

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 125 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Nplate 125 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 125 µg romiplostimo (*romiplostim*). Po paruošimo gautame 0,25 ml tirpalo tūryje yra 125 µg romiplostimo (500 µg/ml). Kiekviename flakone susidaro papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 125 µg romiplostimo suvartojimą.

Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 250 µg romiplostimo (*romiplostim*). Po paruošimo gautame 0,5 ml tirpalo tūryje yra 250 µg romiplostimo (500 µg/ml). Kiekviename flakone susidaro papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 250 µg romiplostimo suvartojimą.

Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 500 µg romiplostimo (*romiplostim*). Po paruošimo gautame 1 ml tirpalo tūryje yra 500 µg romiplostimo (500 µg/ml). Kiekviename flakone susidaro papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 µg romiplostimo suvartojimą.

Romiplostimas pagamintas rekombinantinės DNR technologijos metodu *Escherichia coli* (*E.coli*) ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems:

Nplate skirtas gydyti pirminę imuninę trombocitopeniją (ITP) suaugusiesiems, kuriems kitoks gydymas (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) buvo neefektyvus (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Vaikams:

Nplate skirtas gydyti lėtinę pirminę imuninę trombocitopeniją (ITP) vienerių metų ir vyresniems vaikams, kuriems kitoks gydymas (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) buvo neefektyvus (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą reikėtų vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Nplate reikia leisti po oda vieną kartą per savaitę.

Pradinė dozė

Pradinė romiplostimo dozė yra 1 µg/kg, apskaičiuojant pagal kūno masę.

Dozės apskaičiavimas

Skiriamo romiplostimo tūris apskaičiuojamas pagal kūno masę, reikalingą dozę ir vaisto koncentraciją.

1 lentelė. Paciento individualios romiplostimo dozės ir tūrio apskaičiavimo rekomendacijos

Individuali paciento dozė (µg)	Individuali paciento dozė (µg) = kūno masė (kg) x dozė (µg/kg) Skaiciuojant pradinę dozę reikia atsižvelgti į faktinę kūno masę gydymo pradžioje. • Suaugusiems pacientams dozė vėliau koreguojama remiantis tik trombocitų skaičiumi. • Vaikams dozė vėliau koreguojama remiantis trombocitų skaičiumi ir kūno masės pokyčiais. Kūno masę rekomenduojama matuoti kas 12 savaičių.
Jei individuali paciento dozė ≥ 23 µg	Liofilizuotą vaistinį preparatą reikia paruošti kaip aprašyta 6.6 skyriuje. Galutinė koncentracija yra 500 µg/ml. Skiriamas tūris (ml) = Individuali paciento dozė (µg) / 500 µg/ml (tūris apvalinamas iki artimiausios šimtosios ml dalies).
Jei individuali paciento dozė < 23 µg	Norint tiksliai apskaičiuoti dozę, vaistinį preparatą reikia skiesti. Liofilizuotą vaistinį preparatą reikia paruošti, o tada praskiesti kaip aprašyta 6.6 skyriuje. Galutinė koncentracija yra 125 µg/ml. Skiriamas tūris (ml) = Individuali paciento dozė (µg) / 125 µg/ml (tūris apvalinamas iki artimiausios šimtosios ml dalies).
Pavyzdys	10 kg pacientui gydymas pradedamas 1 µg/kg romiplostimo doze. Individuali paciento dozė (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Kadangi dozė yra < 23 µg, norint tiksliai apskaičiuoti dozę, vaistinį preparatą reikia skiesti. Liofilizuotą vaistinį preparatą reikia paruošti, o tada praskiesti kaip aprašyta 6.6 skyriuje. Galutinė koncentracija yra 125 µg/ml. Skiriamas tūris (ml) = 10 µg / 125 µg/ml = 0,08 ml

Dozės koregavimas

Gydymo pradžioje dozę reikia apskaičiuoti pagal kūno masę. Vieną kartą per savaitę leidžiamą romiplostimo dozę reikia didinti po 1 µg/kg, kol paciento trombocitų skaičius padidės iki $\geq 50 \times 10^9/l$.

Trombocitų skaičių reikia tirti kas savaitę tol, kol jis pasidarys stabilus ($\geq 50 \times 10^9/l$ mažiausiai 4 savaites nekoreguojant dozės). Siekiant išlaikyti trombocitų skaičių rekomenduojamose ribose, vėliau trombocitų skaičių reikia tirti kas mėnesį ir atitinkamai koreguoti dozę, kaip nurodyta dozės koregavimo lentelėje (2 lentelė). Kaip koreguoti dozę ir stebėti, žr. žemiau esančią 2 lentelę. Negalima viršyti $10 \mu g/kg$ kartą per savaitę leidžiamos dozės.

2 lentelė. Dozės koregavimo pagal trombocitų skaičių rekomendacijos

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	Veiksmas
< 50	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia padidinti $1 \mu g/kg$.
> 150 dvi savaites iš eilės	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia sumažinti $1 \mu g/kg$.
> 250	Preparato nevartoti, toliau kas savaitę tirti trombocitų skaičių. Tada, kai trombocitų skaičius sumažės iki $< 150 \times 10^9/l$, vaistinį preparatą reikėtų vėl pradėti vartoti, jo dozę sumažinus $1 \mu g/kg$.

Dėl skirtingo trombocitų atsako skirtingiems asmenims, kai kuriems pacientams po dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo trombocitų skaičius gali staiga nukristi žemiau nei $50 \times 10^9/l$ ribos. Šiais atvejais, jei kliniškai tikslinga, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, reikėtų apsvarstyti sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą esant aukštesniam trombocitų skaičiui (atitinkamai $200 \times 10^9/l$ ir $400 \times 10^9/l$).

Jeigu vartojant rekomenduojamą romiplostimo dozę išnyksta atsakas ar nepavyksta išlaikyti trombocitų atsako, reikia nedelsiant ieškoti tai sukėlusių veiksnių (žr. 4.4 skyrių „Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas“).

Gydymo nutraukimas

Gydymą romiplostimu reikia nutraukti, jeigu po keturių gydymo romiplostimu savaičių, vartojant didžiausią $10 \mu g/kg$ savaitės dozę, trombocitų skaičius nepadidėjo tiek, kad padėtų išvengti kliniškai reikšmingo kraujavimo.

Gydantis gydytojas turėtų periodiškai vertinti pacientų klinikinę būklę ir individualiai spręsti dėl gydymo tęsimo, o pacientams, kuriems nėra atlikta splenektomija, taip pat turėtų būti įvertintas jos poreikis. Tikėtina, kad nutraukus gydymą trombocitopenija pasikartos (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Jokių saugumo ir efektyvumo skirtumų nestebėta tarp < 65 metų ir ≥ 65 metų amžiaus pacientų (žr. 5.1 skyrių). Nors, vadovaujantis šiais duomenimis, vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia, preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai, nes kol kas tik nedidelis skaičius senyvų pacientų dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Vaikų populiacija

Romiplostimo saugumas ir veiksmingumas mažesniems nei vienerių metų vaikams neištirti.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Romiplostimo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (≥ 7 balai pagal *Child-Pugh* skalę), nebent tikėtina nauda yra didesnė už nustatytą vartų venos trombozės riziką pacientams, kuriems trombocitopenija yra susijusi su kepenų nepakankamumu ir gydoma trombopoetino (TPO) receptorių mimetikais (žr. 4.4 skyrių).

Jei yra būtina vartoti romiplostimą, tromboembolinių komplikacijų rizikai sumažinti reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Šiose pacientų grupėse oficialių klinikinių tyrimų neatlikta. Nplate šioms pacientų grupėms reikia vartoti atsargiai.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Ištirpinus miltelius, Nplate injekcinis tirpalas švirkščiamas po oda. Tirpalo tūris, kurį reikia sušvirkšti, gali būti labai mažas. Ruošiant Nplate reikia atidžiai apskaičiuoti dozę ir skiedimui pasirinkti tikslų sterilus injekcinio vandens kiekį. Jei individuali paciento dozė yra mažesnė nei 23 µg, norint užtikrinti tikslų dozavimą, reikia skiesti konservantų neturinčiu, steriliu, natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu (žr. 6.6 skyrių). Reikėtų užtikrinti, kad iš flakono ištraukiamas reikiamas Nplate tūris injekcijai po oda – turi būti naudojamas 0,01 ml padalomis graduotas švirkštas.

Vaikams savarankiškai leisti Nplate negalima.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba iš *E. coli* gautiems baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Trombocitopenijos ir kraujavimo pasikartojimas po gydymo nutraukimo

Tikėtina, kad nutraukus gydymą romiplostimu, trombocitopenija pasikartos. Kraujavimo rizika padidėja, jeigu gydymas romiplostimu nutraukiamas vartojant antikoagulantus ar antiagregantus. Nutraukus romiplostimo vartojimą, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo trombocitų skaičiaus sumažėjimo ir gydyti, kad būtų išvengta kraujavimo. Nutraukus gydymą romiplostimu, rekomenduojama iš naujo pradėti ITP gydymą pagal esamas rekomendacijas. Papildomos gydymosios priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (ar) antiagregantais nutraukimas, antikoagulantų sukkelto poveikio slopinimas ar trombocitų perpylimas.

Retikulinių skaidulų pagausėjimas kaulų čiulpuose

Manoma, kad retikulinių skaidulų kaulų čiulpuose padaugėja dėl TPO receptorių stimuliavimo, dėl ko kaulų čiulpuose padaugėja megakariocitų, kurie gali atpalaiduoti citokinus. Retikulinių skaidulų pagausėjimą galima įtarti pagal periferinių kraujo ląstelių morfologinius pokyčius, o jį nustatyti galima atliekant kaulų čiulpų biopsiją. Todėl, prieš pradedant gydymą romiplostimu ir jo metu, rekomenduojama dėl ląstelių morfologinių pokyčių atlikti periferinio kraujo tepinėlį ir bendrą kraujo tyrimą (BKT). Daugiau informacijos apie romiplostimo klinikinių tyrimų metu stebėtą retikulinių skaidulų pagausėjimą pateikta 4.8 skyriuje.

Jei pacientui vaistinis preparatas tampa neefektyvus arba, jei nustatoma pakitimų periferinio kraujo tepinėlyje, reikia nutraukti romiplostimo vartojimą, atlikti fizinį ištyrimą ir spręsti dėl kaulų čiulpų biopsijos, specialiai nudažant retikulines skaidulas, reikalingumo. Jei įmanoma, kaulų čiulpų biopsiją reikia palyginti su anksčiau atlikta biopsija. Jei pacientui vaistinis preparatas yra ir toliau efektyvus, o periferinio kraujo tepinėlyje nustatoma pakitimų, gydytojas turi atsižvelgti į klinikinę situaciją, apsvarstydamas kaulų čiulpų biopsijos reikalingumą, gydymo romiplostimu rizikos ir naudos santykį ir dar kartą įvertindamas alternatyvių ITP gydymo būdų galimybę.

Trombozė ar tromboembolinės komplikacijos

Vartojant romiplostimą ITP populiacijoje buvo pastebėti trombozės ir (arba) tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir miokardo infarktą. Šie reiškiniai pasireiškė nepriklausomai nuo trombocitų skaičiaus (žr. 4.8 skyrių). Trombozės ir (arba) tromboembolinių reiškinų dažnis klinikinių tyrimų metu buvo 6,0 % romiplostimo ir 3,6 % placebo grupėje. Atsargiai romiplostimo reikia skirti pacientams, kurie turi žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant įgimtus (pvz., Leideno V faktorius) ar įgytus rizikos veiksnius (pvz., AT III trūkumas, antifosfolipidinis sindromas), kurie yra vyresnio amžiaus, kuriems ilgesnį laiką taikoma imobilizacija, sergantiems piktybiniais navikais, vartojantiems kontraceptinius vaistinius preparatus ar pakaitinę hormonų terapiją, kuriems atliekama operacija ar patyrusiems traumą, nutukusiems ir rūkantiems pacientams. Rekomenduojama stebėti pacientus dėl trombozės ir (arba) tromboembolinių reiškinų požymių bei simptomų ir nedelsiant pradėti gydymą pagal įstaigos gaires ir standartinę medicinos praktiką.

Registruoti tromboembolinių reiškinų (TER), įskaitant ir vartų venos trombozę, pasireiškimo atvejai pacientams, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis ir vartojantiems romiplostimą. Šiai pacientų populiacijai romiplostimą reikia vartoti atsargiai. Reikia laikytis dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Vaistų vartojimo klaidos

Gauta pranešimų apie pacientų Nplate vartojimo klaidas, įskaitant per didelį ir per mažą vaisto dozių vartojimą. Turėtų būti laikomasi dozės apskaičiavimo ir dozės koregavimo rekomendacijų. Kai kuriems vaikams, norint suleisti tikslią dozę, po paruošimo tirpalą reikia papildomai skiesti, o tai gali padidinti vartojimo klaidų riziką (žr. 4.2 skyrių).

Perdozavimas gali sukelti reikšmingą trombocitų skaičiaus padidėjimą, susijusį su tromboze ir (arba) tromboembolinėmis komplikacijomis. Jei trombocitų skaičius labai padidėja, Nplate vartojimą reikia laikinai nutraukti ir stebėti trombocitų skaičių. Atnaujinti gydymą Nplate reikia laikantis dozavimo ir vartojimo rekomendacijų. Vartojant per mažą preparato dozę, trombocitų skaičius gali būti mažesnis nei tikimasi, todėl gali kilti kraujavimo rizika. Nplate vartojantiems pacientams turi būti stebimas trombocitų skaičius (žr. 4.2, 4.4 ir 4.9 skyrius).

Esančių mielodisplastinių sindromų (MDS) progresavimas

Teigiamas romiplostimo naudos ir rizikos santykis nustatytas tik ITP nulemtos trombocitopenijos gydymui (žr. 4.1 skyrių). Romiplostimo negalima vartoti kitų klinikinių būklių sukeltai trombocitopenijai gydyti.

Suaugusiems ir senyvo amžiaus pacientams ITP diagnozuojama atmetant kitas klininkines būkles, kurios pasireiškia trombocitopenija. Ypač būtina atvesti MDS diagnozę. Siekiant atvesti MDS, pacientams, turintiems sisteminių simptomų ar nenormalių požymių, tokių kaip padidėjęs periferinių blastinių ląstelių skaičius, ligos ir gydymo metu reikia atlikti kaulų čiulpų aspiracijas ir biopsijas.

Klinikinių tyrimų metu, kuriuose MDS sergantys suaugę pacientai vartojo romiplostimą, registruota laikino blastinių ląstelių skaičiaus padidėjimo ir MDS progresavimo į ŪML atvejų. Randomizuotame, placebo kontroliuojamame asmenų, kuriems yra MDS, tyrime, gydymas romiplostimu buvo nutrauktas anksčiau dėl to, kad romiplostimo vartojantiems pacientams ligos progresavimas į ŪML viršijo

skaitmeninę reikšmę ir cirkuliuojančių blastų buvo daugiau nei 10 %. Iš stebėtų MDS progresavimo į ŪML atvejų, MDS buvo labiau linkęs progresuoti į ŪML tiems pacientams, kuriems pradžioje nustatytas RAEB-1 (refrakterinė anemija su blastų pertekliumi-1), nei sergantiems mažesnės rizikos MDS.

Romiplostimo negalima vartoti MDS ar kitos ligos (ne ITP) sukeltai trombocitopenijai gydyti, ne klinikinių tyrimų metu.

Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas

Vartojant rekomenduojamą gydomąją romiplostimo dozę išnykus atsakui ar negalint išlaikyti trombocitų atsako, reikia ieškoti priežastinių veiksnių, įskaitant imunogeniškumą (žr. 4.8 skyrių) ir padidėjusį retikulinių skaidulų kiekį kaulų čiulpuose (žr. pirmiau).

Romiplostimo poveikis eritrocitams ir leukocitams

Pakitęs (sumažėjęs) eritrocitų ir leukocitų (padidėjęs) skaičius stebėtas neklinikinių toksikologinių tyrimų (su žiurkėmis ir beždžionėmis) metu bei ITP sergantiems pacientams. Pacientams, nepriklausomai nuo to, ar atlikta splenektomija, ar neatlikta, kartu gali pasireikšti anemija ir leukocitozė (4 savaitių laikotarpiu), tačiau jos dažniau nustatytos pacientams, kuriems prieš tai buvo atlikta splenektomija. Reikia spręsti dėl šių ląstelių rodiklių stebėjimo romiplostimu gydomiems pacientams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Galima sąveika tarp romiplostimo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų dėl jungimosi su plazmos baltymais išlieka nežinoma.

Klinikinių tyrimų metu kartu su romiplostimu ITP gydyti buvo naudoti šie vaistiniai preparatai: kortikosteroidai, danazolį ir (arba) azatiopriną, į veną švirkščiamas imunoglobulinas (IVIG) ir anti-D imunoglobulinas. Kai kartu su romiplostimu vartojama kitų vaistinių preparatų ITP gydyti, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad jis nepakistų daugiau nei rekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kortikosteroidų, danazolio ir azatioprino dozę galima sumažinti ar nutraukti jų vartojimą, kai šių preparatų skiriama kartu su romiplostimu (žr. 5.1 skyrių). Mažinant kitų ITP gydyti taikomų vaistinių preparatų dozę ar nutraukiant jų vartojimą, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad jis nesumažėtų žemiau rekomenduojamų ribų (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie romiplostimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad romiplostimas pereina placentos barjerą ir didina vaisiaus trombocitų skaičių. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu taip pat nustatyta persileidimų po implantacijos atvejų ir stebėtas nežymus perinatalinio jauniklių mirtingumo padidėjimas (žr. 5.3 skyrių).

Romiplostimo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar romiplostimas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo romiplostimu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nplate gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Klinikinių tyrimų metu kai kuriems pacientams pasireiškė nesunkus ar vidutinio sunkumo, laikinas galvos svaigimas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vadovaujantis suaugusių ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą 4 kontroliuojamuose ir 5 nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenų analize, nustatyta, kad bendras nepageidajamų reakcijų dažnis romiplostimu gydytų tiriamųjų populiacijoje buvo 91,5 % (248/271). Tyrimo populiacijoje vidutinė romiplostimo vartojimo trukmė buvo 50 savaičių.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali atsirasti gydant su Nplate, yra: trombocitopenijos atsinaujinimas ir kraujavimas nutraukus gydymą, padidėjęs retikulino kiekis kaulų čiulpuose, trombozės / tromboembolinės komplikacijos, vaisto vartojimo klaidos ir esamo MDS progresavimas į ŪML. Dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimo, dilgėlinės ir angioedemos atvejus) ir galvos skausmas.

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dažnio grupės apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje MedDRA organų sistemų klasės ir dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio dažnio tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Rinitas***	Gastroenteritas Faringitas*** Konjunktyvitas*** Ausies infekcija*** Sinusitas***/**** Bronchitas****	Gripas Lokalizauta infekcija Nazofaringitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (įskaitant cistas ir polipus)			Dauginė mieloma Mielofibrozę
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Kaulų čiulpų sutrikimas* Trombocitopenija* Anemija	Aplastinė anemija Kaulų čiulpų nepakankamumas Leukocitozė Splenomegalija Trombocitemija Trombocitų skaičiaus padidėjimas Nenormalus trombocitų skaičius
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas**	Angioneurozinė edema	

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Alkoholio netoleravimas Anoreksija Sumažėjęs apetitas Dehidratacija Podagra
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Depresija Nenormalūs sapnai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas Migrena Parestezija	Klonusas Disgeuzija Hipestezija Hipogeuzija Periferinė neuropatija Skersinio ančio trombozė
Akių sutrikimai			Junginės kraujavimas Akomodacijos sutrikimai Aklumas Akių sutrikimai Akių niežėjimas Padidėjęs ašarojimas Papildedema Regėjimo sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai		Palpitacijos	Miokardo infarktas Pagreitėjęs širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai		Raudonis Giliųjų venų trombozė	Hipotenzija Periferinė embolija Periferinė išemija Flebitas Paviršinis tromboflebitas Trombozė Eritromelalgija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas***	Plaučių embolija*	Kosulys Rinorėja Sausumas ryklėje Dusulys Nosies užgulimas Skausmas kvėpuojant
Virškinimo trakto sutrikimai	Viršutinės pilvo dalies skausmas***	Pykinimas Viduriavimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Dispepsija	Vėmimas Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Blogas burnos kvapas Disfagija Gastroezofaginio reflukso liga Hematochezija Kraujavimas iš burnos Diskomfortas skrandžio plote Stomatitas Dantų spalvos pakitimai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Vartų venos trombozė Padidėjęs transaminazių aktyvumas

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys Ekchimozė Bėrimas	Alopecija Fotosensibilizacijos reakcija Aknė Kontaktinis dermatitas Sausa oda Egzema Eritema Eksfoliacinis bėrimas Nenormalus plaukų augimas Mazgelinis niežulys Purpura Papulinis bėrimas Niežtintis bėrimas Odos mazgeliai Nenormalus odos kvapas Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija Mialgija Raumenų spazmai Galūnių skausmas Nugaros skausmas Kaulų skausmas	Raumenų įtempimas Raumenų silpnumas Pečių skausmas Raumenų trūkčiojimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Baltymo buvimas šlapime
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Kraujavimas iš makšties
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Periferinė edema Į gripą panaši liga Skausmas Astenija Karščiavimas Šaltkrėtis Injekcijos vietos reakcija Periferinis patinimas***	Kraujavimas injekcijos vietoje Krūtinės skausmas Dirglumas Negalavimas Veido edema Karščio pylimas Nervingumas
Tyrimai			Padidėjęs kraujospūdis Padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje Pakilusi kūno temperatūra Sumažėjęs svoris Padidėjęs svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas	

* Žr. 4.4 skyrių

** Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant bėrimą, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą

***Papildomos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pediatriiniuose tyrimuose

**** Papildomos nepageidaujamos reakcijos, stebėtos suaugusiems pacientams, kurių ITP trukmė buvo iki 12 mėnesių

Suaugusiųjų, kurių ITP trukmė iki 12 mėnesių, populiacija

Romiplostimo saugumo profilis visiems suaugusiems pacientams buvo panašus, nepriklausomai nuo ITP trukmės. Iš tų pacientų, kurie dalyvavo 9 ITP tyrimuose, į integruotą analizę, skirtą ≤ 12 mėnesių trukmės ITP ($n = 311$), buvo specialiai įtraukti 277 suaugę pacientai, kurių ITP buvo ≤ 12 mėnesių trukmės ir kurie gavo bent vieną romiplostimo dozę (taip pat žr. 5.1 skyrių). Šioje integruotoje analizėje romiplostimu gydytiems pacientams, kurių ITP trukmė buvo iki 12 mėnesių, nustatytos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (bent 5 % dažnumu ir bent 5 % dažniau vartojant Nplate, palyginus su placebo arba standartiniu gydymu) (tačiau šios nepageidaujamos reakcijos nebuvo nustatytos tiems suaugusiems pacientams, kurių ITP trukmė buvo > 12 mėnesių): bronchitas, sinusitas (registruota dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)).

