye a következőket:

- Tartsa a fecskendőt hegyével felfelé a tenyerében, és **távolítsa el a biztonsági tűt a csomagolásból.**



- **Illessze a biztonsági tűt a megtöltött fecskendőre. Erős nyomást alkalmazva, forgatva rögzítse a biztonsági tűt a fecskendőre. Az óramutató járásának megfelelően forgatva rögzítse a fecskendő Luer záras csúcsán.**
- A készítmény beadásra kész. **AZONNAL** folytassa a 7. lépéssel.

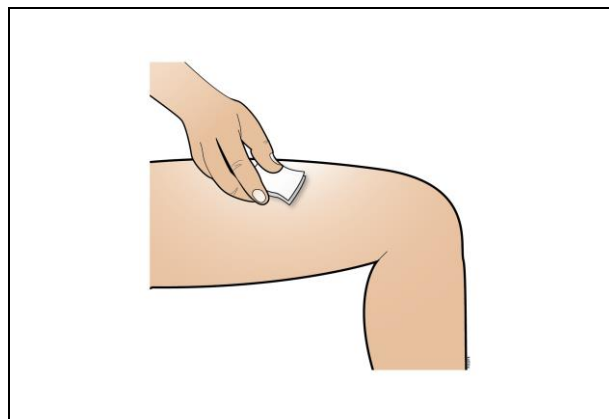
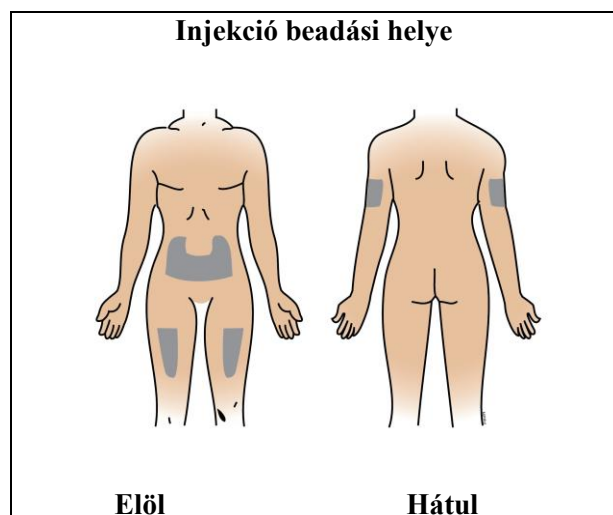


7. lépés Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: Új alkoholos törlőkendő.

Tegye a következőket:

- **Válassza ki az injekció beadásának helyét.** Az Nplate három ajánlott beadási helye:
 - A combközép elülső része
 - A hasfal, a köldök körüli 5 centiméteres terület kivételével
 - Ha más adja be Önnek az injekciót, az Ön felkarjának külső felszínébe is beadhatja az injekciót
 - **Váltogassa** a beadás helyét minden injekciózásnál.
- **Ne adja be olyan felületen, ahol a bőr érzékeny, sebes és kemény.**
- **Ne adja be olyan felületeken, ahol hegek vagy striák vannak.**
- Fertőtlenítse bőrét alkoholos törlőkendővel, körkörös mozdulatokkal azon a helyen, ahová az Nplate injekciót be fogja adni.
- **Ne érintse meg ezt a felületet ismét az injekció beadása előtt.**

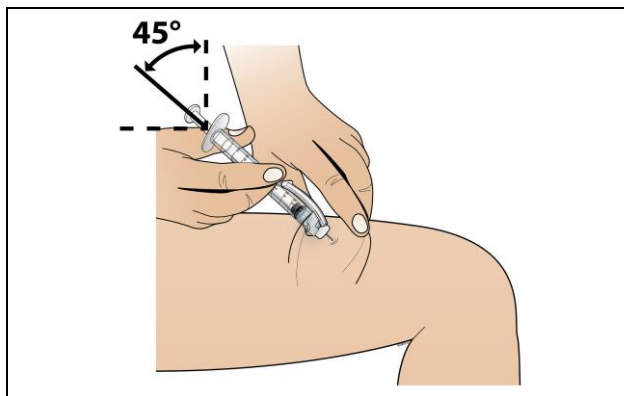
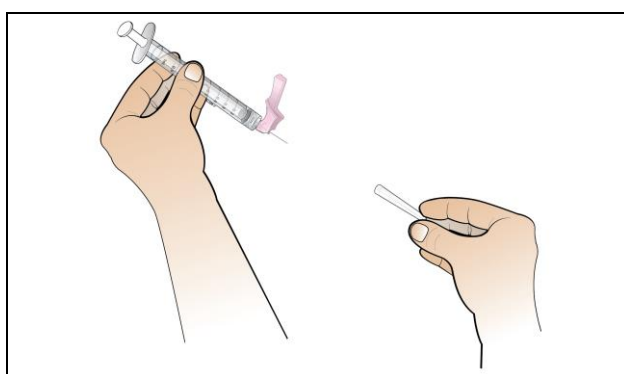
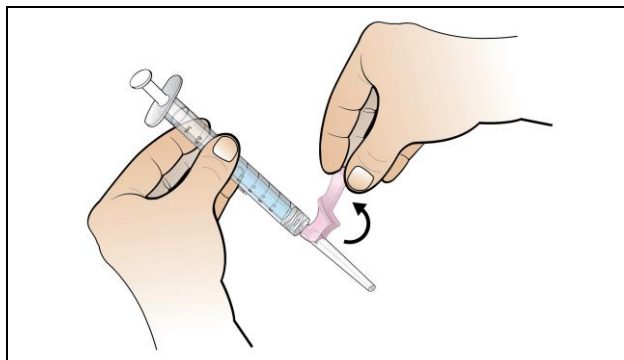