Vaikų populiacija

Pediatrinuose tyrimuose 282 ITP sergantys vaikai buvo gydomi romiplostimu 2 kontroliuojamų ir 3 nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 65,4 savaitės. Bendras saugumo profilis buvo panašus į suaugusiųjų.

Vaikams nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos kiekvienoje vaikų ITP randomizuotoje saugumo grupėje (2 kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu) ir vaikų ITP saugumo grupėje (2 kontroliuojamų ir 3 nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu), kuriose jų dažnis buvo mažiausiai 5 % didesnis romiplostimo grupėje lyginant su placebo ir pasireiškė mažiausiai 5 % romiplostimu gydytų tiriamųjų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ITP sergantiems 1 metų ir vyresniems vaikams buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, rinitas, kosulys, burnos ir ryklės skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, viduriavimas, išbėrimas, karščiavimas, sumušimas (registruota labai dažnai ($\geq 1/10$)), faringitas, konjunktyvitas, ausies infekcija, gastroenteritas, sinusitas, purpura, dilgėlinė ir periferinis patinimas (registruota dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)).

Burnos ir ryklės skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, rinitas, faringitas, konjunktyvitas, ausies infekcija, sinusitas ir periferinis patinimas buvo vaikų tyrimuose papildomai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, lyginant su nustatytais suaugusiųjų tyrimuose.

Kai kurios suaugusiems nustatytos nepageidaujamos reakcijos vaikams registruotos dažniau: tokios kaip kosulys, viduriavimas, išbėrimas, karščiavimas ir sumušimas vaikams nustatytos labai dažnai ($\geq 1/10$), purpura ir dilgėlinė vaikams nustatytos dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Be to, manoma, kad su gydymu romiplostimu buvo susijusios ir toliau išvardytos reakcijos.

Kraujavimo atvejai

Visos suaugusiųjų ITP klinikinės programos metu buvo stebėta atvirkštinė priklausomybė tarp kraujavimo atvejų ir trombocitų skaičiaus. Visi kliniškai reikšmingi (≥ 3 laipsnio) kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 laipsnio kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$. Nebuvo stebėta jokių statistškai reikšmingų bendro kraujavimų atvejų dažnio skirtumų tarp Nplate ir placebo vartojusių pacientų.

Dviejų suaugusiųjų placebo kontroliuojamų tyrimų metu 9 pacientams nustatyti kraujavimo atvejai buvo registruoti kaip sunkūs (5 [6,0 %] romiplostimo grupėje, 4 [9,8 %] placebo grupėje: šansų santykis [romiplostimas / placebas] = 0,59; 95 % PI = (0,15; 2,31)). 2 ar didesnio laipsnio kraujavimo atvejai buvo registruoti 15 % romiplostimo vartojusių pacientų ir 34 % placebo gavusių pacientų (šansų santykis [romiplostimas / placebas] = 0,35; 95 % PI = (0,14; 0,85)).

3 fazės pediatriiniame tyrime vidutinis (SN) bendras kraujavimo epizodų (žr. 5.1 skyrių) skaičius buvo 1,9 (4,2) romiplostimo grupėje ir 4,0 (6,9) placebo grupėje.

Trombocitozė

Vadovaujantis suaugusių ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą 4 kontroliuojamuose ir 5 nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenų analize, nustatyti 3 trombocitozės atvejai, $n = 271$. Nė vienam iš 3 asmenų nebuvo stebėta jokių klinikinių simptomų, susijusių su padidėjusiu trombocitų skaičiumi.

Trombocitozė vaikams pasireiškė nedažnai (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), pasireiškimo dažnis 1 (0,4 %). Pasireiškimo dažnis 1 (0,4 %) buvo tiek ≥ 3 laipsnio, tiek sunkios trombocitozės.

Trombocitopenija nutraukus gydymą

Vadovaujantis visų suaugusių ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą 4 kontroliuojamuose ir 5 nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenų analize, nustatyti 4 trombocitopenijos po gydymo nutraukimo atvejai, $n = 271$ (žr. 4.4 skyrių).

Esančių mielodisplastinių sindromų (MDS) progresavimas

Randomizuotame, placebo kontroliuojamame suaugusių asmenų, kuriems yra MDS, tyrime, gydymas romiplostimu buvo nutrauktas anksčiau dėl to, kad, palyginti su placebo grupe, padidėjo pacientų, gydomų romiplostimu, MDS progresavimo į ŪML skaičius, ir laikinai padidėjo blastų skaičius. Iš stebėtų MDS progresavimo į ŪML atvejų, MDS buvo labiau linkęs progresuoti į ŪML tiems pacientams, kuriems pradžioje nustatytas RAEB-1 (refrakterinė anemija su blastų pertekliumi-1) (žr. 4.4 skyrių). Bendras išgyvenamumas buvo panašus kaip placebo grupėje.

Retikulinių skaidulų pagausėjimas kaulų čiulpuose

Atliekant suaugusiųjų klinikinius tyrimus dėl retikulinių skaidulų pagausėjimo, romiplostimo vartojimas buvo nutrauktas 4 pacientams iš 271. Dar 6 pacientams retikulinių skaidulų buvo nustatyta atliekant kaulų čiulpų biopsiją (žr. 4.4 skyrių).

Pediatriinio klinikinio tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) iš visų tiriamųjų, kuriems tyrimo metu buvo vertinta kaulų čiulpų biopsija, retikulino padaugėjo 5 iš 27 tiriamųjų (18,5 %) 1-aisiais metais po romiplostimo ekspozicijos (1 kohorta) ir 17 iš 36 tiriamųjų (47,2 %) 2-aisiais metais po romiplostimo ekspozicijos (2 kohorta). Tačiau nei vienam tiriamajam nenustatyta kaulų čiulpų pakitimų, neatitinkančių ITP diagnozės gydymo pradžioje arba gydymo eigoje.

Imunogeniškumas

Kaip ir kitų gydymui vartojamų baltymų atveju, galimas imunogeniškumas. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę ITP sergantys pacientai, metu buvo tiriami antikūnai prieš romiplostimą ir TPO. Nors 5,7 % (60 iš 1 046) pacientų nustatyti romiplostimą surišantys antikūnai ir 3,2 % (33 iš 1 046) TPO surišantys antikūnai, tik 4 pacientams nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai, bet šie antikūnai nesukėlė kryžminės reakcijos su endogeniniais TPO. Pastariesiems 4 pacientams tiriant paskutinius mėginius 2 pacientams neutralizuojančių romiplostimo antikūnų nebuvo nustatyta (laikiniai teigiami), o 2 pacientų rezultatai išliko teigiami (persistuojantys antikūnai). Anksčiau buvusių antikūnų prieš romiplostimą ir TPO dažnis buvo atitinkamai 3,3 % (35 iš 1 046) ir 3,0 % (31 iš 1 046).

Pediatriinių tyrimų metu romiplostimą surišančių antikūnų dažnis bet kuriuo metu buvo 9,6 % (27 iš 282). Iš 27 asmenų, 2 asmenims gydymo pradžioje jau buvo romiplostimą surišančių neneutralizuojančių antikūnų. Be to, 2,8 % (8 iš 282) asmenų nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai. Iš viso 3,9 % (11 iš 282) asmenų nustatyti TPO surišantys antikūnai bet kuriuo gydymo romiplostimu metu. Iš šių 11 asmenų, 2 asmenims surišantys TPO neneutralizuojantys antikūnai nustatyti prieš pradedant gydymą. Vieno paciento (0,35 %) neutralizuojančių antikūnų prieš TPO

rezultatas tyrimo metu buvo silpnai teigiamas (antikūnų prieš romiplostimą niekada nebuvo nustatyta), o tyrimo pradžioje – neigiamas. Pacientui nustatytas laikinas neutralizuojančių antikūnų prieš TPO atsakas, o tiriant paskutinį paciento mėginį tyrimo laikotarpiu rezultatas buvo neigiamas.

Į poregistracinį registro tyrimą buvo įtraukta 19 patvirtintų pediatriinių pacientų. Po gydymo romiplostimą surišančių antikūnų nustatymo dažnis buvo 16 % (3 iš 19), iš kurių 5,3 % (1 iš 19) buvo nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai. Antikūnų prieš TPO nenustatyta. Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukti 184 patvirtinti suaugę pacientai, kuriems po gydymo romiplostimą surišančių antikūnų nustatymo dažnis buvo 3,8 % (7 iš 184), iš kurių 0,5 % (1 iš 184) buvo nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai. Iš viso 2,2 % (4 iš 184) suaugusių pacientų susidarė surišantys, neneutralizuojantys antikūnai prieš TPO.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Žiurkėms, kurioms buvo paskirta vienkartinė 1 000 µg/kg, arba beždžionėms, kurioms buvo skirtos kartotinės 500 µg/kg romiplostimo dozės (atitinkamai, 100 ar 50 kartų didesnės už didžiausią klinikinę 10 µg/kg dozę), jokių nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

Perdozavus, gali žymiai padidėti trombocitų skaičius ir sukelti trombozę ar tromboembolines komplikacijas. Jei trombocitų skaičius labai padidėja, Nplate vartojimą reikia laikinai nutraukti ir stebėti trombocitų skaičių. Gydymas Nplate atnaujinamas vadovaujantis dozavimo ir vartojimo metodo rekomendacijomis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai, kiti sisteminio veikimo hemostatikai, ATC kodas – B02BX04

Veikimo mechanizmas

Romiplostimas yra Fc-peptidinis fuzijos baltymas (peptidinis antikūnas), kuris per TPO receptorių (taip pat vadinamus cMpl) perduoda signalą ir aktyvuoja viduląstelinį transkripcijos kelią, kad padidėtų trombocitų gamyba. Peptidinio antikūno molekulė yra sudaryta iš žmogaus imunoglobulino IgG1 Fc domeno, kiekvienas vienos grandinės subvienetas yra kovalentine jungtimi prijungtas prie peptidinės grandinės C galo, kuriame yra 2 prie TPO receptorių besijungiantys domenai.

Romiplostimo aminorūgščių seka nėra homologiška endogeninio TPO sekai. Iki klinikinių ir klinikinių tyrimų metu antikūnai prieš romiplostimą nesukėlė kryžminės reakcijos su endogeniniu TPO.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Romiplostimo saugumas ir efektyvumas buvo tirtas iki 3 metų trukusio nuolatinio gydymo metu. Klinikinių tyrimų metu gydymas romiplostimu nulėmė nuo dozės priklausomą trombocitų skaičiaus padidėjimą. Laikas, per kurį pasiekiamas didžiausias poveikis trombocitų skaičiui, yra maždaug 10–14 dienų, ir jis nepriklauso nuo dozės. ITP sergantiems pacientams po vienkartinės 1–10 µg/kg romiplostimo dozės po oda, per 2–3 savaitių periodą didžiausias trombocitų skaičius buvo nuo 1,3 iki 14,9 karto didesnis nei pradinis trombocitų skaičius ir atsako stiprumas skyrėsi tarp pacientų. ITP

sergančių pacientų, kuriems buvo suleistos 6 savaitinės 1 ar 3 $\mu\text{g/kg}$ romiplostimo dozės, trombocitų skaičius buvo nuo 50 iki $450 \times 10^9/\text{l}$ daugumai pacientų. Iš 271 ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą per klinikinius tyrimus, 55 (20 %) buvo 65 metų ir vyresni, o 27 (10 %) – 75 metų ir vyresni. Jokių saugumo ar efektyvumo skirtumų tarp vyresnių ir jaunesnių pacientų placebo kontroliuojamų tyrimų metu stebėta nebuvo.

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai

Romiplostimo saugumas ir efektyvumas buvo vertintas dviejų placebo kontroliuojamų, dvigubai aklių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ITP sergantys suaugusieji, kurie prieš tyrimo pradžią pabaigė bent vieną gydymo kursą ir atstovavo visai tokių, ITP sergančių pacientų įvairovei.

S1 tyrime (20030212) dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo atlikta splenektomija ir kuriems ankstesni gydymo metodai nesukėlė adekvataus atsako ar pacientai jų netoleravo. Pacientams priėmimo į tyrimą metu laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 2,1 metų (svyravo nuo 0,1 iki 31,6). Iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 3 (svyravo nuo 1 iki 7). Iki tyrimo gydymui buvo skirti šie vaistiniai preparatai: kortikosteroidai (90 % visų pacientų), imunoglobulinai (76 %), rituksimabas (29 %), citotoksiniai vaistiniai preparatai (21 %), danazolas (11 %) ir azatioprinas (5 %). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo $19 \times 10^9/\text{l}$.

S2 tyrime (20030105) dalyvavo pacientai, kuriems buvo atlikta splenektomija, bet kuriems ir toliau išliko trombocitopenija. Pacientams priėmimo į tyrimą metu laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 8 metai (svyravo nuo 0,6 iki 44,8). Be splenektomijos, iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 6 (svyravo nuo 3 iki 10). Iki tyrimo gydymui skirti šie vaistiniai preparatai: kortikosteroidai (98 % visų pacientų), imunoglobulinai (97 %), rituksimabas (71 %), danazolis (37 %), citotoksiniai vaistiniai preparatai (68 %) ir azatioprinas (24 %). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo $14 \times 10^9/\text{l}$.

Abiejų tyrimų struktūra buvo panaši. Pacientai (≥ 18 metų) atsitiktine tvarka, santykiu 2:1, buvo suskirstyti į grupes, kurių viena gavo pradinę 1 $\mu\text{g/kg}$ romiplostimo dozę, kita – placebo. Pacientams 24 savaites kartą per savaitę buvo atliekama injekcija po oda. Dozė buvo koreguojama taip, kad būtų palaikomas reikiamas trombocitų skaičius (nuo 50 iki $200 \times 10^9/\text{l}$). Per abu tyrimus efektyvumas buvo vertinamas pagal pacientų, kuriems buvo gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, proporcijos padidėjimą. Pacientams, kuriems buvo atlikta splenektomija, vidutinė savaitės dozė buvo 3 $\mu\text{g/kg}$, o tiems, kuriems nebuvo atlikta splenektomija, – 2 $\mu\text{g/kg}$.

Abiejuose tyrimuose reikšmingai didesnei Nplate vartojusių pacientų daliai buvo gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, palyginti su placebo grupe. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu per 6 gydymo mėnesius romiplostimo vartojimas padėjo išlaikyti po pirmųjų 4 savaičių pasiektą $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ trombocitų skaičių nuo 50 % iki 70 % pacientų. Per 6 gydymo mėnesius trombocitų skaičiaus atsakas buvo gautas nuo 0 % iki 7 % pacientų placebo grupėje. Pagrindinių efektyvumo vertinamųjų baigčių santrauka pateikta toliau.

Placebu kontroliuojamų tyrimų pagrindinių efektyvumo rezultatų santrauka

	1 tyrimas pacientai, kuriems neatlikta splenektomija		2 tyrimas pacientai, kuriems atlikta splenektomija		Sujungti 1 ir 2 tyrimai	
	Romiplosti- mas (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas ilgalaikis trombocitų atsakas^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % PI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p vertė	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas bendras trombocitų atsakas^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % PI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Vidutinis savaičių skaičius, kurių metu gautas trombocitų atsakas^c	15	1	12	0	14	1
(SN)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Pacientų skaičius (%), kuriems reikėjo papildomo gydymo^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % PI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p vertė	0,001		0,0175		< 0,0001	

	1 tyrimas pacientai, kuriems neatlikta splenektomija		2 tyrimas pacientai, kuriems atlikta splenektomija		Sujungti 1 ir 2 tyrimai	
	Romiplosti- mas (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, vartojant stabilią dozę^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % PI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p vertė	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Ilgalaikiu trombocitų atsaku buvo apibūdintas toks atsakas, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ šešis ar daugiau kartų per 18–25-ąją tyrimo savaites ir kai per visą gydymo laikotarpį neprireikė papildomo gydymo.

^b Bendru trombocitų atsaku laikomas ilgalaikis arba laikinas trombocitų atsakas. Laikinas trombocitų atsakas registruotas tada, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ keturis ar daugiau kartų per 2–25-ąją tyrimo savaites, bet, kai ilgalaikio trombocitų atsako nebuvo gauta. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo.

^c Savaičių skaičius, kurių metu gautas trombocitų atsakas – tai savaičių skaičius, kurių metu trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ per 2–25-ąją tyrimo savaitę. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo.

^d Papildomas gydymas – tai bet koks gydymas, skirtas trombocitų skaičiui padidinti. Nebuvo laikoma, kad pacientui gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, jei jam prireikė papildomo gydymo. Kaip papildomą gydymą, tyrimų metu buvo leista vartoti: į veną leidžiamus imunoglobulinus (IVIG), trombocitų perpylimą, anti-D imunoglobuliną ir kortikosteroidus.

^e Stabili dozė – tai dozė, kuri per paskutiniąsias 8 gydymo savaites svyravo $\pm 1 \mu g/kg$.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo naujai diagnozuota arba persistuojančia ITP sergantys suaugę pacientai, rezultatai

Tyrimas S3 (20080435) buvo vienos grupės atviras tyrimas, skirtas suaugusiems pacientams, kurių atsakas į pirmos eilės gydymą buvo nepakankamas (trombocitų skaičius $\leq 30 \times 10^9/l$). Į tyrimą buvo įtraukti 75 pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 39 metai (svyravo nuo 19 iki 85) ir tarp kurių 59 % buvo moterys.

Laiko nuo ITP diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą mediana buvo 2,2 mėnesio (svyravo nuo 0,1 iki 6,6). Šešiasdešimties procentų pacientų (n = 45) ITP trukmė buvo < 3 mėnesiai, o 40 % (n = 30) ITP trukmė buvo ≥ 3 mėnesiai. Trombocitų skaičiaus mediana atrankos metu buvo $20 \times 10^9/l$. Anksčiau nuo ITP jie buvo gydyti kortikosteroidais, imunoglobulinais ir anti-D imunoglobulinais. Pacientams, kuriems jau buvo pradėtas ITP medicininis gydymas pagal pastovų dozavimo grafiką, buvo leista tyrimų metu tęsti tų vaistų vartojimą. Buvo leidžiama taikyti papildomą gydymą (t. y. kortikosteroidus, IVIG, trombocitų transfuzijas, anti-D imunoglobuliną, dapsoną, danazolą ir azatiopriną).

Pacientai per 12 mėnesių gydymo laikotarpį kas savaitę gavo po vieną romiplostimo injekciją po oda, dozės jiems buvo individualiai koreguojamos, siekiant palaikyti trombocitų skaičių (nuo $50 \times 10^9/l$ iki $200 \times 10^9/l$). Tyrimo metu savaitinės romiplostimo dozės mediana buvo $3 \mu g/kg$ (25-as – 75-as procentilis: 2–4 $\mu g/kg$).

Per 12 mėnesių gydymo laikotarpį iš 75 į tyrimą 20080435 įtrauktų pacientų 70 (93 %) pacientų trombocitų atsakas buvo $\geq 50 \times 10^9/l$. Per 12 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis mėnesių, per kuriuos fiksuotas trombocitų atsakas, skaičius buvo 9,2 (95 % PI: 8,3, 10,1) mėnesio; mediana buvo 11 (95 % PI: 10, 11) mėnesių. Laiko iki pirmojo trombocitų atsako medianos Kaplano-Mejerio įvertis buvo 2,1 savaitės (95 % PI: 1,1, 3,0). Dvidešimt keturi (32 %) pacientai pasiekė išliekančią gydymo nebereikalaujančią remisiją, kuri apibrėžiama kaip trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$ per kiekvieną skaičiavimą mažiausiai 6 mėnesių laikotarpiu, nevartojant romiplostimo ir kitų vaistinių preparatų nuo ITP (gretutinių ar gelbstimųjų); laiko iki momento, nuo kurio per kiekvieną trombocitų skaičiavimą buvo gaunama $\geq 50 \times 10^9/l$ mažiausiai 6 mėnesius, mediana buvo 27 savaitės (svyravo nuo 6 iki 57).

Iš tų pacientų, kurie dalyvavo 9 ITP tyrimuose (įskaitant tyrimą S3), į integruotą veiksmingumo analizę buvo įtraukti 277 suaugę pacientai, kurių ITP buvo ≤ 12 mėnesių trukmės ir kurie gavo bent vieną romiplostimo dozę. Iš 277 romiplostimu gydytų pacientų 140 pacientų sirgo naujai diagnozuota ITP (ITP trukmė < 3 mėnesiai) ir 137 pacientai sirgo persistuojančia ITP (ITP trukmė nuo ≥ 3 iki ≤ 12 mėnesių). Ilgalaiķ trombocitų atsaką, apibūdinamą kaip mažiausiai 6 kartus per 18–25 gydymo savaites nustatytas savaitinis trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$, pasiekusių pacientų dalis buvo 50 % (95 % PI: nuo 41,4 % iki 58,6 %) tarp 140 pacientų, sergančių naujai diagnozuota ITP, ir 55 % (95 % PI: nuo 46,7 % iki 64,0 %) tarp 137 pacientų, sergančių persistuojančia ITP. Laiko, kai buvo fiksuojamas trombocitų atsakas $\geq 50 \times 10^9/l$, procentinės dalies mediana (Q1, Q3) buvo atitinkamai 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) tarp naujai diagnozuota ITP sergančių pacientų ir 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) tarp persistuojančia ITP sergančių pacientų. Be to, papildomo gydymo reikėjo 47,4 % naujai diagnozuota ITP sergančių pacientų ir 44,9 % persistuojančia ITP sergančių pacientų.

Pacientų, kuriems neatlikta splenektomija, tyrimų rezultatai, gauti lyginant su standartiniu gydymu (SG)

Tyrimas S4 (20060131) buvo atviras, atsitiktinių imčių, 52 savaičių trukmės tyrimas, kurio metu suaugę tiriamieji vartojo romiplostimo arba buvo taikomas standartinis gydymas (SG). Pacientams priėmimo į tyrimą metu laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 2 metai (svyravo nuo 0,01 iki 44,2). Šio tyrimo metu buvo vertinami ITP sergantys pacientai, kurių trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$ ir kuriems nebuvo atlikta splenektomija. Romiplostimas buvo skiriamas 157 tiriamiesiems injekcijomis po oda kartą per savaitę pradedant 3 $\mu g/kg$ doze ir tyrimo metu ją koreguojant nuo 1 iki 10 $\mu g/kg$, kad trombocitų skaičius išliktų nuo 50 iki $200 \times 10^9/l$. 77 tiriamiesiems buvo taikytas SG pagal nustatytus standartinius reikalavimus ar gydymo gaires.

Bendras tiriamųjų, kuriems buvo atlikta splenektomija, procentas romiplostimo grupėje buvo 8,9 % (14 iš 157 tiriamųjų), SG grupėje – 36,4 % (28 iš 77 tiriamųjų), šansų santykis (romiplostimas / SG) 0,17 (PI 95 %: 0,08; 0,35).

Bendras tiriamųjų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, procentas romiplostimo grupėje buvo 11,5 % (18 iš 157 tiriamųjų), SG grupėje – 29,9 % (23 iš 77 tiriamųjų), šansų santykis (romiplostimas / SG) 0,31 (PI 95 %: 0,15; 0,61).

Iš 157 atsitiktinių imčių būdu priskirtų romiplostimo grupei tiriamųjų, trys tiriamieji romiplostimo nevartojo. Iš 154 tiriamųjų, vartojusių romiplostimą, bendra romiplostimo ekspozicijos mediana buvo 52,0 savaitės ir svyravo nuo 2 iki 53 savaičių. Dažniausiai vartojama savaitės dozė svyravo nuo 3 iki 5 $\mu g/kg$ (atitinkamai 25-as–75-as procentilis; mediana 3 $\mu g/kg$).

Iš 77 atsitiktinių imčių būdu priskirtų SG grupei tiriamųjų, dviems tiriamiesiems joks SG nebuvo taikytas. Iš 75 tiriamųjų, vartojusių nors vieną SG dozę, bendra SG ekspozicijos mediana buvo 51 savaitė ir svyravo nuo 0,4 iki 52 savaičių.

Kartu ITP gydyti vartoti leistų vaistinių preparatų poreikio sumažėjimas

Abiejuose placebo kontroliuojamuose, dvigubai akluose tyrimuose suaugusiems pacientams, kurie pastoviomis dozėmis jau vartojo ITP gydyti skirtus vaistinius preparatus, tuos vaistinius preparatus (kortikosteroidus, danazolį ir (arba) azatiopriną) buvo leista ir toliau vartoti tyrimo metu. Tyrimo

pradžioje dvidešimt vienas pacientas, kuriam nebuvo atlikta splenektomija, ir 18 pacientų, kuriems buvo atlikta splenektomija, vartojo ITP gydyti skirtus vaistinius preparatus (pirmiausia kortikosteroidus). Gydomo periodo pabaigoje visi (100 %) pacientai, kuriems buvo atlikta splenektomija, ir, kurie vartojo romiplostimą, galėjo daugiau kaip 25 % sumažinti kartu vartojamų ITP gydyti skirtų vaistų dozę arba nutraukti jų vartojimą, palyginti su 17 % placebo vartojusių pacientų. Gydomo periodo pabaigoje septyniasdešimt trys procentai pacientų, kuriems nebuvo atlikta splenektomija, ir, kurie vartojo romiplostimą, galėjo daugiau kaip 25 % sumažinti kartu vartojamų ITP gydyti skirtų vaistų dozę arba nutraukti jų vartojimą, palyginti su 50 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.5 skyrių).

Kraujavimo atvejai

Visos suaugusiųjų ITP klinikinės programos metu buvo stebėta atvirkštinė priklausomybė tarp kraujavimo atvejų ir trombocitų skaičiaus. Visi kliniškai reikšmingi (≥ 3 laipsnio) kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 laipsnio kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$. Nebuvo stebėta jokių statistiškai reikšmingų bendro kraujavimų atvejų dažnio skirtumų tarp romiplostimo ir placebo vartojusių pacientų.

Dviejų suaugusiųjų placebo kontroliuojamų tyrimų metu 9 pacientams nustatyti kraujavimo atvejai buvo registruoti kaip sunkūs (5 [6,0 %] romiplostimo grupėje, 4 [9,8 %] placebo grupėje: šansų santykis [romiplostimas / placebo] = 0,59; 95 % PI = (0,15; 2,31)). 2 ar didesnio laipsnio kraujavimo atvejai buvo registruoti 15 % romiplostimo vartojusių pacientų ir 34 % placebo gavusių pacientų (šansų santykis [romiplostimas / placebo] = 0,35; 95 % PI = (0,14; 0,85)).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti jaunesnių nei 1 metų vaikų duomenis.

Romiplostimo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas dviejų placebo kontroliuojamų, dvigubai koduotų tyrimų metu. Tyrimas S5 (20080279) buvo 3 fazės tyrimas, kurio metu buvo gydoma romiplostimu 24 savaites, ir tyrimas S6 (20060195) buvo 1-2 fazės tyrimas, kurio metu romiplostimu buvo gydoma 12 savaičių (iki 16 savaičių buvo gydomi tie, kurie buvo tinkami tyrimui ir kuriems pasireiškė atsakas, jiems 4 savaites buvo vertinama farmakokinetika).

Į abu tyrimus buvo įtraukti ITP sergantys pediatriiniai pacientai (nuo ≥ 1 metų iki < 18 metų), kuriems buvo trombocitopenija (apibūdinama, kai 2 kartus nustatytas trombocitų skaičių vidurkis abiejuose tyrimuose buvo $\leq 30 \times 10^9/l$ ir neviršijo $> 35 \times 10^9/l$) nepriklausomai nuo to, ar atlikta splenektomija, ar ne.

S5 tyrime 62 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo priskirti vartoti romiplostimą ($n = 42$) arba placebo ($n = 20$) ir priskirti prie 1 iš 3 amžiaus kohortų. Pradinė romiplostimo dozė $1 \mu g/kg$ ir kitos dozės buvo koreguojamos siekiant palaikyti trombocitų skaičių (nuo 50 iki $200 \times 10^9/l$). Dažniausiai vartojama savaitės dozė buvo 3–10 $\mu g/kg$ ir didžiausia leidžiama dozė tyrime buvo 10 $\mu g/kg$. Pacientams 24 savaites kartą per savaitę buvo atliekama injekcija po oda. Iš šių 62 tiriamųjų, 48 tiriamiesiems ITP buvo > 12 mėnesių trukmės (32 tiriamieji vartojo romiplostimą ir 16 tiriamųjų vartojo placebo).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikio atsako dažnis, apibūdinamas kaip mažiausiai 6 savaites išliekantis trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$, pasiektas per 18 iš 25 gydymo savaičių. Bendrai, pirminė vertinamoji baigtis nustatyta reikšmingai didesniai skaičiui tiriamųjų romiplostimo grupėje nei placebo grupėje ($p = 0,0018$). Iš viso 22 tiriamiesiems (52 %) pasireiškė ilgalaikis trombocitų atsakas romiplostimo grupėje lyginant su 2 tiriamiesiems (10 %) placebo grupėje: nuo ≥ 1 iki < 6 metų 38 % lyginant su 25 %; nuo ≥ 6 iki < 12 metų 56 % lyginant su 11 %; nuo ≥ 12 iki < 18 metų 56 % lyginant su 0.

Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje ilgalaikio atsako dažnis taip pat buvo reikšmingai didesnis romiplostimo grupėje, palyginti su placebo grupe ($p = 0,0022$). Iš viso 17 tiriamųjų (53,1 %)

nustatytas ilgalaikis trombocitų atsakas romiplostimo grupėje lyginant su 1 tiriamuoju (6,3 %) placebo grupėje: nuo ≥ 1 iki < 6 metų 28,6 % lyginant su 25%; nuo ≥ 6 iki < 12 metų 63,6 % lyginant su 0 %; nuo ≥ 12 iki < 18 metų 57,1 % lyginant su 0 %.

Bendras kraujavimo epizodas buvo apibūdintas kaip kliniškai reikšmingas kraujavimo atvejis arba pagalbinių vaistinių preparatų vartojimas siekiant išvengti kliniškai reikšmingo kraujavimo 2–25 gydymo savaičių laikotarpiu. Kliniškai reikšmingas kraujavimo atvejis buvo apibūdintas remiantis bendrųjų nepageidaujamo poveikio terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 3.0 versija kaip ≥ 2 laipsnio kraujavimo atvejis. Vidutinis (SN) bendras kraujavimo epizodų skaičius buvo 1,9 (4,2) romiplostimo grupėje ir 4,0 (6,9) placebo grupėje, kai kraujavimo atvejų skaičiaus mediana (Q1, Q3) buvo 0,0 (0; 2) romiplostimo grupėje ir 0,5 (0; 4,5) placebo grupėje. Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje vidutinis (SN) bendras kraujavimo atvejų skaičius buvo 2,1 (4,7) romiplostimo grupėje ir 4,2 (7,5) placebo grupėje, kai kraujavimo atvejų skaičiaus mediana (Q1, Q3) buvo 0,0 (0; 2) romiplostimo grupėje ir 0,0 (0; 4) placebo grupėje. Kadangi pagalbinių vaistų vartojimo dažnio statistinis tyrimas nebuvo reikšmingas, bendro kraujavimo atvejų baigčių skaičiaus statistinis tyrimas neatliktas.

Tyrimo S6 metu 22 tiriamieji atsitiktinių imčių būdu santykiu 3:1 buvo priskirti vartoti romiplostimo ($n = 17$) arba placebo ($n = 5$). Dozės buvo didinamos palaipsniui po $2 \mu\text{g/kg}$ kas 2 savaites ir tikslinis trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Gydymas romiplostimu lėmė statistiškai reikšmingai didesnę trombocitų atsako dažnį lyginant su placebo ($p = 0,0008$). Iš 22 tiriamųjų 17 tiriamųjų ITP buvo > 12 mėnesių trukmės (14 tiriamųjų vartojo romiplostimo ir 3 tiriamieji vartojo placebo). Gydymas romiplostimu lėmė statistiškai reikšmingai didesnę trombocitų atsako dažnį lyginant su placebo ($p = 0,0147$).

Tiriamuosius vaikus, kurie baigė dalyvavimą romiplostimo tyrime (įskaitant S5 tyrimą), buvo galima įtraukti į S7 (20090340) tyrimą, atvirą tęstinį tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti ilgalaikio romiplostimo vartojimo saugumą ir veiksmingumą ITP sergantiems vaikams, kuriems yra trombocitopenija.

Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukti 66 tiriamieji, įskaitant 54 tiriamuosius (82 %), kurie baigė dalyvavimą S5 tyrime. Iš jų 65 tiriamieji (98,5 %) gavo mažiausiai 1 romiplostimo dozę. Gydymo trukmės mediana (Q1, Q3) buvo 135,0 savaitės (95,0 savaitės, 184,0 savaitės). Vidutinė savaitės dozės mediana (Q1, Q3) buvo $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$; $8,79 \mu\text{g/kg}$). Gydymo metu tiriamųjų dažniausiai vartojamos dozės mediana (Q1, Q3) buvo $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$; $10,0 \mu\text{g/kg}$). Iš 66 į tyrimą įtrauktų tiriamųjų 63 tiriamiesiems ITP buvo > 12 mėnesių trukmės. Visi 63 tiriamieji gavo mažiausiai 1 romiplostimo dozę. Gydymo trukmės mediana (Q1, Q3) buvo 138,0 savaitės (91,1 savaitės, 186,0 savaitės). Vidutinė savaitės dozės mediana (Q1, Q3) buvo $4,82 \mu\text{g/kg}$ ($1,88 \mu\text{g/kg}$; $8,79 \mu\text{g/kg}$). Gydymo metu tiriamųjų dažniausiai vartojamos dozės mediana (Q1, Q3) buvo $5,0 \mu\text{g/kg}$ ($1,0 \mu\text{g/kg}$; $10,0 \mu\text{g/kg}$).

Viso tyrimo metu tiriamųjų bendras trombocitų atsako dažnis (1 kartą arba daugiau nustatytas trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ nevartojant pagalbinių vaistų) buvo 93,8 % ($n = 61$) ir buvo panašus visose amžiaus grupėse. Visų tiriamųjų mėnesių skaičiaus, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 30,0 mėnesių (13,0 mėnesių; 43,0 mėnesiai) ir dalyvavimo tyrime mediana (Q1, Q3) buvo 34,0 mėnesiai (24,0 mėnesiai; 46,0 mėnesiai). Visų tiriamųjų procentinė mėnesių, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) ir buvo panaši visose amžiaus grupėse.

Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje bendras trombocitų atsako dažnis buvo 93,7 % ($n = 59$) ir buvo panašus visose amžiaus grupėse. Visų tiriamųjų mėnesių skaičiaus, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 30,0 mėnesių (13,0 mėnesių; 43,0 mėnesiai) ir dalyvavimo tyrime mediana (Q1, Q3) buvo 35,0 mėnesiai (23,0 mėnesiai; 47,0 mėnesiai). Visų tiriamųjų procentinė mėnesių, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) ir buvo panaši visose amžiaus grupėse.

Iš viso 31 tiriamajam (47,7 %) tyrimo metu papildomai buvo taikytas ITP gydymas, įskaitant 23 tiriamuosius (35,4 %), kurie vartojo pagalbinius vaistus, ir 5 tiriamuosius (7,7 %), kurie ITP vaistus vartojo nuo tyrimo pradžios. Nustatyta, kad papildomas ITP vaistų vartojimas turėjo tendenciją mažinti tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičių: nuo 30,8 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki < 20,0 % (nuo 13 iki 240 savaitės), o vėliau 0 % nuo 240 savaitės iki tyrimo pabaigos.

Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje, 29 tiriamiesiems (46,0 %) tyrimo metu papildomai buvo taikytas ITP gydymas, įskaitant 21 tiriamąjį (33,3 %), kurie vartojo pagalbinių vaistinių preparatų, ir 5 tiriamuosius (7,9 %), kurie ITP vaistinių preparatų vartojo nuo tyrimo pradžios. Nustatyta, kad papildomas ITP vaistų vartojimas turėjo tendenciją mažinti tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičių: nuo 31,7 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki < 20,0 % (nuo 13 iki 240 savaitės), o vėliau 0 % nuo 240 savaitės iki tyrimo pabaigos.

Nustatyta, kad pagalbinių vaistinių preparatų vartojimas turi tendenciją mažinti tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičių: nuo 24,6 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki < 13,0 % (nuo 13 iki 216 savaitės), o vėliau 0 % nuo 216 savaitės iki tyrimo pabaigos. Panašus pagalbinių vaistinių preparatų vartojančių tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičiaus sumažėjimas nustatytas ir sergančių ITP > 12 mėnesių pogrupyje: nuo 25,4 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki ≤ 13,1 % (nuo 13 iki 216 savaitės), o vėliau 0 % nuo 216 savaitės iki tyrimo pabaigos.

Tyrimas S8 (20101221) buvo 3 fazės, ilgalaikis, vienos grupės, atviras, daugiacentris tyrimas su 203 pacientais vaikais, kuriems ITP buvo diagnozuota mažiausiai 6 mėnesius ir kuriems jau buvo taikytas mažiausiai 1 gydymas nuo ITP (ne romiplostimas) arba kuriems kiti ITP gydymo būdai netiko. Romiplostimas buvo kartą per savaitę leidžiamas po oda, pradedant nuo 1 µg/kg dozės ir kas savaitę didinant iki maksimalios 10 µg/kg dozės, kad būtų pasiektas tikslinis trombocitų skaičius nuo $50 \times 10^9/l$ iki $200 \times 10^9/l$. Pacientų amžiaus mediana buvo 10 metų (svyravo nuo 1 iki 17 metų), o gydymo trukmės mediana buvo 155,9 savaitės (svyravo nuo 8,0 iki 163,0).

Laiko, kai buvo fiksuojamas trombocitų atsakas (trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$) per pirmuosius 6 mėnesius nuo romiplostimo skyrimo pradžios be pagalbinių vaistinių preparatų vartojimo paskutines 4 savaites, vidurkis (SN) ir mediana buvo atitinkamai 50,57 % (37,01) ir 50,0 %. Pagalbinių vaistinių preparatų vartojo iš viso šešiasdešimt (29,6 %) tiriamųjų. Buvo leidžiama vartoti pagalbinių vaistinių preparatų (t. y. kortikosteroidų, trombocitų transfuzijų, IVIG, azatioprino, anti-D imunoglobulino ir danazolo).

Tyrimo S8 metu taip pat buvo vertinama, ar romiplostimu gydomų ITP sergančių pacientų vaikų kaulų čiulpuose susidaro retikulino ir kolageno, taip pat ar juose nėra nukrypimų nuo normos. Retikulino ir kolageno vertinimams buvo naudojama modifikuota Bauermeisterio vertinimo skalė, o kaulų čiulpų nukrypimai nuo normos buvo nustatomi pasitelkiant citogenetiką ir fluorescencinę *in situ* hibridizaciją (FISH). Priklausomai nuo kohortos, kuriai pacientai buvo priskirti įtraukimo į tyrimą metu, jų kaulų čiulpai retikulino ir kolageno atžvilgiu buvo vertinami 1-aisiais metais (1 kohorta) arba 2-aisiais metais (2 kohorta), lyginant su kaulų čiulpais tyrimo pradžioje. Tarp iš viso 79 pacientų, įtrauktų į 2 kohortas, 27 iš 30 (90 %) pacientų 1-oje kohortoje ir 36 iš 49 (73,5 %) pacientų 2-oje kohortoje tyrimo metu buvo atliktos vertinimui tinkamos kaulų čiulpų biopsijos. Paspartėjęs retikulino skaidulų susidarymas buvo nustatytas 18,5 % (5 iš 27) pacientų 1-oje kohortoje ir 47,2 % (17 iš 36) pacientų 2-oje kohortoje. Nė vienam pacientui abiejose kohortose nepradėjo vystytis kolageno fibrozė ar koks nors kaulų čiulpų nukrypimas nuo normos, kuris būtų nebūdingas ITP diagnozei.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Romiplostimo farmakokinetikos tyrimai apėmė ir taikinių, kurie, kaip manoma, yra ant trombocitų ir kitų trombopoetinės linijos ląstelių, pvz., megakariocitų, esantys TPO receptoriai, nulemtą kinetiką.

Absorbcija

Po oda sušvirkštus 3–15 µg/kg romiplostimo, didžiausia romiplostimo koncentracija serume ITP sergantiems pacientams susidarė po 7–50 valandų (mediana – 14 valandų). Įvairių pacientų

koncentracija serume buvo skirtinga ir nekoreliavo su paskirta doze. Romiplostimo koncentracija serume buvo atvirkščiai proporcinga trombocitų skaičiui.

Pasiskirstymas

Sveikiems savanoriams po romiplostimo injekcijos į veną, romiplostimo pasiskirstymo tūrio mažėjimas buvo nelinijinis, nuo 122 ml/kg, 78,8 ml/kg iki 48,2 ml/kg, kai į veną buvo, atitinkamai, sušvirkšta 0,3 µg/kg, 1,0 µg/kg ir 10 µg/kg. Šis nelinijinis pasiskirstymo tūrio mažėjimas atitinka romiplostimo jungimąsi su taikiniais (megakariocitų ir trombocitų), nes šios jungtys gali būti įsotintos, jei skiriamos didesnės dozės.

Eliminacija

Romiplostimo pusinės eliminacijos periodas ITP sergantiems pacientams svyravo nuo 1 dienos iki 34 dienų (mediana – 3,5 dienos).

Romiplostimo eliminacija iš serumo dalinai priklauso nuo trombocitų TPO receptorių. Priklausomai nuo paskirtos dozės, pacientams, kurių trombocitų skaičius yra didelis, susidaro mažesnė koncentracija serume, ir atvirkščiai. Kito ITP klinikinio tyrimo metu, po 6 kas savaitę vartojamų romiplostimo (3 µg/kg) dozių koncentracijos kumuliacijos serume nestebėta.

Specialios grupės

Romiplostimo farmakokinetika inkstų ir kepenų ligomis sergančių pacientų grupėse netirta. Manoma, kad amžius, kūno masė ar lytis romiplostimo farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikia.

Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai romiplostimo duomenys buvo surinkti iš dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo 21 vaikas sergantis ITP. S6 (20060195) tyrime romiplostimo koncentracijos matuotos 17 asmenų, vartojusių nuo 1 µg/kg iki 10 µg/kg dozes. S7 (20090340) tyrime romiplostimo koncentracijos intensyviai matuotos 4 asmenims (2 asmenims, vartojusiems 7 µg/kg dozę, ir 2 asmenims, vartojusiems 9 µg/kg dozę). Romiplostimo koncentracija serume vaikams, sergantiems ITP, buvo tokia pati, kuri stebėta suaugusiems ITP sergantiems asmenims, vartojusiems tokias pačias romiplostimo dozes. Panašiai kaip ir ITP sergantiems suaugusiems, romiplostimo farmakokinetikos rodikliai ITP sergantiems vaikams labai kinta ir nėra patikimi ir nuspėjami. Tačiau duomenų nepakanka, kad galima būtų padaryti reikšmingą išvadą apie dozės ir amžiaus poveikį romiplostimo farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Romiplostimo kartotinių dozių toksiškumo tyrimai žiurkėms truko 4 savaites, o beždžionėms iki 6 mėnesių. Bendrai, šių tyrimų metu stebėtas poveikis buvo susijęs su romiplostimo trombopoetiniu aktyvumu ir buvo panašus, nepriklausomai nuo tyrimo trukmės. Su romiplostimo vartojimu taip pat buvo susijusios injekcijos vietos reakcijos. Buvo stebėta žiurkių čiulpų mielofibrozę, skiriant visas tiriamąsias dozes. Šių tyrimų metu mielofibrozę nebuvo stebėta gyvūnams praėjus 4 savaitėms po gydymo, tai rodo, kad šis procesas yra grįžtamas.

Vieno mėnesio trukmės žiurkių ir beždžionių toksikologinių tyrimų metu nustatytas nedidelis eritrocitų skaičiaus, hematokrito ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas. Taip pat stebėtas leukocitų gamybos stimuliavimas, nes šiek tiek padidėjo neutrofilų, limfocitų, monocitų ir eozinofilų skaičius periferiniame kraujyje. Ilgesnių tyrimų su beždžionėmis metu, kai romiplostimo buvo skiriama 6 mėnesius ir romiplostimo skyrimas buvo sumažintas nuo trijų kartų per savaitę iki vieno karto per savaitę, poveikio eritroidinėms ir leukocitinėms kamieninėms ląstelėms nebuvo stebėta. Be to, III fazės pagrindiniuose tyrimuose, romiplostimas neveikė raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių linijų, palyginti su placebo vartojusiais pacientais.

Žiurkėms dėl neutralizuojančių antikūnų susidarymo dažnai sumažėdavo romiplostimo farmakodinaminis efektyvumas po ilgalaikio jo skyrimo. Toksikologinių kinetikos tyrimų metu, tiriant tam tikras koncentracijas, nebuvo nustatyta sąveikos tarp antikūnų. Nors gyvūnų tyrimų metu buvo tiriamos didelės dozės, dėl skirtingo laboratorinių gyvūnų ir žmonių jautrumo farmakodinaminiam romiplostimo poveikiui ir neutralizuojančiam antikūnų poveikiui, saugumo ribų negalima patikimai nustatyti.