8. lépés Az Nplate folyadék beadása

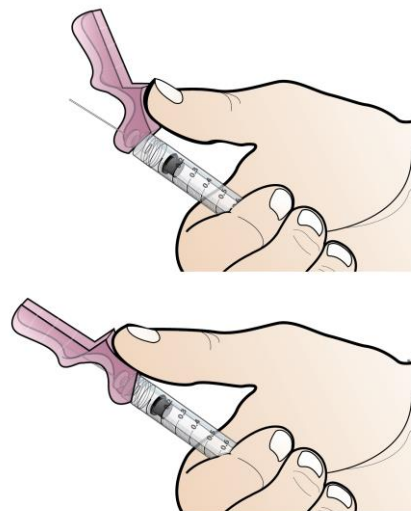
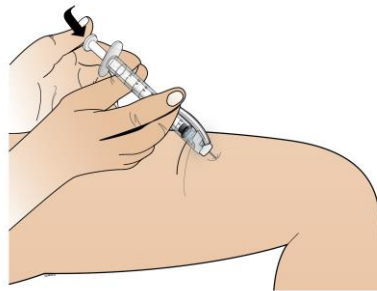
Ehhez a lépéshez a következő eszközöket használja fel: Megtöltött fecskendő a tűvel.

Tegye a következőket:

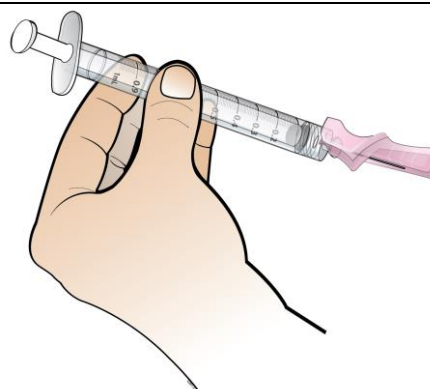
- **Húzza hátra a rózsaszínű biztonsági tűvédőt** (a fecskendő irányába, a tűtől távolodva).
- A fecskendőt az egyik kezében tartva, a védőhüvelyt a másik kezével óvatosan, egyenesen lehúzva **vegye le az átlátszó védőhüvelyt**.
- **Vegye le az átlátszó védőhüvelyt** beadás előtt.
- Egyik kezével **óvatosan nyomja össze a megtisztított bőrfelületet** és tartsa határozottan. Másik kezével **tartsa a fecskendőt (mint egy ceruzát) 45 fokos szögben** a bőrhez.
- Egy rövid, éles mozdulattal **szúrja a tűt a bőrbe**.



- Adja be az előírt adagot a bőre alá, ahogy azt kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze mutatta.
- Amikor a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, **ügyelve arra, hogy a fecskendőt ugyanabban a szögben tartsa, mint amikor beszúrta.**
- A beadás helyén enyhe vérzés jelentkezhet. Vattapamátot vagy gézt nyomhat 10 másodpercig a beadás helyére.
- **A beadás helyét ne dörzsölje.** Ha szükséges, sebtapasszal leragaszthatja a beadás helyét.
- **Az injekció beadása után hüvelykujjával (vagy ujj hegyével) aktiválja a rózsaszínű biztonsági tűvédőt:** tolja azt előre a fecskendőt tartó kezének hüvelykujjával, amíg az hallhatóan és/vagy érezhetően nem kattán és nem rögzül a helyén, a tűt befedve.



- **Nézze meg, hogy a tű hegye be van-e fedve.** Mindig fedje be a tűt a rózsaszín biztonsági tűvédővel ártalmatlanítás előtt.



9. lépés A kellékek ártalmatlanítása

Tegye a következőket:

- Azonnal dobja ki a fecskendőt a befedett tűvel egy éles tárgyak gyűjtésére szolgáló tartályba.
- Azonnal dobja ki a használt Nplate injekciós üveget egy megfelelő hulladéktartályba.
- Győződjön meg arról, hogy minden más anyag a megfelelő tartályokba került kidobásra.

A beadásra szolgáló eszközöket és az Nplate injekciós üveget **SOHA** nem szabad újra felhasználni.

- A használt tűt és fecskendőt szűrőbiztos tartályban **semmisítse meg**.
- A megmaradt Nplate-et a megfelelő hulladéktartályban **semmisítse meg**. Az injekciós üvegben maradt Nplate-et **SOHA nem szabad újra felhasználni egy másik injekcióhoz**.