Kancerogeneizė

Kancerogeninis romiplostimo poveikis nebuvo tirtas. Todėl, kol kas nežinoma, ar romiplostimas gali sukelti kancerogeninį poveikį žmogui.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Visų vystymosi tyrimų metu susidarė neutralizuojančių antikūnų, o tai galėjo slopinti romiplostimo sukiamą poveikį. Pelių ir žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu, mažėjo tik pelių patelių kūno masė. Pelėms stebėtas padidėjęs persileidimų po implantacijos dažnis. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų metu ilgėjo gestacinis laikotarpis ir šiek tiek didėjo perinatalinio jauniklių mirtingumo dažnis. Žinoma, kad romiplostimas pereina žiurkių placentos barjerą ir iš patelės organizmo gali patekti į besivystančio vaisiaus organizmą bei stimuliuoti vaisiaus trombocitų gamybą. Romiplostimo poveikio žiurkių vaisingumui nestebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Sacharozė
L-histidinas
Vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH)
Polisorbatas 20

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

Po paruošimo: jei tirpalas yra apsaugotas nuo šviesos ir laikomas gamintojo flakone, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas 25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra suvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas 25 °C temperatūroje arba 24 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C), apsaugotas nuo šviesos.

Po praskiedimo: cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 4 valandas 25 °C temperatūroje jei praskiestas vaistinis preparatas laikomas vienkartiniam švirkšte arba 4 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C), kai praskiestas vaistinis preparatas laikomas gamintojo flakone.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra suvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai

vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 4 valandas 25 °C temperatūroje vienkartinuose švirkštuose arba 4 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C) gamintojo flakonuose, apsaugotas nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) 30 dienų, jei vaistinis preparatas laikomas gamintojo pakuotėje.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienadozis flakonas (I tipo skaidrus stiklas) su kamščiu (chlorobutilo guma), uždoriu (aliumininis) ir nulaužiamu dangteliu (polipropilenas). 125 µg flakono dangtelis yra smėlio spalvos, 250 µg flakono dangtelis yra raudonas ir 500 µg flakono dangtelis yra mėlynas.

Dėžutėje yra 1 arba 4 flakonai, kuriuose yra romiplostimo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruošimas

Nplate yra sterilus vaistinis preparatas, bet jame nėra konservantų ir jį galima vartoti tik vieną kartą. Nplate reikia ruošti laikantis geros aseptinės praktikos reikalavimų.

Nplate 125 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Nplate 125 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 0,44 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 0,25 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 125 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau).

Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Nplate 250 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 0,72 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 0,5 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 250 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau).

Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Nplate 500 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 1 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau).

Flakono turinys:

Nplate vienkartinis flakonas	Bendras romiplostimo kiekis flakone		Sterilaus injekcinio vandens kiekis		Vartojamas preparatas ir kiekis	Galutinė koncentracija
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml	500 µg/ml

Ruošiant vaistinį preparatą reikia naudoti tik sterilų injekcinį vandenį. Negalima naudoti natrio chlorido tirpalų ar bakteriostatinio vandens vaistiniam preparatui ruošti.

Injekcinį vandenį reikia sušvirkšti į flakoną. Tirpinant flakoną galima atsargiai sukioti ir vartyti. Flakono negalima plakti ar smarkiai kratyti. Paprastai Nplate ištirpsta greičiau nei per 2 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei jame yra dalelių arba pakito jo spalva, tirpalo vartoti negalima.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Skiedimas (reikalingas, kai apskaičiuota individuali paciento dozė yra mažesnė nei 23 µg).

Po pradinio romiplostimo paruošimo su atitinkamu sterilaus injekcinio vandens kiekiu, visų dydžių flakonuose susidaro 500 µg/ml koncentracija. Jei apskaičiuota individuali paciento dozė yra mažesnė nei 23 µg/ml (žr. 4.2 skyrių), 125 µg/ml reikia papildomai skiesti su **konservantų neturinčiu, steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu**, kad susidarytų tikslus tūris (žr. lentelę toliau).

Skiedimo rekomendacijos:

Nplate vienkartinis flakonas	Ištirpinus flakono turinį į flakoną įpilti šį turinį konservantų neturinčio, sterilaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo	Koncentracija po praskiedimo
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Skiedimui reikia naudoti tik konservantų neturintį, sterilų natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą. Skiedimui negalima naudoti gliukozės (5 %) vandeninio tirpalo arba sterilaus injekcinio vandens. Kiti skiedikliai netirti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. vasario 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 250 µg romiplostimo (*romiplostim*). Po paruošimo gautame 0,5 ml tirpalo tūryje yra 250 µg romiplostimo (500 µg/ml). Kiekviename flakone susidaro papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 250 µg romiplostimo suvartojimą.

Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 500 µg romiplostimo (*romiplostim*). Po paruošimo gautame 1 ml tirpalo tūryje yra 500 µg romiplostimo (500 µg/ml). Kiekviename flakone susidaro papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 µg romiplostimo suvartojimą.

Romiplostimas pagamintas rekombinantinės DNR technologijos metodu *Escherichia coli* (*E.coli*) ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Balti milteliai.

Tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nplate skirtas gydyti pirminę imuninę trombocitopeniją (ITP) suaugusiesiems, kuriems kitoks gydymas (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) buvo neefektyvus (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą reikėtų vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Nplate reikia leisti po oda vieną kartą per savaitę.

Pradinė dozė

Pradinė romiplostimo dozė yra 1 µg/kg, apskaičiuojant pagal kūno masę.

Dozės apskaičiavimas

Pradinė ar vėliau kartą per savaitę leidžiama dozė:	Kūno masė* (kg) x dozė (μg/kg) = individuali dozė pacientui (μg)
Tūris, kurį reikia sušvirkšti:	Dozė μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ μg}}$ = tūris, kurį reikia sušvirkšti mililitrais (ml)
Pavyzdys:	75 kg sveriančiam pacientui pradedama skirti 1 μg/kg romiplostimo. Individuali dozė pacientui = 75 kg x 1 μg/kg = 75 μg Atitinkamai, Nplate tirpalo tūris, kurį reikia sušvirkšti = 75 μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ μg}}$ = 0,15 ml

*Pradedant gydymą, romiplostimo dozė visada apskaičiuojama pagal kūno masę. Vėliau dozė koreguojama tik pagal trombocitų skaičiaus pokyčius, dozė galima didinti po 1 μg/kg (žr. lentelę toliau).

Dozės koregavimas

Gydymo pradžioje dozė reikia apskaičiuoti pagal kūno masę. Vieną kartą per savaitę leidžiamą romiplostimo dozę reikia didinti po 1 μg/kg, kol paciento trombocitų skaičius padidės iki $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombocitų skaičių reikia tirti kas savaitę tol, kol jis pasidarys stabilus ($\geq 50 \times 10^9/l$ mažiausiai 4 savaites nekoreguojant dozės). Vėliau trombocitų skaičių reikia tirti kas mėnesį. Negalima viršyti 10 μg/kg kartą per savaitę leidžiamos dozės.

Dozę reikia koreguoti taip:

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	Veiksmas
< 50	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia padidinti 1 μg/kg.
> 150 dvi savaitės iš eilės	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia sumažinti 1 μg/kg.
> 250	Preparato nevartoti, toliau kas savaitę tirti trombocitų skaičių. Tada, kai trombocitų skaičius sumažės iki $< 150 \times 10^9/l$, vaistinį preparatą reikėtų vėl pradėti vartoti, jo dozę sumažinus 1 μg/kg.

Dėl skirtingo trombocitų atsako skirtingiems asmenims, kai kuriems pacientams po dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo trombocitų skaičius gali staiga nukristi žemiau nei $50 \times 10^9/l$ ribos. Šiais atvejais, jei kliniškai tikslinga, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, reikėtų apsvarstyti sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą esant aukštesniam trombocitų skaičiui (atitinkamai $200 \times 10^9/l$ ir $400 \times 10^9/l$).

Jeigu vartojant rekomenduojamą romiplostimo dozę išnyksta atsakas ar nepavyksta išlaikyti trombocitų atsako, reikia nedelsiant ieškoti tai sukėlusių veiksnių (žr. 4.4 skyrių „Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas“).

Gydymo nutraukimas

Gydymą romiplostimu reikia nutraukti, jeigu po keturių gydymo romiplostimu savaitių, vartojant didžiausią 10 μg/kg savaitės dozę, trombocitų skaičius nepadidėjo tiek, kad padėtų išvengti kliniškai reikšmingo kraujavimo.

Gydantis gydytojas turėtų periodiškai vertinti pacientų klinikinę būklę ir individualiai spręsti dėl gydymo tęsimo, o pacientams, kuriems nėra atlikta splenektomija, taip pat turėtų būti įvertintas jos poreikis. Tikėtina, kad nutraukus gydymą trombocitopenija pasikartos (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Jokių saugumo ir efektyvumo skirtumų nestebėta tarp < 65 metų ir ≥ 65 metų amžiaus pacientų (žr. 5.1 skyrių). Nors, vadovaujantis šiais duomenimis, vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia, preparatą rekomenduojama vartoti atsargiai, nes kol kas tik nedidelis skaičius senyvų pacientų dalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Vaikų populiacija

Romiplostimo 250/500 μg miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui tinkamai apmokyti suaugę pacientai gali vartoti savarankiškai, tačiau jo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų pacientams nenustatytas. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikams savarankiškai leisti romiplostimo negalima. Duomenų nėra.

Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos vaistinio preparato formos arba stiprumai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Romiplostimo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas (≥ 7 balai pagal *Child-Pugh* skalę), nebent tikėtina nauda yra didesnė už nustatytą vartų venos trombozės riziką pacientams, kuriems trombocitopenija yra susijusi su kepenų nepakankamumu ir gydoma trombopoetino (TPO) receptorių mimetikais (žr. 4.4 skyrių).

Jei yra būtina vartoti romiplostimą, tromboembolinių komplikacijų rizikai sumažinti reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Šiose pacientų grupėse oficialių klinikinių tyrimų neatlikta. Nplate šioms pacientų grupėms reikia vartoti atsargiai.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Ištirpinus miltelius, Nplate injekcinis tirpalas švirkščiamas po oda. Tirpalo tūris, kurį reikia sušvirkšti, gali būti labai mažas. Ruošiant Nplate reikia atidžiai apskaičiuoti dozę ir skiedimui pasirinkti tikslių sterilus injekcinio vandens kiekį. Reikėtų užtikrinti, kad iš flakono ištraukiamas reikiamas Nplate tūris injekcijai po oda – turi būti naudojamas 0,01 ml padalomis graduotas švirkštas.

Pacientai, kurių trombocitų skaičius nekoreguojant dozės išlieka $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ mažiausiai 4 savaites, prižiūrinčiam gydytojui leidus, gali patys susileisti Nplate injekcinį tirpalą. Galinčius susileisti Nplate pacientus reikia išmokyti atlikti šias procedūras.

Praėjus 4 savaitėms po savarankiškų injekcijų atlikimo, reikia patikrinti, ar pacientas tinkamai paruošia ir susileidžia Nplate. Tik tiems pacientams, kurie moka tinkamai paruošti ir susileisti Nplate, galima ir toliau leisti tai daryti.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba iš *E. coli* gautiems baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Trombocitopenijos ir kraujavimo pasikartojimas po gydymo nutraukimo

Tikėtina, kad nutraukus gydymą romiplostimu, trombocitopenija pasikartos. Kraujavimo rizika padidėja, jeigu gydymas romiplostimu nutraukiamas vartojant antikoaguliantus ar antiagregantus. Nutraukus romiplostimo vartojimą, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo trombocitų skaičiaus sumažėjimo ir gydyti, kad būtų išvengta kraujavimo. Nutraukus gydymą romiplostimu, rekomenduojama iš naujo pradėti ITP gydymą pagal esamas rekomendacijas. Papildomos gydymosi priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (ar) antiagregantais nutraukimas, antikoagulantų sukeltos poveikio slopinimas ar trombocitų perpylimas.

Retikulinių skaidulų pagausėjimas kaulų čiulpuose

Manoma, kad retikulinių skaidulų kaulų čiulpuose padaugėja dėl TPO receptorių stimuliavimo, dėl ko kaulų čiulpuose padaugėja megakariocitų, kurie gali atpalaiduoti citokinus. Retikulinių skaidulų pagausėjimą galima įtarti pagal periferinių kraujo ląstelių morfologinius pokyčius, o jį nustatyti galima atliekant kaulų čiulpų biopsiją. Todėl, prieš pradedant gydymą romiplostimu ir jo metu, rekomenduojama dėl ląstelių morfologinių pokyčių atlikti periferinio kraujo tepinėlį ir bendrą kraujo tyrimą (BKT). Daugiau informacijos apie romiplostimo klinikinių tyrimų metu stebėtą retikulinių skaidulų pagausėjimą pateikta 4.8 skyriuje.

Jei pacientui vaistinis preparatas tampa neefektyvus arba jei nustatoma pakitimų periferinio kraujo tepinėlyje, reikia nutraukti romiplostimo vartojimą, atlikti fizinį ištyrimą ir spręsti dėl kaulų čiulpų biopsijos, specialiai nudažant retikulines skaidulas, reikalingumo. Jei įmanoma, kaulų čiulpų biopsiją reikia palyginti su anksčiau atlikta biopsija. Jei pacientui vaistinis preparatas yra ir toliau efektyvus, o periferinio kraujo tepinėlyje nustatoma pakitimų, gydytojas turi atsižvelgti į klinikinę situaciją, apsvarstydamas kaulų čiulpų biopsijos reikalingumą, gydymo romiplostimu rizikos ir naudos santykį ir dar kartą įvertindamas alternatyvių ITP gydymo būdų galimybę.

Trombozė ar tromboembolinės komplikacijos

Vartojant romiplostimą ITP populiacijoje buvo pastebėti trombozės ir (arba) tromboemboliniai reiškiniai, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir miokardo infarktą. Šie reiškiniai pasireiškė nepriklausomai nuo trombocitų skaičiaus (žr. 4.8 skyrių). Trombozės ir (arba) tromboembolinių reiškinių dažnis klinikinių tyrimų metu buvo 6,0 % romiplostimo ir 3,6 % placebo grupėje. Atsargiai romiplostimo reikia skirti pacientams, kurie turi žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant įgimtus (pvz., Leideno V faktorius) ar įgytus rizikos veiksnius (pvz., AT III trūkumas, antifosfolipidinis sindromas), kurie yra vyresnio amžiaus, kuriems ilgesnį laiką taikoma imobilizacija, sergantiems piktybiniais navikais, vartojantiems kontraceptinius vaistinius preparatus ar pakaitinę hormonų terapiją, kuriems atliekama operacija ar patyrusiems traumą, nutukusiems ir rūkantiems pacientams. Rekomenduojama stebėti pacientus dėl trombozės ir (arba) tromboembolinių reiškinių požymių bei simptomų ir nedelsiant pradėti gydymą pagal įstaigos gaires ir standartinę medicinos praktiką.

Registruoti tromboembolinių reiškinių (TER), įskaitant ir vartų venos trombozę, pasireiškimo atvejai pacientams, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis ir vartojantiems romiplostimą. Šiai pacientų populiacijai romiplostimą reikia vartoti atsargiai. Reikia laikytis dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Vaistų vartojimo klaidos

Gauta pranešimų apie pacientų Nplate vartojimo klaidas, įskaitant per didelį ir per mažą vaisto dozių vartojimą. Turėtų būti laikomasi dozės apskaičiavimo ir dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Perdozavimas gali sukelti reikšmingą trombocitų skaičiaus padidėjimą, susijusį su tromboze ir (arba) tromboembolinėmis komplikacijomis. Jei trombocitų skaičius labai padidėja, Nplate vartojimą reikia laikinai nutraukti ir stebėti trombocitų skaičių. Atnaujinti gydymą Nplate reikia laikantis dozavimo ir vartojimo rekomendacijų. Vartojant per mažą preparato dozę, trombocitų skaičius gali būti mažesnis nei tikimasi, todėl gali kilti kraujavimo rizika. Nplate vartojantiems pacientams turi būti stebimas trombocitų skaičius (žr. 4.2, 4.4 ir 4.9 skyrius).

Esančių mielodisplastinių sindromų (MDS) progresavimas

Teigiamas romiplostimo naudos ir rizikos santykis nustatytas tik ITP nulemtos trombocitopenijos gydymui (žr. 4.1 skyrių). Romiplostimo negalima vartoti kitų klinikinių būklių sukeltai trombocitopenijai gydyti.

Suaugusiems ir senyvo amžiaus pacientams ITP diagnozuojama atmetant kitas kliniškes būkles, kurios pasireiškia trombocitopenija. Ypač būtina atmesti MDS diagnozę. Siekiant atmesti MDS, pacientams, turintiems sisteminių simptomų ar nenormalių požymių, tokių kaip padidėjęs periferinių blastinių ląstelių skaičius, ligos ir gydymo metu reikia atlikti kaulų čiulpų aspiracijas ir biopsijas.

Klinikinių tyrimų metu, kuriuose MDS sergantys pacientai vartojo romiplostimą, registruota laikino blastinių ląstelių skaičiaus padidėjimo ir MDS progresavimo į ŪML atvejų. Randomizuotame, placebo kontroliuojamame asmenų, kuriems yra MDS, tyrime, gydymas romiplostimu buvo nutrauktas anksčiau dėl to, kad romiplostimo vartojantiems pacientams ligos progresavimas į ŪML viršijo skaitmeninę reikšmę ir cirkuliuojančių blastų buvo daugiau nei 10 %. Iš stebėtų MDS progresavimo į ŪML atvejų, MDS buvo labiau linkęs progresuoti į ŪML tiems pacientams, kuriems pradžioje nustatytas RAEB-1 (refrakterinė anemija su blastų pertekliumi-1), nei sergantiems mažesnės rizikos MDS.

Romiplostimo negalima vartoti MDS ar kitos ligos (ne ITP) sukeltai trombocitopenijai gydyti, ne klinikinių tyrimų metu.

Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas

Vartojant rekomenduojamą gydomąją romiplostimo dozę išnykus atsakui ar negalint išlaikyti trombocitų atsako, reikia ieškoti priežastinių veiksnių, įskaitant imunogeniškumą (žr. 4.8 skyrių) ir padidėjusį retikulinių skaidulų kiekį kaulų čiulpuose (žr. pirmiau).

Romiplostimo poveikis eritrocitams ir leukocitams

Pakitęs (sumažėjęs) eritrocitų ir leukocitų (padidėjęs) skaičius stebėtas neklinikinių toksikologinių tyrimų (su žiurkėmis ir beždžionėmis) metu bei ITP sergantiems pacientams. Pacientams, nepriklausomai nuo to, ar atlikta splenektomija, ar neatlikta, kartu gali pasireikšti anemija ir leukocitozė (4 savaitių laikotarpiu), tačiau jos dažniau nustatytos pacientams, kuriems prieš tai buvo atlikta splenektomija. Reikia spręsti dėl šių ląstelių rodiklių stebėjimo romiplostimu gydomiems pacientams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Galima sąveika tarp romiplostimo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų dėl jungimosi su plazmos baltymais išlieka nežinoma.

Klinikinių tyrimų metu kartu su romiplostimu ITP gydyti buvo naudoti šie vaistiniai preparatai: kortikosteroidai, danazolis ir (arba) azatioprinas, į veną švirkščiamas imunoglobulinas (IVIG) ir anti-D imunoglobulinas. Kai kartu su romiplostimu vartojama kitų vaistinių preparatų ITP gydyti, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad jis nepakistų daugiau nei rekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kortikosteroidų, danazolio ir azatioprino dozę galima sumažinti ar nutraukti jų vartojimą, kai šių preparatų skiriama kartu su romiplostimu (žr. 5.1 skyrių). Mažinant kitų ITP gydyti taikomų vaistinių preparatų dozę ar nutraukiant jų vartojimą, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad jis nesumažėtų žemiau rekomenduojamų ribų (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie romiplostimo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad romiplostimas pereina placentos barjerą ir didina vaisiaus trombocitų skaičių. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu taip pat nustatyta persileidimų po implantacijos atvejų ir stebėtas nežymus perinatalinio jauniklių mirtingumo padidėjimas (žr. 5.3 skyrių).

Romiplostimo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar romiplostimas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo romiplostimu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nplate gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Klinikinių tyrimų metu kai kuriems pacientams pasireiškė nesunkus ar vidutinio sunkumo, laikinas galvos svaigimas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vadovaujantis suaugusių ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą 4 kontroliuojamuose ir 5 nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenų analize, nustatyta, kad bendras nepageidajamų reakcijų dažnis romiplostimu gydytų tiriamųjų populiacijoje buvo 91,5 % (248/271). Tyrimo populiacijoje vidutinė romiplostimo vartojimo trukmė buvo 50 savaičių.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali atsirasti gydant su Nplate, yra: trombocitopenijos atsinaujinimas ir kraujavimas nutraukus gydymą, padidėjęs retikulino kiekis kaulų čiulpuose, trombozės / tromboembolinės komplikacijos, vaisto vartojimo klaidos ir esamo MDS progresavimas į ŪML. Dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimo, dilgėlinės ir angioedemos atvejus) ir galvos skausmas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dažnio grupės apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje MedDRA organų sistemų klasės ir dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio dažnio tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Rinitas***	Gastroenteritas Faringitas*** Konjunktyvitas*** Ausies infekcija*** Sinusitas***/* Bronchitas****	Gripas Lokaluota infekcija Nazofaringitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)			Dauginė mieloma Mielofibrozę
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Kaulų čiulpų sutrikimas* Trombocitopenija* Anemija	Aplastinė anemija Kaulų čiulpų nepakankamumas Leukocitozė Splenomegalija Trombocitemija Trombocitų skaičiaus padidėjimas Nenormalus trombocitų skaičius
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas**	Angioneurozinė edema	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Alkoholio netoleravimas Anoreksija Sumažėjęs apetitas Dehidracija Podagra
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Depresija Nenormalūs sapnai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas Migrena Parestezija	Klonusas Disgeuzija Hipestezija Hipogeuzija Periferinė neuropatija Skersinio ančio trombozė
Akių sutrikimai			Junginės kraujavimas Akomodacijos sutrikimai Aklumas Akių sutrikimai Akių niežėjimas Padidėjęs ašarojimas Papildoma Regėjimo sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai		Palpitacijos	Miokardo infarktas Pagreitėjęs širdies plakimas

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai		Raudonis Giliųjų venų trombozė	Hipotenzija Periferinė embolija Periferinė išemija Flebitas Paviršinis tromboflebitas Trombozė Eritromelalgija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas***	Plaučių embolija*	Kosulys Rinorėja Sausumas ryklėje Dusulys Nosies užgulimas Skausmas kvėpuojant
Virškinimo trakto sutrikimai	Viršutinės pilvo dalies skausmas***	Pykinimas Viduriavimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Dispepsija	Vėmimas Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Blogas burnos kvapas Disfagija Gastroezofaginio reflukso liga Hematochezija Kraujavimas iš burnos Diskomfortas skrandžio plote Stomatitas Dantų spalvos pakitimai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Vartų venos trombozė Padidėjęs transaminazių aktyvumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys Ekchimozė Bėrimas	Alopecija Fotosensibilizacijos reakcija Aknė Kontaktinis dermatitas Sausa oda Egzema Eritema Eksfoliacinis bėrimas Nenormalus plaukų augimas Mazgelinis niežulys Purpura Papulinis bėrimas Niežtintis bėrimas Odos mazgeliai Nenormalus odos kvapas Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija Mialgija Raumenų spazmai Galūnių skausmas Nugaros skausmas Kaulų skausmas	Raumenų įtempimas Raumenų silpnumas Pečių skausmas Raumenų trūkčiojimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Baltymo buvimas šlapime
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Kraujavimas iš makšties

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Periferinė edema Į gripą panaši liga Skausmas Astenija Karščiavimas Šaltkrėtis Injekcijos vietos reakcija Periferinis patinimas***	Kraujavimas injekcijos vietoje Krūtinės skausmas Dirglumas Negalavimas Veido edema Karščio pylimas Nervingumas
Tyrimai			Padidėjęs kraujospūdis Padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje Pakilusi kūno temperatūra Sumažėjęs svoris Padidėjęs svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas	

* žr. 4.4 skyrių

** Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant bėrimą, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą

*** Papildomos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pediatrijuose tyrimuose

**** Papildomos nepageidaujamos reakcijos, stebėtos suaugusiems pacientams, kurių ITP trukmė buvo iki 12 mėnesių

Suaugusiųjų, kurių ITP trukmė iki 12 mėnesių, populiacija

Romiplostimo saugumo profilis visiems suaugusiems pacientams buvo panašus, nepriklausomai nuo ITP trukmės. Iš tų pacientų, kurie dalyvavo 9 ITP tyrimuose, į integruotą analizę, skirtą ≤ 12 mėnesių trukmės ITP ($n = 311$), buvo specialiai įtraukti 277 suaugę pacientai, kurių ITP buvo ≤ 12 mėnesių trukmės ir kurie gavo bent vieną romiplostimo dozę (taip pat žr. 5.1 skyrių). Šioje integruotoje analizėje romiplostimu gydytiems pacientams, kurių ITP trukmė buvo iki 12 mėnesių, nustatytos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (bent 5 % dažnumu ir bent 5 % dažniau vartojant Nplate, palyginus su placebo arba standartiniu gydymu) (tačiau šios nepageidaujamos reakcijos nebuvo nustatytos tiems suaugusiems pacientams, kurių ITP trukmė buvo > 12 mėnesių): bronchitas, sinusitas (registruota dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)).

Vaikų populiacija

Pediatrijuose tyrimuose 282 ITP sergantys vaikai buvo gydomi romiplostimu 2 kontroliuojamų ir 3 nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 65,4 savaitės. Bendras saugumo profilis buvo panašus į suaugusiųjų.

Vaikams nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos kiekvienoje vaikų ITP randomizuotoje saugumo grupėje (2 kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu) ir vaikų ITP saugumo grupėje (2 kontroliuojamų ir 3 nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu), kuriose jų dažnis buvo mažiausiai 5 % didesnis romiplostimo grupėje, lyginant su placebo, ir pasireiškė mažiausiai 5 % romiplostimu gydytų tiriamųjų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ITP sergantiems 1 metų ir vyresniems vaikams buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, rinitas, kosulys, burnos ir ryklės skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, viduriavimas, išbėrimas, karščiavimas, sumušimas (registruota labai dažnai ($\geq 1/10$)),

faringitas, konjunktyvitas, ausies infekcija, gastroenteritas, sinusitas, purpura, dilgėlinė ir periferinis patinimas (registruota dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)).

Burnos ir ryklės skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, rinitas, faringitas, konjunktyvitas, ausies infekcija, sinusitas ir periferinis patinimas buvo vaikų tyrimuose papildomai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, lyginant su nustatytais suaugusiųjų tyrimuose.

Kai kurios suaugusiems nustatytos nepageidaujamos reakcijos vaikams registruotos dažniau: tokios kaip kosulys, viduriavimas, išbėrimas, karščiavimas ir sumušimas vaikams nustatytos labai dažnai ($\geq 1/10$), purpura ir dilgėlinė vaikams nustatytos dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Be to, manoma, kad su gydymu romiplostimu buvo susijusios ir toliau išvardytos reakcijos.

Kraujavimo atvejai

Visos suaugusiųjų ITP klinikinės programos metu buvo stebėta atvirkštinė priklausomybė tarp kraujavimo atvejų ir trombocitų skaičiaus. Visi kliniškai reikšmingi (≥ 3 laipsnio) kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 laipsnio kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$. Nebuvo stebėta jokių statistiškai reikšmingų bendro kraujavimų atvejų dažnio skirtumų tarp Nplate ir placebo vartojusių pacientų.

Dviejų suaugusiųjų placebo kontroliuojamų tyrimų metu 9 pacientams nustatyti kraujavimo atvejai buvo registruoti kaip sunkūs (5 [6,0 %] romiplostimo grupėje, 4 [9,8 %] placebo grupėje: šansų santykis [romiplostimas / placebas] = 0,59; 95 % PI = (0,15; 2,31)). 2 ar didesnio laipsnio kraujavimo atvejai buvo registruoti 15 % romiplostimo vartojusių pacientų ir 34 % placebo gavusių pacientų (šansų santykis [romiplostimas / placebas] = 0,35; 95 % PI = (0,14; 0,85)).

3 fazės pediatrijame tyrime vidutinis (SN) bendras kraujavimo epizodų (žr. 5.1 skyrių) skaičius buvo 1,9 (4,2) romiplostimo grupėje ir 4,0 (6,9) placebo grupėje.

Trombocitozė

Vadovaujantis suaugusių ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą 4 kontroliuojamuose ir 5 nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenų analize, nustatyti 3 trombocitozės atvejai, $n = 271$. Nė vienam iš 3 asmenų nebuvo stebėta jokių klinikinių simptomų, susijusių su padidėjusiu trombocitų skaičiumi.

Trombocitozė vaikams pasireiškė nedažnai (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), pasireiškimo dažnis 1 (0,4 %). Pasireiškimo dažnis 1 (0,4 %) buvo tiek ≥ 3 laipsnio, tiek sunkios trombocitozės.

Trombocitopenija nutraukus gydymą

Vadovaujantis visų suaugusių ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą 4 kontroliuojamuose ir 5 nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenų analize, nustatyti 4 trombocitopenijos po gydymo nutraukimo atvejai, $n = 271$ (žr. 4.4 skyrių).

Esančių mielodisplastinių sindromų (MDS) progresavimas

Randomizuotame, placebo kontroliuojamame asmenų, kuriems yra MDS, tyrime, gydymas romiplostimu buvo nutrauktas anksčiau dėl to, kad palyginti su placebo grupe, padidėjo pacientų, gydomų romiplostimu, MDS progresavimo į ŪML skaičius, ir laikinai padidėjo blastų skaičius. Iš stebėtų MDS progresavimo į ŪML atvejų MDS buvo labiau linkęs progresuoti į ŪML tiems pacientams, kuriems pradžioje nustatytas RAEB-1 (refrakterinė anemija su blastų pertekliumi-1) (žr. 4.4 skyrių). Bendras išgyvenamumas buvo panašus kaip placebo grupėje.

Retikulinių skaidulų pagausėjimas kaulų čiulpuose

Atliekant klinikinius tyrimus dėl retikulinių skaidulų pagausėjimo romiplostimo vartojimas buvo nutrauktas 4 pacientams iš 271. Dar 6 pacientams retikulinių skaidulų buvo nustatyta atliekant kaulų čiulpų biopsiją (žr. 4.4 skyrių).

Pediatrinio klinikinio tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) iš visų tiriamųjų, kuriems tyrimo metu buvo vertinta kaulų čiulpų biopsija, retikulino padaugėjo 5 iš 27 tiriamųjų (18,5 %) 1-aisiais metais po romiplostimo ekspozicijos (1 kohorta) ir 17 iš 36 tiriamųjų (47,2 %) 2-aisiais metais po romiplostimo ekspozicijos (2 kohorta). Tačiau nė vienam tiriamajam nenustatyta kaulų čiulpų pakitimų, neatitinkančių ITP diagnozės gydymo pradžioje arba gydymo eigoje.

Imunogeniškumas

Kaip ir kitų gydymui vartojamų baltymų atveju, galimas imunogeniškumas. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę ITP sergantys pacientai, metu buvo tiriami antikūnai prieš romiplostimą ir TPO. Nors 5,7 % (60 iš 1 046) pacientų nustatyti romiplostimą surišantys antikūnai ir 3,2 % (33 iš 1 046) TPO surišantys antikūnai, tik 4 pacientams nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai, bet šie antikūnai nesukėlė kryžminės reakcijos su endogeniniais TPO. Pastariesiems 4 pacientams tiriant paskutinius mėginius 2 pacientams neutralizuojančių romiplostimo antikūnų nebuvo nustatyta (laikiniai teigiami), o 2 pacientų rezultatai išliko teigiami (persistuojantys antikūnai). Anksčiau buvusių antikūnų prieš romiplostimą ir TPO dažnis buvo atitinkamai 3,3 % (35 iš 1 046) ir 3,0 % (31 iš 1 046).

Pediatrinių tyrimų metu romiplostimą surišančių antikūnų dažnis bet kuriuo metu buvo 9,6 % (27 iš 282). Iš 27 asmenų 2 asmenims gydymo pradžioje jau buvo romiplostimą surišančių neneutralizuojančių antikūnų. Be to, 2,8 % (8 iš 282) asmenų nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai. Iš viso 3,9 % (11 iš 282) asmenų nustatyti TPO surišantys antikūnai bet kuriuo gydymo romiplostimu metu. Iš šių 11 asmenų 2 asmenims surišantys TPO neneutralizuojantys antikūnai nustatyti prieš pradedant gydymą. Vieno paciento (0,35 %) neutralizuojančių antikūnų prieš TPO rezultatas tyrimo metu buvo silpnai teigiamas (antikūnų prieš romiplostimą niekada nebuvo nustatyta), o tyrimo pradžioje – neigiamas. Pacientui nustatytas laikinas neutralizuojančių antikūnų prieš TPO atsakas, o tiriant paskutinį paciento mėginį tyrimo laikotarpiu rezultatas buvo neigiamas.

Į poregistracinį registro tyrimą buvo įtraukta 19 patvirtintų pediatrinių pacientų. Po gydymo romiplostimą surišančių antikūnų nustatymo dažnis buvo 16 % (3 iš 19), iš kurių 5,3 % (1 iš 19) buvo nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai. Antikūnų prieš TPO nenustatyta. Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukti 184 patvirtinti suaugę pacientai, kuriems po gydymo romiplostimą surišančių antikūnų nustatymo dažnis buvo 3,8 % (7 iš 184), iš kurių 0,5 % (1 iš 184) buvo nustatyti romiplostimą neutralizuojantys antikūnai. Iš viso 2,2 % (4 iš 184) suaugusių pacientų susidarė surišantys, neneutralizuojantys antikūnai prieš TPO.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Žiurkėms, kurioms buvo paskirta vienkartinė 1 000 µg/kg, arba beždžionėms, kurioms buvo skirtos kartotinės 500 µg/kg romiplostimo dozės (atitinkamai, 100 ar 50 kartų didesnės už didžiausią klinikinę 10 µg/kg dozę), jokių nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

Perdozavus, gali žymiai padidėti trombocitų skaičius ir sukelti trombozę ar tromboembolines komplikacijas. Jei trombocitų skaičius labai padidėja, Nplate vartojimą reikia laikinai nutraukti ir

stebėti trombocitų skaičių. Gydytas Nplate atnaujinamas vadovaujantis dozavimo ir vartojimo metodo rekomendacijomis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai, kiti sisteminio veikimo hemostatikai, ATC kodas – B02BX04

Veikimo mechanizmas

Romiplostimas yra Fc-peptidinis fuzijos baltymas (peptidinis antikūnas), kuris per TPO receptorių (taip pat vadinamus cMpl) perduoda signalą ir aktyvuoja viduląstelinį transkripcijos kelią, kad padidėtų trombocitų gamyba. Peptidinio antikūno molekulė yra sudaryta iš žmogaus imunoglobulino IgG1 Fc domeno, kiekvienas vienos grandinės subvienetas yra kovalentine jungtimi prijungtas prie peptidinės grandinės C galo, kuriame yra 2 prie TPO receptorių besijungiantys domenai.

Romiplostimo aminorūgščių seka nėra homologiška endogeninio TPO sekai. Iki klinikinių ir klinikinių tyrimų metu antikūnai prieš romiplostimą nesukėlė kryžminės reakcijos su endogeniniu TPO.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Romiplostimo saugumas ir efektyvumas buvo tirtas iki 3 metų trukusio nuolatinio gydymo metu. Klinikinių tyrimų metu gydymas romiplostimu nulėmė nuo dozės priklausomą trombocitų skaičiaus padidėjimą. Laikas, per kurį pasiekiamas didžiausias poveikis trombocitų skaičiui, yra maždaug 10-14 dienų, ir jis nepriklauso nuo dozės. ITP sergantiems pacientams po vienkartinės 1–10 µg/kg romiplostimo dozės po oda per 2–3 savaitių periodą didžiausias trombocitų skaičius buvo nuo 1,3 iki 14,9 karto didesnis nei pradinis trombocitų skaičius ir atsako stiprumas skyrėsi tarp pacientų. ITP sergančių pacientų, kuriems buvo suleistos 6 savaitinės 1 ar 3 µg/kg romiplostimo dozės, trombocitų skaičius buvo nuo 50 iki 450 x 10⁹/l daugumai pacientų. Iš 271 ITP sergančių pacientų, kurie vartojo romiplostimą per klinikinius tyrimus, 55 (20 %) buvo 65 metų ir vyresni, o 27 (10 %) – 75 metų ir vyresni. Jokių saugumo ar efektyvumo skirtumų tarp vyresnių ir jaunesnių pacientų placebo kontroliuojamų tyrimų metu stebėta nebuvo.

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai

Romiplostimo saugumas ir efektyvumas buvo vertintas dviejų placebo kontroliuojamų, dvigubai aklų tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ITP sergantys suaugusieji, kurie prieš tyrimo pradžią pabaigė bent vieną gydymo kursą ir atstovavo visai tokių, ITP sergančių pacientų įvairovei.

S1 tyrime (20030212) dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo atlikta splenektomija ir kuriems ankstesni gydymo metodai nesukėlė adekvataus atsako ar pacientai jų netoleravo. Pacientams priėmimo į tyrimą metu laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 2,1 metų (svyravo nuo 0,1 iki 31,6). Iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 3 (svyravo nuo 1 iki 7). Iki tyrimo gydymui buvo skirti šie vaistiniai preparatai: kortikosteroidai (90 % visų pacientų), imunoglobulinai (76 %), rituksimabas (29 %), citotoksiniai vaistiniai preparatai (21 %), danazolas (11 %) ir azatioprinas (5 %). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo 19 x 10⁹/l.

S2 tyrime (20030105) dalyvavo pacientai, kuriems buvo atlikta splenektomija, bet kuriems ir toliau išliko trombocitopenija. Pacientams priėmimo į tyrimą metu laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 8 metai (svyravo nuo 0,6 iki 44,8). Be splenektomijos, iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 6 (svyravo nuo 3 iki 10). Iki tyrimo gydymui skirti šie vaistiniai preparatai: kortikosteroidai (98 % visų pacientų), imunoglobulinai (97 %), rituksimabas (71 %), danazolis (37 %), citotoksiniai vaistiniai preparatai (68 %) ir azatioprinas (24 %). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo 14 x 10⁹/l.

Abiejų tyrimų struktūra buvo panaši. Pacientai (≥ 18 metų) atsitiktine tvarka, santykiu 2:1, buvo suskirstyti į grupes, kurių viena gavo pradinę 1 $\mu\text{g/kg}$ romiplostimo dozę, kita – placebo. Pacientams 24 savaites kartą per savaitę buvo atliekama injekcija po oda. Dozė buvo koreguojama taip, kad būtų palaikomas reikiamas trombocitų skaičius (nuo 50 iki 200 $\times 10^9/\text{l}$). Per abu tyrimus efektyvumas buvo vertinamas pagal pacientų, kuriems buvo gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, proporcijos padidėjimą. Pacientams, kuriems buvo atlikta splenektomija, vidutinė savaitės dozė buvo 3 $\mu\text{g/kg}$, o tiems, kuriems nebuvo atlikta splenektomija, – 2 $\mu\text{g/kg}$.

Abiejuose tyrimuose reikšmingai didesnei Nplate vartojusių pacientų daliai buvo gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, palyginti su placebo grupe. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu per 6 gydymo mėnesius romiplostimo vartojimas padėjo išlaikyti po pirmųjų 4 savaitių pasiektą $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ trombocitų skaičių nuo 50 % iki 70 % pacientų. Per 6 gydymo mėnesius trombocitų skaičiaus atsakas buvo gautas nuo 0 % iki 7 % pacientų placebo grupėje. Pagrindinių efektyvumo vertinamųjų baigčių santrauka pateikta toliau.

Placebu kontroliuojamų tyrimų pagrindinių efektyvumo rezultatų santrauka

	1 tyrimas pacientai, kuriems neatlikta splenektomija		2 tyrimas pacientai, kuriems atlikta splenektomija		Sujungti 1 ir 2 tyrimai	
	Romiplosti- mas (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas ilgalaikis trombocitų atsakas^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % PI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p vertė	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas bendras trombocitų atsakas^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % PI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Vidutinis savaičių skaičius, kurių metu gautas trombocitų atsakas^c	15	1	12	0	14	1
(SN)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p vertė	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	1 tyrimas pacientai, kuriems neatlikta splenektomija		2 tyrimas pacientai, kuriems atlikta splenektomija		Sujungti 1 ir 2 tyrimai	
	Romiplosti- mas (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacientų skaičius (%), kuriems reikėjo papildomo gydymo^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % PI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p vertė	0,001		0,0175		< 0,0001	
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, vartojant stabilią dozę^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % PI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p vertė	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Ilgalaikiu trombocitų atsaku buvo apibūdintas toks atsakas, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ šešis ar daugiau kartų per 18–25-ąją tyrimo savaites ir kai per visą gydymo laikotarpį neprireikė papildomo gydymo.

^b Bendru trombocitų atsaku laikomas ilgalaikis arba laikinas trombocitų atsakas. Laikinas trombocitų atsakas registruotas tada, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ keturis ar daugiau kartų per 2–25-ąją tyrimo savaites, bet, kai ilgalaikio trombocitų atsako nebuvo gauta. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo.

^c Savaičių skaičius, kurių metu gautas trombocitų atsakas – tai savaičių skaičius, kurių metu trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ per 2–25-ąją tyrimo savaitę. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo.

^d Papildomas gydymas – tai bet koks gydymas, skirtas trombocitų skaičiui padidinti. Nebuvo laikoma, kad pacientui gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, jei jam prireikė papildomo gydymo. Kaip papildomą gydymą, tyrimų metu buvo leista vartoti: į veną leidžiamus imunoglobulinus (IVIG), trombocitų perpylimą, anti-D imunoglobuliną ir kortikosteroidus.

^e Stabili dozė – tai dozė, kuri per paskutiniąsias 8 gydymo savaites svyravo $\pm 1 \mu g/kg$.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo naujai diagnozuota arba persistuojančia ITP sergantys suaugę pacientai, rezultatai

Tyrimas S3 (20080435) buvo vienos grupės atviras tyrimas, skirtas suaugusiems pacientams, kurių atsakas į pirmos eilės gydymą buvo nepakankamas (trombocitų skaičius $\leq 30 \times 10^9/l$). Į tyrimą buvo įtraukti 75 pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 39 metai (svyravo nuo 19 iki 85) ir tarp kurių 59 % buvo moterys.

Laiko nuo ITP diagnozės nustatymo iki įtraukimo į tyrimą mediana buvo 2,2 mėnesio (svyravo nuo 0,1 iki 6,6). Šešiasdešimties procentų pacientų (n = 45) ITP trukmė buvo < 3 mėnesiai, o 40 % (n = 30) ITP trukmė buvo ≥ 3 mėnesiai. Trombocitų skaičiaus mediana atrankos metu buvo $20 \times 10^9/l$. Anksčiau nuo ITP jie buvo gydyti kortikosteroidais, imunoglobulinais ir anti-D imunoglobulinais. Pacientams, kuriems jau buvo pradėtas ITP medicininis gydymas pagal pastovų dozavimo grafiką, buvo leista tyrimų metu tęsti tų vaistų vartojimą. Buvo leidžiama taikyti papildomą gydymą (t. y.

kortikosteroidus, IVIG, trombocitų transfuzijas, anti-D imunoglobuliną, dapsoną, danazolą ir azatiopriną).

Pacientai per 12 mėnesių gydymo laikotarpį kas savaitę gavo po vieną romiplostimo injekciją po oda, dozės jiems buvo individualiai koreguojamos, siekiant palaikyti trombocitų skaičių (nuo $50 \times 10^9/l$ iki $200 \times 10^9/l$). Tyrimo metu savaitinės romiplostimo dozės mediana buvo $3 \mu g/kg$ (25-as – 75-as procentilis: 2–4 $\mu g/kg$).

Per 12 mėnesių gydymo laikotarpį iš 75 į tyrimą 20080435 įtrauktų pacientų 70 (93 %) pacientų trombocitų atsakas buvo $\geq 50 \times 10^9/l$. Per 12 mėnesių gydymo laikotarpį vidutinis mėnesių, per kuriuos fiksuotas trombocitų atsakas, skaičius buvo 9,2 (95 % PI: 8,3, 10,1) mėnesio; mediana buvo 11 (95 % PI: 10, 11) mėnesių. Laiko iki pirmojo trombocitų atsako medianos Kaplano-Mejerio įvertis buvo 2,1 savaitės (95 % PI: 1,1, 3,0). Dvidešimt keturi (32 %) pacientai pasiekė išliekančią gydymo nebereikalaujančią remisiją, kuri apibrėžiama kaip trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$ per kiekvieną skaičiavimą mažiausiai 6 mėnesių laikotarpiu, nevartojant romiplostimo ir kitų vaistinių preparatų nuo ITP (gretutinių ar gelbstimųjų); laiko iki momento, nuo kurio per kiekvieną trombocitų skaičiavimą buvo gaunama $\geq 50 \times 10^9/l$ mažiausiai 6 mėnesius, mediana buvo 27 savaitės (svyravo nuo 6 iki 57).

Iš tų pacientų, kurie dalyvavo 9 ITP tyrimuose (įskaitant tyrimą S3), į integruotą veiksmingumo analizę buvo įtraukti 277 suaugę pacientai, kurių ITP buvo ≤ 12 mėnesių trukmės ir kurie gavo bent vieną romiplostimo dozę. Iš 277 romiplostimu gydytų pacientų 140 pacientų sirgo naujai diagnozuota ITP (ITP trukmė < 3 mėnesiai) ir 137 pacientai sirgo persistuojančia ITP (ITP trukmė nuo ≥ 3 iki ≤ 12 mėnesių). Ilgalaiķ trombocitų atsaką, apibūdinamą kaip mažiausiai 6 kartus per 18–25 gydymo savaites nustatytas savaitinis trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$, pasiekusių pacientų dalis buvo 50 % (95 % PI: nuo 41,4 % iki 58,6 %) tarp 140 pacientų, sergančių naujai diagnozuota ITP, ir 55 % (95 % PI: nuo 46,7 % iki 64,0 %) tarp 137 pacientų, sergančių persistuojančia ITP. Laiko, kai buvo fiksuojamas trombocitų atsakas $\geq 50 \times 10^9/l$, procentinės dalies mediana (Q1, Q3) buvo atitinkamai 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) tarp naujai diagnozuota ITP sergančių pacientų ir 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) tarp persistuojančia ITP sergančių pacientų. Be to, papildomo gydymo reikėjo 47,4 % naujai diagnozuota ITP sergančių pacientų ir 44,9 % persistuojančia ITP sergančių pacientų.

Pacientų, kuriems neatlikta splenektomija, tyrimų rezultatai, gauti lyginant su standartiniu gydymu (SG)

Tyrimas S4 (20060131) buvo atviras, atsitiktinių imčių, 52 savaitių trukmės tyrimas, kurio metu tiriamieji vartojo romiplostimo arba buvo taikomas standartinis gydymas (SG). Pacientams priėmimo į tyrimą metu laiko nuo ITP diagnozės nustatymo mediana buvo 2 metai (svyravo nuo 0,01 iki 44,2). Šio tyrimo metu buvo vertinami ITP sergantys pacientai, kurių trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$ ir kuriems nebuvo atlikta splenektomija. Romiplostimas buvo skiriamas 157 tiriamiesiems injekcijomis po oda kartą per savaitę pradedant $3 \mu g/kg$ doze ir tyrimo metu ją koreguojant nuo 1 iki $10 \mu g/kg$, kad trombocitų skaičius išliktų nuo 50 iki $200 \times 10^9/l$. 77 tiriamiesiems buvo taikytas SG pagal nustatytus standartinius reikalavimus ar gydymo gaires.

Bendras tiriamųjų, kuriems buvo atlikta splenektomija, procentas romiplostimo grupėje buvo 8,9 % (14 iš 157 tiriamųjų), SG grupėje – 36,4 % (28 iš 77 tiriamųjų), šansų santykis (romiplostimas / SG) 0,17 (PI 95 %: 0,08; 0,35).

Bendras tiriamųjų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, procentas romiplostimo grupėje buvo 11,5 % (18 iš 157 tiriamųjų), SG grupėje – 29,9 % (23 iš 77 tiriamųjų), šansų santykis (romiplostimas / SG) 0,31 (PI 95 %: 0,15; 0,61).

Iš 157 atsitiktinių imčių būdu priskirtų romiplostimo grupei tiriamųjų, trys tiriamieji romiplostimo nevartojo. Iš 154 tiriamųjų, vartojusių romiplostimą, bendra romiplostimo ekspozicijos mediana buvo 52,0 savaitės ir svyravo nuo 2 iki 53 savaitių. Dažniausiai vartojama savaitės dozė svyravo nuo 3 iki $5 \mu g/kg$ (atitinkamai 25-as–75-as procentilis; mediana $3 \mu g/kg$).

Iš 77 atsitiktinių imčių būdu priskirtų SG grupei tiriamųjų, dviems tiriamiesiems joks SG nebuvo taikytas. Iš 75 tiriamųjų, vartojusių nors vieną SG dozę, bendra SG ekspozicijos mediana buvo 51 savaitė ir svyravo nuo 0,4 iki 52 savaičių.

Kartu ITP gydyti vartoti leistų vaistinių preparatų poreikio sumažėjimas

Abiejuose placebo kontroliuojamuose, dvigubai akluose tyrimuose pacientams, kurie pastoviomis dozėmis jau vartojo ITP gydyti skirtus vaistinius preparatus, tuos vaistinius preparatus (kortikosteroidus, danazolį ir (arba) azatiopriną) buvo leista ir toliau vartoti tyrimo metu. Tyrimo pradžioje dvidešimt vienas pacientas, kuriam nebuvo atlikta splenektomija, ir 18 pacientų, kuriems buvo atlikta splenektomija, vartojo ITP gydyti skirtus vaistinius preparatus (pirmiausia kortikosteroidus). Gydomo periodo pabaigoje visi (100 %) pacientai, kuriems buvo atlikta splenektomija, ir, kurie vartojo romiplostimą, galėjo daugiau kaip 25 % sumažinti kartu vartojamų ITP gydyti skirtų vaistų dozę arba nutraukti jų vartojimą, palyginti su 17 % placebo vartojusių pacientų. Gydomo periodo pabaigoje septyniasdešimt trys procentai pacientų, kuriems nebuvo atlikta splenektomija, ir, kurie vartojo romiplostimą, galėjo daugiau kaip 25 % sumažinti kartu vartojamų ITP gydyti skirtų vaistų dozę arba nutraukti jų vartojimą, palyginti su 50 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.5 skyrių).

Kraujavimo atvejai

Visos ITP klinikinės programos metu buvo stebėta atvirkštinė priklausomybė tarp kraujavimo atvejų ir trombocitų skaičiaus. Visi kliniškai reikšmingi (≥ 3 laipsnio) kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 30 \times 10^9/l$. Visi ≥ 2 laipsnio kraujavimo atvejai pasireiškė, kai trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l$. Nebuvo stebėta jokių statistiškai reikšmingų bendro kraujavimų atvejų dažnio skirtumų tarp romiplostimo ir placebo vartojusių pacientų.

Dviejų suaugusiųjų placebo kontroliuojamų tyrimų metu 9 pacientams nustatyti kraujavimo atvejai buvo registruoti kaip sunkūs (5 [6,0 %] romiplostimo grupėje, 4 [9,8 %] placebo grupėje: šansų santykis [romiplostimas / placebo] = 0,59; 95 % PI = (0,15; 2,31)). 2 ar didesnio laipsnio kraujavimo atvejai buvo registruoti 15 % romiplostimo vartojusių pacientų ir 34 % placebo gavusių pacientų (šansų santykis [romiplostimas / placebo] = 0,35; 95 % PI = (0,14; 0,85)).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti jaunesnių nei 1 metų vaikų duomenis.

Romiplostimo saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas dviejų placebo kontroliuojamų, dvigubai koduotų tyrimų metu. Tyrimas S5 (20080279) buvo 3 fazės tyrimas, kurio metu buvo gydoma romiplostimu 24 savaites, ir tyrimas S6 (20060195) buvo 1-2 fazės tyrimas, kurio metu romiplostimu buvo gydoma 12 savaičių (iki 16 savaičių buvo gydomi tie, kurie buvo tinkami tyrimui ir kuriems pasireiškė atsakas, jiems 4 savaites buvo vertinama farmakokinetika).

I abu tyrimus buvo įtraukti ITP sergantys pediatriniai pacientai (nuo ≥ 1 metų iki < 18 metų), kuriems buvo trombocitopenija (apibūdinama, kai 2 kartus nustatytas trombocitų skaičių vidurkis abiejuose tyrimuose buvo $\leq 30 \times 10^9/l$ ir neviršijo $> 35 \times 10^9/l$) nepriklausomai nuo to, ar atlikta splenektomija, ar ne.

S5 tyrime 62 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo priskirti vartoti romiplostimą ($n = 42$) arba placebo ($n = 20$) ir priskirti prie 1 iš 3 amžiaus kohortų. Pradinė romiplostimo dozė $1 \mu g/kg$ ir kitos dozės buvo koreguojamos siekiant palaikyti trombocitų skaičių (nuo 50 iki $200 \times 10^9/l$). Dažniausiai vartojama savaitės dozė buvo $3-10 \mu g/kg$ ir didžiausia leidžiama dozė tyrime buvo $10 \mu g/kg$. Pacientams 24 savaites kartą per savaitę buvo atliekama injekcija po oda. Iš šių 62 tiriamųjų 48 tiriamiesiems ITP buvo > 12 mėnesių trukmės (32 tiriamieji vartojo romiplostimą ir 16 tiriamųjų vartojo placebo).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikio atsako dažnis, apibūdinamas kaip mažiausiai 6 kartus per 18 iš 25 gydymo savaičių pasiektas savaitinis trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$. Bendrai, pirminė vertinamoji baigtis nustatyta reikšmingai didesniai skaičiui tiriamųjų romiplostimo grupėje nei placebo grupėje ($p = 0,0018$). Romiplostimo grupėje ilgalaikis trombocitų atsakas pasireiškė iš viso 22 tiriamiesiems (52 %), palyginti su 2 tiriamaisiais (10 %) placebo grupėje: nuo ≥ 1 iki < 6 metų 38 % plg. su 25 %; nuo ≥ 6 iki < 12 metų 56 % plg. su 11 %; nuo ≥ 12 iki < 18 metų 56 % plg. su 0.

Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje ilgalaikio atsako dažnis taip pat buvo reikšmingai didesnis romiplostimo grupėje, palyginti su placebo grupe ($p = 0,0022$). Romiplostimo grupėje ilgalaikis trombocitų atsakas pasireiškė iš viso 17 tiriamųjų (53,1%), palyginti su 1 tiriamuoju (6,3%) placebo grupėje: nuo ≥ 1 iki < 6 metų 28,6 % plg. su 25 %; nuo ≥ 6 iki < 12 metų 63,6 % plg. su 0 %; nuo ≥ 12 iki < 18 metų 57,1 % plg. su 0 %.

Bendras kraujavimo epizodas buvo apibūdinamas kaip kliniškai reikšmingas kraujavimo atvejis arba pagalbinių vaistinių preparatų vartojimas siekiant išvengti kliniškai reikšmingo kraujavimo 2–25 gydymo savaičių laikotarpiu. Kliniškai reikšmingas kraujavimo atvejis buvo apibūdinamas remiantis bendrųjų nepageidaujamo poveikio terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 3.0 versija kaip ≥ 2 laipsnio kraujavimo atvejis. Vidutinis (SN) bendras kraujavimo epizodų skaičius buvo 1,9 (4,2) romiplostimo grupėje ir 4,0 (6,9) placebo grupėje, kai kraujavimo atvejų skaičiaus mediana (Q1, Q3) buvo 0,0 (0; 2) romiplostimo grupėje ir 0,5 (0; 4,5) placebo grupėje. Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje vidutinis (SN) bendras kraujavimo atvejų skaičius buvo 2,1 (4,7) romiplostimo grupėje ir 4,2 (7,5) placebo grupėje, kai kraujavimo atvejų skaičiaus mediana (Q1, Q3) buvo 0,0 (0; 2) romiplostimo grupėje ir 0,0 (0; 4) placebo grupėje. Kadangi pagalbinių vaistų vartojimo dažnio statistinis tyrimas nebuvo reikšmingas, bendro kraujavimo atvejų baigčių skaičiaus statistinis tyrimas neatliktas.

Tyrimo S6 metu 22 tiriamieji atsitiktinių imčių būdu santykiu 3:1 buvo priskirti vartoti romiplostimo ($n = 17$) arba placebo ($n = 5$). Dozės buvo didinamos palaipsniui po $2 \mu g/kg$ kas 2 savaites ir tikslinis trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$. Gydymas romiplostimu lėmė statistiškai reikšmingai didesnę trombocitų atsako dažnį, palyginti su placebo ($p = 0,0008$). Iš 22 tiriamųjų 17 tiriamųjų ITP buvo > 12 mėnesių trukmės (14 tiriamųjų vartojo romiplostimo ir 3 tiriamieji vartojo placebo). Gydymas romiplostimu lėmė statistiškai reikšmingai didesnę trombocitų atsako dažnį, palyginti su placebo ($p = 0,0147$).

Tiriamuosius vaikus, kurie baigė dalyvavimą romiplostimo tyrime (įskaitant S5 tyrimą), buvo galima įtraukti į S7 (20090340) tyrimą – atvirą tęstinį tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti ilgalaikio romiplostimo vartojimo saugumą ir veiksmingumą ITP sergantiems vaikams, kuriems yra trombocitopenija.

Į šį tyrimą iš viso buvo įtraukti 66 tiriamieji, įskaitant 54 tiriamuosius (82 %), kurie baigė dalyvavimą S5 tyrime. Iš jų 65 tiriamieji (98,5 %) gavo mažiausiai 1 romiplostimo dozę. Gydymo trukmės mediana (Q1, Q3) buvo 135,0 savaitės (95,0 savaitės, 184,0 savaitės). Vidutinė savaitės dozės mediana (Q1, Q3) buvo $4,82 \mu g/kg$ ($1,88 \mu g/kg$; $8,79 \mu g/kg$). Gydymo metu tiriamųjų dažniausiai vartojamos dozės mediana (Q1, Q3) buvo $5,0 \mu g/kg$ ($1,0 \mu g/kg$; $10,0 \mu g/kg$). Iš 66 į tyrimą įtrauktų tiriamųjų 63 tiriamiesiems ITP buvo > 12 mėnesių trukmės. Visi 63 tiriamieji gavo mažiausiai 1 romiplostimo dozę. Gydymo trukmės mediana (Q1, Q3) buvo 138,0 savaitės (91,1 savaitės, 186,0 savaitės). Vidutinė savaitės dozės mediana (Q1, Q3) buvo $4,82 \mu g/kg$ ($1,88 \mu g/kg$; $8,79 \mu g/kg$). Gydymo metu tiriamųjų dažniausiai vartojamos dozės mediana (Q1, Q3) buvo $5,0 \mu g/kg$ ($1,0 \mu g/kg$; $10,0 \mu g/kg$).

Viso tyrimo metu tiriamųjų bendras trombocitų atsako dažnis (1 kartą arba daugiau nustatytas trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$ nevartojant pagalbinių vaistų) buvo 93,8 % ($n = 61$) ir buvo panašus visose amžiaus grupėse. Visų tiriamųjų mėnesių skaičiaus, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 30,0 mėnesių (13,0 mėnesių; 43,0 mėnesiai) ir dalyvavimo tyrime mediana (Q1, Q3) buvo 34,0 mėnesiai (24,0 mėnesiai; 46,0 mėnesiai). Visų tiriamųjų procentinė mėnesių, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) ir buvo panaši visose amžiaus grupėse.

Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje bendras trombocitų atsako dažnis buvo 93,7 % (n = 59) ir buvo panašus visose amžiaus grupėse. Visų tiriamųjų mėnesių skaičiaus, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 30,0 mėnesių (13,0 mėnesių; 43,0 mėnesiai) ir dalyvavimo tyrime mediana (Q1, Q3) buvo 35,0 mėnesiai (23,0 mėnesiai; 47,0 mėnesiai). Visų tiriamųjų procentinė mėnesių, kai pasireiškė trombocitų atsakas, mediana (Q1, Q3) buvo 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) ir buvo panaši visose amžiaus grupėse.

Iš viso 31 tiriamajam (47,7 %) tyrimo metu papildomai buvo taikytas ITP gydymas, įskaitant 23 tiriamuosius (35,4 %), kurie vartojo pagalbinius vaistus, ir 5 tiriamuosius (7,7 %), kurie ITP vaistus vartojo nuo tyrimo pradžios. Nustatyta, kad papildomas ITP vaistų vartojimas turėjo tendenciją mažinti tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičių: nuo 30,8 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki < 20,0 % (nuo 13 iki 240 savaitės), o vėliau 0 % nuo 240 savaitės iki tyrimo pabaigos.

Tiriamųjų, sergančių ITP > 12 mėnesių, pogrupyje, 29 tiriamiesiems (46,0 %) tyrimo metu papildomai buvo taikytas ITP gydymas, įskaitant 21 tiriamąjį (33,3 %), kurie vartojo pagalbinių vaistinių preparatų, ir 5 tiriamuosius (7,9 %), kurie ITP vaistinių preparatų vartojo nuo tyrimo pradžios. Nustatyta, kad papildomas ITP vaistų vartojimas turėjo tendenciją mažinti tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičių: nuo 31,7% (nuo 1 iki 12 savaitės) iki < 20,0 % (nuo 13 iki 240 savaitės), o vėliau 0 % nuo 240 savaitės iki tyrimo pabaigos.

Nustatyta, kad pagalbinių vaistinių preparatų vartojimas turi tendenciją mažinti tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičių: nuo 24,6 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki < 13,0 % (nuo 13 iki 216 savaitės), o vėliau 0 % nuo 216 savaitės iki tyrimo pabaigos. Panašus pagalbinių vaistinių preparatų vartojančių tiriamųjų dalyvavimo tyrime skaičiaus sumažėjimas nustatytas ir sergančių ITP > 12 mėnesių pogrupyje: nuo 25,4 % (nuo 1 iki 12 savaitės) iki ≤ 13,1 % (nuo 13 iki 216 savaitės), o vėliau 0 % nuo 216 savaitės iki tyrimo pabaigos.

Tyrimas S8 (20101221) buvo 3 fazės, ilgalaikis, vienos grupės, atviras, daugiacentris tyrimas su 203 pacientais vaikais, kuriems ITP buvo diagnozuota mažiausiai 6 mėnesius ir kuriems jau buvo taikytas mažiausiai 1 gydymas nuo ITP (ne romiplostimas) arba kuriems kiti ITP gydymo būdai netiko. Romiplostimas buvo kartą per savaitę leidžiamas po oda, pradedant nuo 1 µg/kg dozės ir kas savaitę didinant iki maksimalios 10 µg/kg dozės, kad būtų pasiektas tikslinis trombocitų skaičius nuo $50 \times 10^9/l$ iki $200 \times 10^9/l$. Pacientų amžiaus mediana buvo 10 metų (svyravo nuo 1 iki 17 metų), o gydymo trukmės mediana buvo 155,9 savaitės (svyravo nuo 8,0 iki 163,0).

Laiko, kai buvo fiksuojamas trombocitų atsakas (trombocitų skaičius $\geq 50 \times 10^9/l$) per pirmuosius 6 mėnesius nuo romiplostimo skyrimo pradžios be pagalbinių vaistinių preparatų vartojimo paskutines 4 savaites, vidurkis (SN) ir mediana buvo atitinkamai 50,57 % (37,01) ir 50,0 %. Pagalbinių vaistinių preparatų vartojo iš viso šešiasdešimt (29,6 %) tiriamųjų. Buvo leidžiama vartoti pagalbinių vaistinių preparatų (t. y. kortikosteroidų, trombocitų transfuzijų, IVIG, azatioprino, anti-D imunoglobulino ir danazolo).

Tyrimo S8 metu taip pat buvo vertinama, ar romiplostimu gydomų ITP sergančių pacientų vaikų kaulų čiulpuose susidaro retikulino ir kolageno, taip pat ar juose nėra nukrypimų nuo normos. Retikulino ir kolageno vertinimams buvo naudojama modifikuota Bauermeisterio vertinimo skalė, o kaulų čiulpų nukrypimai nuo normos buvo nustatomi pasitelkiant citogenetiką ir fluorescencinę in situ hibridizaciją (FISH). Priklausomai nuo kohortos, kuriai pacientai buvo priskirti įtraukimo į tyrimą metu, jų kaulų čiulpai retikulino ir kolageno atžvilgiu buvo vertinami 1-aisiais metais (1 kohorta) arba 2-aisiais metais (2 kohorta), lyginant su kaulų čiulpais tyrimo pradžioje. Tarp iš viso 79 pacientų, įtrauktų į 2 kohortas, 27 iš 30 (90 %) pacientų 1-oje kohortoje ir 36 iš 49 (73,5 %) pacientų 2-oje kohortoje tyrimo metu buvo atliktos vertinimui tinkamos kaulų čiulpų biopsijos. Paspirtėjęs retikulino skaidulų susidarymas buvo nustatytas 18,5 % (5 iš 27) pacientų 1-oje kohortoje ir 47,2 % (17 iš 36) pacientų 2-oje kohortoje. Nė vienam pacientui abiejose kohortose nepradėjo vystytis kolageno fibrozė ar koks nors kaulų čiulpų nukrypimas nuo normos, kuris būtų nebūdingas ITP diagnozei.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Romiplostimo farmakokinetikos tyrimai apėmė ir taikinių, kurie, kaip manoma, yra ant trombocitų ir kitų trombopoetinės linijos ląstelių, pvz., megakariocitų, esantys TPO receptoriai, nulemtą kinetiką.

Absorbcija

Po oda sušvirkštus 3–15 µg/kg romiplostimo, didžiausia romiplostimo koncentracija serume ITP sergantiems pacientams susidarė po 7–50 valandų (mediana – 14 valandų). Įvairių pacientų koncentracija serume buvo skirtinga ir nekoreliavo su paskirta doze. Romiplostimo koncentracija serume buvo atvirkščiai proporcinga trombocitų skaičiui.

Pasiskirstymas

Sveikiems savanoriams po romiplostimo injekcijos į veną, romiplostimo pasiskirstymo tūrio mažėjimas buvo nelinijinis, nuo 122 ml/kg, 78,8 ml/kg iki 48,2 ml/kg, kai į veną buvo, atitinkamai, sušvirkšta 0,3 µg/kg, 1,0 µg/kg ir 10 µg/kg. Šis nelinijinis pasiskirstymo tūrio mažėjimas atitinka romiplostimo jungimąsi su taikiniais (megakariocitų ir trombocitų), nes šios jungtys gali būti įsotintos, jei skiriamos didesnės dozės.

Eliminacija

Romiplostimo pusinės eliminacijos periodas ITP sergantiems pacientams svyravo nuo 1 dienos iki 34 dienų (mediana – 3,5 dienos).

Romiplostimo eliminacija iš serumo dalinai priklauso nuo trombocitų TPO receptorių. Priklausomai nuo paskirtos dozės, pacientams, kurių trombocitų skaičius yra didelis, susidaro mažesnė koncentracija serume, ir atvirkščiai. Kito ITP klinikinio tyrimo metu, po 6 kas savaitę vartojamų romiplostimo (3 µg/kg) dozių koncentracijos kumuliacijos serume nestebėta.

Specialios grupės

Romiplostimo farmakokinetika inkstų ir kepenų ligomis sergančių pacientų grupėse netirta. Manoma, kad amžius, kūno masė ar lytis romiplostimo farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Romiplostimo kartotinių dozių toksiškumo tyrimai žiurkėms truko 4 savaites, o beždžionėms iki 6 mėnesių. Bendrai, šių tyrimų metu stebėtas poveikis buvo susijęs su romiplostimo trombopoetiniu aktyvumu ir buvo panašus, nepriklausomai nuo tyrimo trukmės. Su romiplostimo vartojimu taip pat buvo susijusios injekcijos vietos reakcijos. Buvo stebėta žiurkių čiulpų mielofibrozę, skiriant visas tiriamąsias dozes. Šių tyrimų metu mielofibrozę nebuvo stebėta gyvūnams praėjus 4 savaitėms po gydymo, tai rodo, kad šis procesas yra grįžtamas.

Vieno mėnesio trukmės žiurkių ir beždžionių toksikologinių tyrimų metu nustatytas nedidelis eritrocitų skaičiaus, hematokrito ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas. Taip pat stebėtas leukocitų gamybos stimuliavimas, nes šiek tiek padidėjo neutrofilų, limfocitų, monocitų ir eozinofilų skaičius periferiniame kraujyje. Ilgesnių tyrimų su beždžionėmis metu, kai romiplostimo buvo skiriama 6 mėnesius ir romiplostimo skyrimas buvo sumažintas nuo trijų kartų per savaitę iki vieno karto per savaitę, poveikio eritroidinėms ir leukocitinėms kamieninėms ląstelėms nebuvo stebėta. Be to, III fazės pagrindiniuose tyrimuose, romiplostimas neveikė raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių linijų, palyginti su placebo vartojusiais pacientais.

Žiurkėms dėl neutralizuojančių antikūnų susidarymo dažnai sumažėdavo romiplostimo farmakodinaminis efektyvumas po ilgalaikio jo skyrimo. Toksikologinių kinetikos tyrimų metu, tiriant tam tikras koncentracijas, nebuvo nustatyta sąveikos tarp antikūnų. Nors gyvūnų tyrimų metu buvo tiriamos didelės dozės, dėl skirtingo laboratorinių gyvūnų ir žmonių jautrumo farmakodinaminiam

romiplostimo poveikiui ir neutralizuojančiam antikūnų poveikiui, saugumo ribų negalima patikimai nustatyti.

Kancerogeneizė

Kancerogeninis romiplostimo poveikis nebuvo tirtas. Todėl, kol kas nežinoma, ar romiplostimas gali sukelti kancerogeninį poveikį žmogui.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Visų vystymosi tyrimų metu susidarė neutralizuojančių antikūnų, o tai galėjo slopinti romiplostimo sukiamą poveikį. Pelių ir žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu, mažėjo tik pelių patelių kūno masė. Pelėms stebėtas padidėjęs persileidimų po implantacijos dažnis. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų metu ilgėjo gestacinis laikotarpis ir šiek tiek didėjo perinatalinio jauniklių mirtingumo dažnis. Žinoma, kad romiplostimas pereiną žiurkių placentos barjerą ir iš patelės organizmo gali patekti į besivystančio vaisiaus organizmą bei stimuliuoti vaisiaus trombocitų gamybą. Romiplostimo poveikio žiurkių vaisingumui nestebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Sacharozė
L-histidinas
Vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH)
Polisorbatas 20

Tirpiklis:
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Po paruošimo: jei tirpalas yra apsaugotas nuo šviesos ir laikomas gamintojo flakone, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas 25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra suvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas 25 °C temperatūroje arba 24 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C), apsaugotas nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) 30 dienų, jei vaistinis preparatas laikomas gamintojo pakuotėje.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai:

5 ml vienadozis flakonas (I tipo skaidrus stiklas) su kamščiu (chlorobutilo guma), uždoriu (aliumininis) ir nulaužiamu dangteliu (polipropilenas).

Tirpiklis:

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui: užpildytas švirkštas (I tipo skaidrus stiklas su bromobutilo gumos stūmokliu), kuriame yra 0,72 ml injekcinio vandens paruošimui.

Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui: užpildytas švirkštas (I tipo skaidrus stiklas su bromobutilo gumos stūmokliu), kuriame yra 1,2 ml injekcinio vandens paruošimui.

Pakuočių dydžiai:

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui:

Nplate tiekiamas 1 flakono pakuotėje arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 4 flakonai. Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 1 flakonas, kuriame yra 250 mikrogramų romiplostimo.
- 1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,72 ml injekcinio vandens paruošimui.
- 1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.
- 1 sterilus flakono adapteris.
- 1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.
- 1 sterili apsauginė adata.
- 4 spiritiniai tamponai.

Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui:

Nplate tiekiamas 1 flakono pakuotėje arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 4 flakonai. Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 1 flakonas, kuriame yra 500 mikrogramų romiplostimo.
- 1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 1,2 ml injekcinio vandens paruošimui.
- 1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.
- 1 sterilus flakono adapteris.
- 1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.
- 1 sterili apsauginė adata.
- 4 spiritiniai tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nplate yra sterilus vaistinis preparatas, bet jame nėra konservantų ir jį galima vartoti tik vieną kartą. Nplate reikia ruošti laikantis geros aseptinės praktikos reikalavimų.

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Nplate 250 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 0,72 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 0,5 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 250 µg romiplostimo suvartojimą (žr. toliau esančią flakono turinio lentelę toliau).

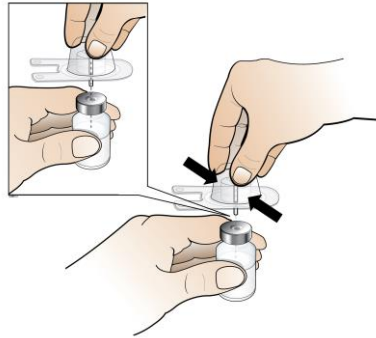
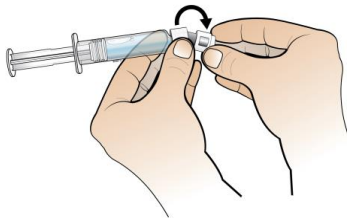
Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

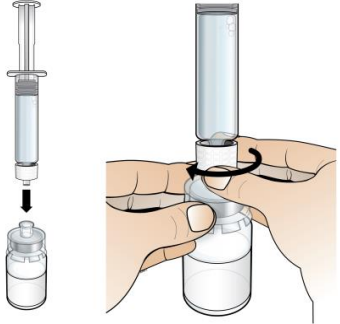
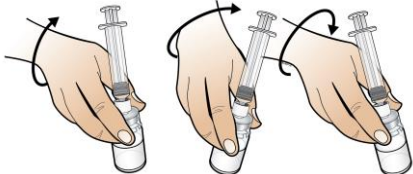
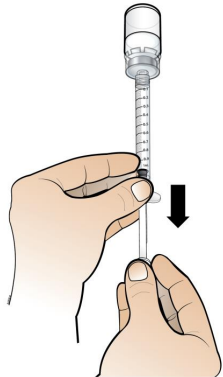
Nplate 500 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 1 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau).

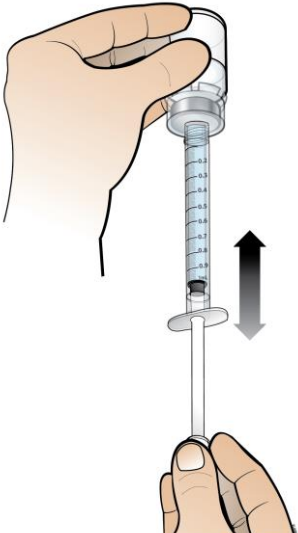
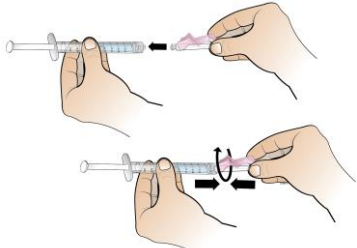
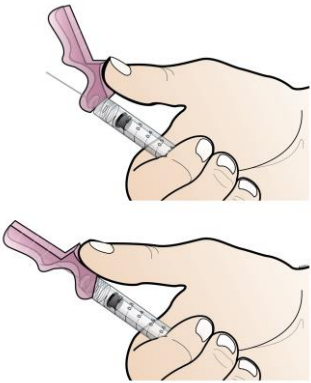
Flakono turinys:

Nplate vienkartinis flakonas	Bendras romiplostimo kiekis flakone		Sterilaus injekcinio vandens kiekis		Vartojamas preparatas ir kiekis	Galutinė koncentracija
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml	500 µg/ml

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra suvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas 25 °C temperatūroje arba 24 valandas šaldytuve (2 °C-8 °C), apsaugotas nuo šviesos.

1.	Nuimti plastikinį dangtelį nuo Nplate flakono su milteliais ir nuvalyti guminį kamštį su spiritiniu tamponu, esančiu pakuotėje.	
2.	Nuplėšus popierinę flakono adapterio nugarėlę ir laikant flakono adapterį pakuotėje , sujungti flakono adapterį su Nplate flakonu. Padėjus flakoną ant atramos , stumti adapterį žemyn link flakono centro, kol jis įsitvirtins. Pastaba. Norint išvengti preparato užteršimo, nelieskite flakono adapterio smaigalio arba Luer lock.	
3.	Flakono adapterio pakuotę nuimti ir išmesti.	
4.	Sujungti stūmoklio kotą su injekciniu vandeniu užpildytu švirkštu , užsukant stūmoklio kotą pagal laikrodžio rodyklę ant švirkšto stūmoklio, kol pajuntamas nežymus pasipriešinimas.	
5.	Laikant injekcinio vandens pripildytą švirkštą vienoje rankoje, kita ranka palenkti žemyn baltą plastikinį dangtelio galiuką. Tokiu būdu nulaužiama balto plastikinio dangtelio plomba. Nulaužus plombą, dangtelį nuimti, kad atsiskirtų pilkas guminis dangtelis ir skaidrus plastikinis švirkšto galiukas.	

6. Padėjus flakoną ant atramos, sujungti injekcinio vandens pripildytą švirkštą su flakono adapteriu: vienoje rankoje už kraštų laikyti flakono adapterį, o kita ranka sukti švirkšto galiuką laikrodžio rodyklės kryptimi į adapterį, kol pajuntamas nežymus pasipriešinimas.	
7. <u>Labai lėtai ir švelniai išstumti visą vandenį</u> į flakoną su milteliais. Vanduo į miltelius turi tekėti lėtai. ŠVELNIAI pasukti flakoną, kol visi milteliai ištirps ir tirpalas flakone taps skaidrus ir bespalvis. <u>Nekratyti flakono.</u> Pastaba. Mikrobiologiniu požiūriu preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jei vaistinis preparatas iškart nesuvartojamas, švirkšto nuo flakono adapterio nuimti negalima, kad būtų užtikrintas mikrobiologinis vientisumas.	 Pastaba. Gali prireikti iki 2 minučių, kol milteliai visiškai ištirps.
Prieš tęsiant: Reikia apžiūrėti paruoštą tirpalą, ar nėra jame dalelių ir ar nepakito spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei jame yra dalelių arba pakito jo spalva, tirpalo vartoti negalima. Prieš nuimant švirkštą, įsitikinti, kad milteliai visiškai ištirpo.	
8. Nuimti tuščią užpildytą švirkštą nuo flakono adapterio.	
9. Išimti iš pakuotės 1 ml leidžiamąjį švirkštą. Sujungti 1 ml leidžiamąjį švirkštą su flakono adapteriu, kuriame yra <u>paruoštas tirpalas</u>, sukant švirkšto galiuką ant flakono adapterio, kol pajuntamas nežymus pasipriešinimas.	
10. Apversti sujungtą švirkšto-flakono vienetą taip, kad paruoštas preparatas būtų virš leidžiamojo švirkšto. Ištraukti visą vaistinį preparatą į leidžiamąjį švirkštą. Stenkitės, kad stūmoklis liktų švirkšte.	

11. Norint užtikrinti, kad leidžiamajame švirkšte yra reikiamas tirpalo kiekis paciento dozei, sušvirkšti perteklinį tirpalo kiekį atgal į flakoną. Pastaba. Pašalinti visus oro burbulus iš švirkšto, kad švirkšte būtų tikslus tirpalo kiekis.	
12. Nusukti leidžiamąjį švirkštą nuo flakono adapterio. Ant pripildyto leidžiamojo švirkšto uždėti apsauginę adatą pasukant adatą pagal laikrodžio rodyklę ant švirkšto <i>Luer lock</i> galo.	
13. Su nauju spiritiniu tamponu paruošti injekcijos vietą. Atitraukti rausvą apsauginį dangtelį nuo švirkšto ir nuo adatos. Laikant švirkštą vienoje rankoje, o kita atsargiai nutraukiant dangtelį, nuimti skaidrų adatos dangtelį nuo paruoštos adatos.	
14. Poodinę injekciją atlikti laikantis vietinių reikalavimų ir geros aseptinės praktikos taisyklių.	
15. Po injekcijos, aktyvuoti rausvą apsauginį dangtelį stumiant dangtelį pirmyn ta pačia ranka, kol išgirsite ar pajusite spragtelėjimą.	
16. Švirkštą ir adatą nedelsiant išmesti į nustatytą adatų konteinerį.	

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. vasario 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas su Nacionalinėmis kompetentingomis valdžios institucijomis aptars toliau nurodytų mokymo priemonių detales ir kiekvienoje šalyje turės įdiegti šią programą.

Dozės skaičiuoklė

- Gydytojams, skiriantiems romiplostimą, pateikiama dozės skaičiuoklė, kad palengvintų tikslios dozės apskaičiavimą ir teisingo ruošimo, skiedimo (jei reikia) bei vartojimo procedūrų rekomendacijos.

Vartojimo namų sąlygomis (VNS) pakuotė

- Gydytojams, kurie domisi galimybe išmokyti konkrečius pacientus savarankiškai vartoti vaistinį preparatą, yra suteikiama VNS pakuotė, skirta tokiems pacientams. VNS pakuotėje pateikta medžiaga sveikatos priežiūros specialistams, kaip pasirinkti ir išmokyti pacientus savarankiškai vartoti romiplostimą, ir pacientams, siekiant padėti jiems išmokti savarankiškai paruošti tirpalą ir nustatyti teisingą romiplostimo dozę.
- Vaikams savarankiškai vartoti Nplate negalima, VNS pakuotė skirta suaugusiems pacientams, o ne vaikams.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 125 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 125 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 0,25 ml tirpalo, kuriame yra 125 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatai 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

1 flakonas.

4 flakonai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nplate 125 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Nplate 125 µg injekciniai milteliai
romiplostim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

125 µg

6. KITA

Amgen Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 250 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbata 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

1 flakonas.

4 flakonai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nplate 250 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Nplate 250 µg injekciniai milteliai
romiplostim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 µg

6. KITA

Amgen Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 500 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbato 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

1 flakonas.

4 flakonai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nplate 500 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Nplate 500 µg injekciniai milteliai
romiplostim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 µg

6. KITA

Amgen Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PARUOŠIMO RINKINIO PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 250 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatas 20.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.

Vienoje pakuotėje yra:

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,72 ml tirpiklio.

1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.

1 sterilus flakono adapteris.

1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.

1 sterili apsauginė adata.

4 spiritiniai tamponai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/006 – 1 flakono pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nplate 250 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PARUOŠIMO RINKINIO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU LANGELIU

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 250 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatas 20.
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Vienoje pakuotėje yra:

Sudėtinė pakuotė, kurią sudaro 4 pakuotės

Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.
- 1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,72 ml tirpiklio.
- 1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.
- 1 sterilus flakono adapteris.
- 1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.
- 1 sterili apsauginė adata.
- 4 spiritiniai tamponai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/005 – 1 flakono pakuotė

EU/1/08/497/006 – 4 flakonų pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nplate 250 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
INJEKCIŲ VANDENS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nplate tirpiklis
Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,72 ml

6. KITA

250 µg rinkiniui

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PARUOŠIMO RINKINIO PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 500 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatas 20.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.

Vienoje pakuotėje yra:

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 1,2 ml tirpiklio.

1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.

1 sterilus flakono adapteris.

1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.

1 sterili apsauginė adata.

4 spiritiniai tamponai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/008 – 1 flakono pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nplate 500 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PARUOŠIMO RINKINIO PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU LANGELIU

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 500 mikrogramų romiplostimo. Po paruošimo gaunama 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatas 20.
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Vienoje pakuotėje yra:

Sudėtinė pakuotė, kurią sudaro 4 pakuotės

Kiekvienoje pakuotėje yra:

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 1,2 ml tirpiklio.

1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.

1 sterilus flakono adapteris.

1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.

1 sterili apsauginė adata.

4 spiritiniai tamponai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Po paruošimo: galima laikyti 24 valandas 25 °C temperatūroje ar šaldytuve (2 °C – 8 °C), jei vaistas laikomas gamintojo flakone ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/497/007 – 1 flakono pakuotė

EU/1/08/497/008 – 4 flakonų pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nplate 500 mikrogramų

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
INJEKCIŲ VANDENS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nplate tirpiklis
Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,2 ml

6. KITA

500 µg rinkiniui

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nplate 125 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

romiplostimas (*romiplostim*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nplate ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nplate
3. Kaip vartoti Nplate
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nplate
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nplate ir kam jis vartojamas

Nplate veiklioji medžiaga yra romiplostimas, t. y. baltymas, vartojamas mažam trombocitų skaičiui gydyti pacientams, kurie serga imunine pirmine trombocitopenija (vadinama ITP). ITP – tai liga, kurios metu organizmo imuninė sistema naikina savus trombocitus. Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda užgyti žaizdoms ir susidaryti kraujo krešuliui. Dėl labai mažo trombocitų skaičiaus gali atsirasti mėlynų ir prasidėti sunkus kraujavimas.

Nplate vartojamas ITP sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems blužnis yra pašalinta arba nepašalinta ir kurie anksčiau jau gydyti kortikosteroidais ar imunoglobulinais, bet šie vaistiniai preparatai buvo neefektyvūs, gydyti. Nplate taip pat vartojamas lėtine ITP sergantiems vaikams (1 metų ir vyresniems), kuriems blužnis yra pašalinta arba nepašalinta ir kurie anksčiau jau gydyti kortikosteroidais ar imunoglobulinais, bet šie vaistiniai preparatai buvo neefektyvūs, gydyti.

Nplate stimuliuoja kaulų čiulpus (kaulų dalis, kurioje gaminamos kraujo ląstelės) gaminti daugiau trombocitų. Tai turėtų padėti išvengti su ITP susijusio mėlynų atsiradimo ar kraujavimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nplate

Nplate vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija romiplostimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems DNR technologijos būdu iš *Escherichia coli* (*E. coli*) mikroorganizmų gautiems vaistiniams preparatams.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- jeigu Jūsų kraujyje trombocitų skaičius labai mažas (trombocitopenija), nes tai gali pasikartoti nutraukus Nplate vartojimą. Trombocitų skaičių reikia reguliariai stebėti ir gydytojas su Jumis aptars atitinkamas atsargumo priemones.
- jeigu Jums yra kraujo krešulių susidarymo rizika arba kraujo krešulių susidarymas yra dažnas reiškinys Jūsų šeimoje. Kraujo krešulių susidarymo rizika padidėja, jeigu:
 - yra kepenų sutrikimų;
 - esate senyvo amžiaus (≥ 65 metų);
 - esate prikaustytas prie patalo;
 - sergate vėžiu;
 - vartojate kontraceptinius vaistus ar pakaitinę hormonų terapiją;
 - Jums neseniai buvo atlikta operacija ar buvote sužeisti;
 - esate nutukę (turite viršsvorį);
 - rūkote.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Nplate.

Jeigu Jūsų kraujyje trombocitų skaičius labai didelis, tai gali padidinti kraujo krešulių susidarymo riziką. Gydytojas pakoreguos Nplate dozę tam, kad trombocitų skaičius nepasidarytų per didelis.

Pokyčiai kaulų čiulpuose (retikulinių skaidulų pagausėjimas ir galima kaulų čiulpų fibrozė)

Ilgalaikis Nplate vartojimas gali sąlygoti pokyčius Jūsų kaulų čiulpuose. Šie pokyčiai gali sukelti pakitusių kraujo ląstelių gamybą arba jų gamybą gali sumažėti. Lengva šių kaulų čiulpų pokyčių forma, vadinama „retikulinių skaidulų pagausėjimu“, buvo nustatyta Nplate klinikinių tyrimų metu. Nėra žinoma, ar ji pereina į sunkesnę formą, vadinamą „fibroze“. Kaulų čiulpų pokyčiai atspindi kraujo tyrimuose, kurie būna pakitę. Gydytojas nuspręs ar kraujo tyrimų pakitimai rodo, kad Jums būtina atlikti kaulų čiulpų tyrimus ir ar Jums reikia nutraukti gydymą Nplate.

Kraujo vėžio pablogėjimas

Jei reikės, Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti kaulų čiulpų biopsiją, kad įsitikintų, jog sergate ITP, o ne kita liga, pvz., mielodisplastiniu sindromu (MDS). Jei sergate MDS ir vartojate Nplate, Jūsų kraujyje gali padaugėti blastinių ląstelių ir MDS gali pablogėti bei pereiti į ūmią mieloidinę leukemiją, kuri yra kraujo vėžio rūšis.

Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas

Jeigu gydymo metu Jums išnyko atsakas į romiplostimą arba negalima išlaikyti trombocitų atsako, gydytojas ištirs priežastis, ar Jūsų kaulų čiulpuose padaugėjo skaidulų (retikulinių), ar atsirado antikūnų, neutralizuojančių romiplostimo aktyvumą.

Vaikams ir paaugliams

Nplate nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 1 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Nplate

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei taip pat vartojate kraujo krešėjimą slopinančių vaistų (antikoagulantų ar trombocitų agregaciją slopinančių vaistų), kyla didesnė kraujavimo rizika. Gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu vartojate kortikosteroidų, danazolio ir (arba) azatioprino, kuriuos galbūt vartojate gydyti ITP, gali būti, kad kartu vartojant Nplate, šių vaistų dozę bus galima sumažinti ar nutraukti jų vartojimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nplate nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nebent nurodys gydytojas.

Nežinoma, ar romiplostimo patenka į motinos pieną. Nplate žindymo metu vartoti nerekomenduojama. Sprendimas, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą romiplostimu, turi būti priimtas atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo romiplostimu naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus, pasitarkite su gydytoju, nes kai kurie šalutiniai reiškiniai (pvz., laikini svaigimo priepuoliai) gali sutrikdyti gebėjimą atlikti tai saugiai.

3. Kaip vartoti Nplate

Suaugusieji ir vaikai (nuo 1 iki 17 metų):

Nplate Jums bus skiriamas prižiūrint gydytojui, kuris atidžiai kontroliuos, kiek Nplate Jums skiriama.

Nplate švirkščiamas po oda (poodinė injekcija) vieną kartą per savaitę.

Pradinė dozė yra 1 mikrogramas Nplate kilogramui kūno masės vieną kartą per savaitę. Gydytojas pasakys, kiek reikia vartoti. Nplate reikia švirkšti vieną kartą per savaitę tam, kad padidėtų trombocitų skaičius. Gydytojas reguliariai ims kraujo mėginius, kad nustatytų, kaip keičiasi trombocitų skaičius, ir, prireikus, koreguos dozę.

Kai bus pasiektas norimas trombocitų skaičius, gydytojas ir toliau reguliariai tirs Jūsų kraują. Dozę gali prireikti ir vėliau koreguoti tam, kad norimas trombocitų skaičius išliktų ilgą laiką.

Vaikai (nuo 1 iki 17 metų): be to, kad dozė bus koreguojama pagal trombocitų skaičių, Jūsų gydytojas reguliariai matuos Jūsų kūno svorį ir koreguos dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Nplate dozę?

Gydytojas užtikrins, kad Jums būtų paskirtas tinkamas Nplate kiekis. Jeigu Jums sušvirkštė daugiau Nplate nei reikia, Jūs galbūt nepajusite jokių fizinių simptomų, bet trombocitų skaičius gali labai išaugti, todėl labai padidėja kraujo krešėjimo rizika. Taigi, jei gydytojas įtaria, kad gavote didesnę dozę nei reikia, rekomenduojama Jus stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinų simptomų ir nedelsiant skirti reikiamą gydymą.

Ką daryti pavartojus per mažą Nplate dozę?

Gydytojas užtikrins, kad Jums būtų paskirtas tinkamas Nplate kiekis. Jeigu Jums sušvirkštė mažiau Nplate nei reikia, Jūs galbūt nepajusite jokių fizinių simptomų, bet trombocitų skaičius gali tapti mažas ir tai gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl, jei gydytojas įtaria, kad gavote mažesnę dozę nei reikia, rekomenduojama Jus stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinų simptomų ir nedelsiant skirti reikiamą gydymą.

Pamiršus pavartoti Nplate

Jeigu praleidote Nplate dozę, gydytojas aptars su Jumis, kada turite vartoti kitą dozę.

Nustojus vartoti Nplate

Nustojus vartoti Nplate trombocitų skaičius gali vėl sumažėti (pasireikšti trombocitopenija). Gydytojas nuspręs, kada reikia nutraukti Nplate vartojimą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis ITP sergantiems suaugusiesiems

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- galvos skausmas;
- alerginė reakcija;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- kaulų čiulpų sutrikimas, įskaitant kaulų čiulpuose padidėjusį skaidulų (retikulino) kiekį;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- rankų ar pėdų dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- migrena;
- odos paraudimas (raudonis);
- kraujo krešulys plaučių arterijoje (plaučių embolija);
- pykinimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- sutrikęs virškinimas (dispepsija);
- vidurių užkietėjimas;
- odos niežėjimas;
- kraujavimas po oda (ekchimozę);
- mėlynės (sumušimas);
- išbėrimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas ir silpnumas (mialgija);
- rankų ir pėdų skausmas;
- raumenų spazmai;
- nugaros skausmas;
- kaulų skausmas;
- nuovargis;
- injekcijos vietos reakcijos;
- rankų ir pėdų tinimas (periferinė edema);
- į gripą panaši liga;
- skausmas;
- silpnumas (astenija);
- karščiavimas (pireksija);
- šaltkrėtis;
- sumušimas;
- veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, dėl kurių sunku ryti ar kvėpuoti (angioneurozinė edema);
- gastroenteritas;
- palpitacijos;
- sinusų infekcija (sinusitas);

- takų, kuriais oras keliauja į plaučius, uždegimas (bronchitas);
- kraujo krešulys venose (giliųjų venų trombozė).

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų (nustatomi kraujo ar šlapimo tyrimuose)

- mažas trombocitų kiekis (trombocitopenija) ir mažas trombocitų kiekis (trombocitopenija) po Nplate vartojimo nutraukimo;
- už normalų didesnis trombocitų kiekis (trombocitozė);
- mažakraujystė.

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- kaulų čiulpų slopinimas, kaulų čiulpų sutrikimas, sukeliantis randėjimą (mielofibrozę), padidėjusi blužnis (splenomegalija), kraujavimas iš makšties (vaginalinis kraujavimas), kraujavimas iš tiesiosios žarnos (rektalinis kraujavimas), kraujavimas iš burnos, kraujavimas injekcijos vietoje;
- širdies priepuolis (miokardo infarktas), pagreitinė širdies plakimas;
- galvos svaigimas arba sukimosi pojūtis (*vertigo*);
- akių sutrikimai, įskaitant kraujavimą akyje (junginės kraujavimas), sunkumą fiksuojant žvilgsnį arba neryškų matymą (akomodacijos sutrikimas, papiloedema ar akių sutrikimas), aklumą, akių niežėjimą, ašarų pagausėjimą (padidėjęs ašarojimas) ar regėjimo sutrikimus;
- virškinimo sistemos sutrikimai, įskaitant vėmimą, blogą burnos kvapą, pasunkėjusį rijimą (disfagija), sutrikusį virškinimą ar rėmenį (gastroezofaginio reflukso liga), kraują išmatose (hematochezija), skrandžio diskomfortą, burnos opas ar pūsleles burnoje (stomatitas), dantų spalvos pasikeitimą;
- svorio sumažėjimas, svorio padidėjimas, alkoholio netoleravimas, apetito praradimas (anoreksija ar sumažėjęs apetitas), dehidratacija (skysčių netekimas);
- bloga bendra savijauta (bendras negalavimas), krūtinės skausmas, irzlumas, veido patinimas (veido edema), karščio pylimas, pakilusi kūno temperatūra, nervingumas;
- gripas, lokali infekcija, nosies takų ir gerklės uždegimas (nazofaringitas);
- nosies ir gerklės sutrikimai, įskaitant kosulį, varvančią nosį (rinorėja), gerklės sausumą, dusulį ar sunkumą kvėpuojant (dispnėja), nosies užgulimą, skausmą kvėpuojant;
- dėl šlapimo rūgšties (maisto skilimo produkto) skausmingi, patinę sąnariai (podagra);
- raumenų įtempimas, raumenų silpnumas, pečių skausmas, raumenų trūkčiojimas;
- nervų sistemos sutrikimai, įskaitant savaiminį raumenų susitraukinėjimą (klonusas), iškreiptą skonį (disgeuzija), skonio jutimo susilpnėjimą (hipogeuzija), padidėjusį jautrumą, ypač odoje (hipestezija), kojų ir rankų nervų funkcijos sutrikimą (periferinė neuropatija), kraujo krešulį skersiniame sinuse (skersinio sinuso embolija);
- depresija, nenormalūs sapnai;
- plaukų slinkimas (alopecija), jautrumas šviesai (fotosensibilizuojančios reakcijos), aknė, odos alerginės reakcijos po kontakto su alergenais (kontaktinis dermatitas), bėrimas ir pūslelės odoje (egzema), odos sausumas, odos paraudimas (eritema), bėrimas su dideliu pleiskanojimu ir odos lupimusi (eksfoliacinis bėrimas), pakitęs plaukų augimas, dėl nuolatinio kasymosi sustorėjusi ir niežtinti oda (prurigo), kraujavimas po oda ir kraujosruvos (purpura), nelygus odos bėrimas (papulinis bėrimas), niežtintis odos bėrimas, išplitęs niežtintis bėrimas (urtikarija), odos gumbelis, pakitęs odos kvapas;
- kraujotakos sutrikimai, įskaitant kraujo krešulius kepenų venose (vartų venos trombozė), sumažėjusį kraujospūdį (hipotenzija), padidėjusį kraujospūdį, kraujagyslių užsikimšimą (periferinė embolija), sumažėjusį kraujo tekėjimą rankose, kulkšnyse ar pėdose (periferinė išemija), patinimą ir krešulių susidarymą venose, dėl ko labai padidėja jautrumas lietimui (flebitas arba paviršinis tromboflebitas); kraujo krešulius (trombozė);
- retas sutrikimas, pasireiškiantis deginančio skausmo, paraudimo, šilumos rankose ir kojose periodais (eritromelalgija).

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų (nustatomi kraujo ar šlapimo tyrimuose)

- reti mažakraujystės tipai, kai kraujyje sumažėja raudonųjų, baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius (aplazinė anemija);
- padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukocitozė);

- padidėjusi trombocitų gamyba (trombocitemija), padidėjęs trombocitų skaičius, pakitęs kraujo plokštelių, apsaugančių nuo kraujavimo, skaičius (pakitęs trombocitų skaičius);
- kai kurių kraujo tyrimų pakitimai (padidėjęs transaminazių, laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje);
- ar baltųjų kraujo ląstelių vėžys (dauginė mieloma);
- baltymas šlapime.

Galimas šalutinis poveikis ITP sergantiems vaikams

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- burnos ir ryklės skausmas (orofaringinis skausmas);
- niežtinti, bėganti arba užgulusi nosis (rinitas);
- kosulys;
- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- karščiavimas (pireksija);
- kraujosruvos (sumušimas).

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- gastroenteritas;
- gerklės skausmas ir diskomforto jausmas ryjant (faringitas);
- akies uždegimas (konjunktyvitas);
- ausies infekcija;
- sinusų infekcija (sinusitas);
- galūnių/ rankų/ kojų patinimas;
- kraujavimas po oda arba kraujosruvos po oda (purpura);
- niežintis išbėrimas (dilgėlinė).

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- didesnis nei normalus trombocitų skaičius (trombocitozė)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nplate

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) 30 dienų, jei vaistas laikomas gamintojo pakuotėje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nplate sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra romiplostimas.

Kiekviename Nplate 125 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui flakone iš viso yra 230 mikrogramų romiplostimo. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 125 mikrogramų romiplostimo suvartojimą. Po ištirpinimo gautame 0,25 ml tirpalo kiekyje yra 125 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

Kiekviename Nplate 250 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui flakone iš viso yra 375 mikrogramų romiplostimo. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 250 mikrogramų romiplostimo suvartojimą. Po ištirpinimo gautame 0,5 ml tirpalo kiekyje yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

Kiekviename Nplate 500 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui flakone iš viso yra 625 mikrogramų romiplostimo. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 mikrogramų romiplostimo suvartojimą. Po ištirpinimo gautame 1 ml tirpalo kiekyje yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

- Pagalbinės medžiagos yra: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatai 20.

Nplate išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nplate yra balti milteliai injekciniam tirpalui, tiekiami vienadoziame stikliniame flakone.

Dėžutėje yra 1 arba 4 flakonai, kuriuose yra arba 125 mikrogramų (smėlio spalvos dangtelis), 250 mikrogramų (raudonas dangtelis), arba 500 mikrogramų (mėlynas dangtelis) romiplostimo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Gamintojas
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Paruošimas:

Nplate yra sterilus preparatas, bet jame nėra konservantų ir jį galima vartoti tik vieną kartą. Nplate reikia ruošti laikantis geros aseptinės praktikos reikalavimų.

- **Nplate 125 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui** reikia ištirpinti 0,44 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 0,25 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 125 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau)

arba

- **Nplate 250 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui** reikia ištirpinti 0,72 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 0,5 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 250 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau).

arba

- **Nplate 500 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui** reikia ištirpinti 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl to susidaro vartojamasis 1 ml tūris. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 µg romiplostimo suvartojimą (žr. flakono turinio lentelę toliau).

Flakono turinys:

Nplate vienkartinis flakonas	Bendras romiplostimo kiekis flakone		Sterilaus injekcinio vandens kiekis		Vartojamas preparatas ir kiekis	Galutinė koncentracija
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg 1,00 ml	500 µg/ml

Ruošiant vaistinį preparatą reikia naudoti tik sterilų injekcinį vandenį. Negalima naudoti natrio chlorido tirpalų ar bakteriostatinio vandens vaistui ruošti.

Injekcinį vandenį reikia sušvirkšti į flakoną. Tirpinant flakoną galima atsargiai sukioti ir vartyti. **Flakono negalima plakti ar smarkiai kratyti.** Paprastai Nplate ištirpsta greičiau nei per 2 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei jame yra dalelių arba pakito jo spalva, tirpalo vartoti negalima.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra suvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas 25 °C temperatūroje arba 24 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C), apsaugotas nuo šviesos.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Skiedimas (reikalingas, kai apskaičiuota individuali paciento dozė yra mažesnė nei 23 µg).

Po pradinio romiplostimo paruošimo su atitinkamu sterilaus injekcinio vandens kiekiu, visų dydžių flakonuose susidaro 500 µg/ml koncentracija. Jei apskaičiuota individuali paciento dozė yra mažesnė nei 23 µg/ml, 125 µg/ml reikia papildomai skiesti su **konservantų neturinčiu, steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu**, kad susidarytų tikslus tūris (žr. lentelę toliau).

Skiedimo rekomendacijos:

Nplate vienkartinis flakonas	Ištirpinus flakono turinį į flakoną įpilti šį tūrį konservantų neturinčio, sterilaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo	Koncentracija po praskiedimo
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Skiedimui reikia naudoti tik konservantų neturintį, sterilų natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą. Skiedimui negalima naudoti gliukozės (5 %) vandeninio tirpalo arba sterilaus injekcinio vandens. Kiti skiedikliai netirti.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra suvartojamas iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 4 valandas 25 °C temperatūroje vienkartinuose švirkštuose arba 4 valandas šaldytuve (2 °C–8 °C) gamintojo flakonuose, apsaugotas nuo šviesos.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nplate 250 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui Nplate 500 mikrogramų milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui romiplostimas (*romiplostim*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nplate ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nplate
3. Kaip vartoti Nplate
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nplate
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Nplate ruošimo ir injekcijos suleidimo instrukcija

1. Kas yra Nplate ir kam jis vartojamas

Nplate veiklioji medžiaga yra romiplostimas, t. y. baltymas, vartojamas mažam trombocitų skaičiui gydyti pacientams, kurie serga imunine pirmine trombocitopenija (vadinama ITP). ITP – tai liga, kurios metu organizmo imuninė sistema naikina savus trombocitus. Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda užgyti žaizdoms ir susidaryti kraujo krešuliui. Dėl labai mažo trombocitų skaičiaus gali atsirasti mėlynų ir prasidėti sunkus kraujavimas.

Nplate vartojamas ITP sergantiems suaugusiems pacientams (18 metų ir vyresniems), kuriems blužnis yra pašalinta arba nepašalinta ir kurie anksčiau jau gydyti kortikosteroidais ar imunoglobulinais, bet šie vaistiniai preparatai buvo neefektyvūs, gydyti.

Nplate stimuliuoja kaulų čiulpus (kaulų dalis, kurioje gaminamos kraujo ląstelės) gaminti daugiau trombocitų. Tai turėtų padėti išvengti su ITP susijusio mėlynų atsiradimo ar kraujavimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nplate

Nplate vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija romiplostimui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems DNR technologijos būdu iš *Escherichia coli* (*E. coli*) mikroorganizmų gautiems vaistiniams preparatams.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- jeigu Jūsų kraujyje trombocitų skaičius labai mažas (trombocitopenija), nes tai gali pasikartoti nutraukus Nplate vartojimą. Trombocitų skaičių reikia reguliariai stebėti ir gydytojas su Jumis aptars atitinkamas atsargumo priemones.

- jeigu Jums yra kraujo krešulių susidarymo rizika arba kraujo krešulių susidarymas yra dažnas reiškinys Jūsų šeimoje. Kraujo krešulių susidarymo rizika padidėja, jeigu:
 - yra kepenų sutrikimų;
 - esate senyvo amžiaus (≥ 65 metų);
 - esate prikaustytas prie patalo;
 - sergate vėžiu;
 - vartojate kontraceptinius vaistus ar pakaitinę hormonų terapiją;
 - Jums neseniai buvo atlikta operacija ar buvote sužeisti;
 - esate nutukę (turite viršsvorį);
 - rūkote.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Nplate.

Jeigu Jūsų kraujyje trombocitų skaičius labai didelis, tai gali padidinti kraujo krešulių susidarymo riziką. Gydytojas pakoreguos Nplate dozę tam, kad trombocitų skaičius nepasidarytų per didelis.

Pokyčiai kaulų čiulpuose (retikulinių skaidulų pagausėjimas ir galima kaulų čiulpų fibrozė)

Ilgalaikis Nplate vartojimas gali sąlygoti pokyčius Jūsų kaulų čiulpuose. Šie pokyčiai gali sukelti pakitusių kraujo ląstelių gamybą arba jų gamybą gali sumažėti. Lengva šių kaulų čiulpų pokyčių forma, vadinama „retikulinių skaidulų pagausėjimu“, buvo nustatyta Nplate klinikinių tyrimų metu. Nėra žinoma, ar ji pereina į sunkesnę formą, vadinamą „fibroze“. Kaulų čiulpų pokyčiai atsispindi kraujo tyrimuose, kurie būna pakitę. Gydytojas nuspręs ar kraujo tyrimų pakitimai rodo, kad Jums būtina atlikti kaulų čiulpų tyrimus ir ar Jums reikia nutraukti gydymą Nplate.

Kraujo vėžio pablogėjimas

Jei reikės, Jūsų gydytojas gali nuspręsti atlikti kaulų čiulpų biopsiją, kad įsitikintų, jog sergate ITP, o ne kita liga, pvz., mielodisplastiniu sindromu (MDS). Jei sergate MDS ir vartojate Nplate, Jūsų kraujyje gali padaugėti blastinių ląstelių ir MDS gali pablogėti bei pereiti į ūmią mieloidinę leukemiją, kuri yra kraujo vėžio rūšis.

Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas

Jeigu gydymo metu Jums išnyko atsakas į romiplostimą arba negalima išlaikyti trombocitų atsako, gydytojas ištirs priežastis, ar Jūsų kaulų čiulpuose padaugėjo skaidulų (retikulinių), ar atsirado antikūnų, neutralizuojančių romiplostimo aktyvumą.

Vaikams ir paaugliams

Nplate nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 18 metų.

Kiti vaistai ir Nplate

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei taip pat vartojate kraujo krešėjimą slopinančių vaistų (antikoagulantų ar trombocitų agregaciją slopinančių vaistų), kyla didesnė kraujavimo rizika. Gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu vartojate kortikosteroidų, danazolio ir (arba) azatioprino, kuriuos galbūt vartojate gydyti ITP, gali būti, kad kartu vartojant Nplate, šių vaistų dozę bus galima sumažinti ar nutraukti jų vartojimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nplate nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nebent nurodys gydytojas.

Nežinoma, ar romiplostimo patenka į motinos pieną. Nplate žindymo metu vartoti nerekomenduojama. Sprendimas, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą romiplostimu, turi būti priimtas atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo romiplostimu naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus, pasitarkite su gydytoju, nes kai kurie šalutiniai reiškiniai (pvz., laikini svaigimo priepuoliai) gali sutrikdyti gebėjimą atlikti tai saugiai.

3. Kaip vartoti Nplate

Nplate Jums bus skiriamas prižiūrint gydytojui, kuris atidžiai kontroliuos, kiek Nplate Jums skiriama.

Nplate švirkščiamas po oda (poodinė injekcija) vieną kartą per savaitę.

Pradinė dozė yra 1 mikrogramas Nplate kilogramui kūno masės vieną kartą per savaitę. Gydytojas pasakys, kiek reikia vartoti. Nplate reikia švirkšti vieną kartą per savaitę tam, kad padidėtų trombocitų skaičius. Gydytojas reguliariai ims kraujo mėginius, kad nustatytų, kaip keičiasi trombocitų skaičius, ir, prireikus, koreguos dozę.

Kai bus pasiektas norimas trombocitų skaičius, gydytojas ir toliau reguliariai tirs Jūsų kraują. Dozę gali prireikti ir vėliau koreguoti tam, kad norimas trombocitų skaičius išliktų ilgą laiką.

Visada vartokite Nplate tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nplate ruošimo ir injekcijos suleidimo instrukcija

Po tinkamo mokymo gydytojas gali leisti patiems susileisti Nplate. Aptarę su gydytoju, atidžiai perskaitykite šio lapelio pabaigoje esančias instrukcijas, kaip susileisti Nplate. Gydytojui leidus patiems susileisti vaistą, kiekvieną mėnesį Jūsų gydytojas stebės, ar Nplate veikia ir ar nereikia keisti gydymo.

Praėjus pirmam mėnesiui po savarankiškų Nplate injekcijų atlikimo, Jums reikės parodyti, ar mokate tinkamai paruošti ir susileisti Nplate.

Ką daryti pavartojus per didelę Nplate dozę?

Gydytojas užtikrins, kad Jums būtų paskirtas tinkamas Nplate kiekis. Jeigu Jums sušvirkštė daugiau Nplate nei reikia, Jūs galbūt nepajusite jokių fizinių simptomų, bet trombocitų skaičius gali labai išaugti, todėl labai padidėja kraujo krešėjimo rizika. Taigi, jei gydytojas įtaria, kad gavote didesnę dozę, nei reikia, rekomenduojama Jus stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių simptomų ir nedelsiant skirti reikiamą gydymą.

Jei gydytojas Jums leido pačiam susileisti vaistą ir Jūs pavartojote Nplate daugiau nei reikia, nedelsdami praneškite gydytojui.

Ką daryti pavartojus per mažą Nplate dozę?

Gydytojas užtikrins, kad Jums būtų paskirtas tinkamas Nplate kiekis. Jeigu Jums sušvirkštė mažiau Nplate, nei reikia, Jūs galbūt nepajusite jokių fizinių simptomų, bet trombocitų skaičius gali tapti mažas ir tai gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl, jei gydytojas įtaria, kad gavote mažesnę dozę nei reikia, rekomenduojama Jus stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių simptomų ir nedelsiant skirti reikiamą gydymą.

Jei gydytojas Jums leido pačiam susileisti vaistą ir Jūs pavartojote Nplate mažiau nei reikia, nedelsdami praneškite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Nplate

Jeigu praleidote Nplate dozę, gydytojas aptars su Jumis, kada turite vartoti kitą dozę.

Jei gydytojas leido pačiam susileisti vaistą ir Jūs pamiršote tai padaryti, nedelsdami praneškite gydytojui.

Nustojus vartoti Nplate

Nustojus vartoti Nplate trombocitų skaičius gali vėl sumažėti (pasireikšti trombocitopenija). Gydytojas nuspręs, kada reikia nutraukti Nplate vartojimą.

Kaip patiems susileisti Nplate

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jums geriausia patiems susileisti Nplate. Jūsų gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas parodys, kaip patiems susileisti Nplate. Nebandykite leisti Nplate, jeigu esate neišmokyti. Labai svarbu tinkamai paruošti Nplate ir susileisti tinkamą dozę (žr. lapelio pabaigoje esantį 7 skyrių „Nplate ruošimo ir injekcijos suleidimo instrukcija“).

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- galvos skausmas;
- alerginė reakcija;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- kaulų čiulpų sutrikimas, įskaitant kaulų čiulpuose padidėjusį skaidulų (retikulino) kiekį;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- rankų ar pėdų dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- migrena;
- odos paraudimas (raudonis);
- kraujo krešulys plaučių arterijoje (plaučių embolija);
- pykinimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- sutrikęs virškinimas (dispepsija);
- vidurių užkietėjimas;
- odos niežėjimas;
- kraujavimas po oda (ekchimozė);
- mėlynės (sumušimas);
- išbėrimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas ir silpnumas (mialgija);
- rankų ir pėdų skausmas;
- raumenų spazmai;
- nugaros skausmas;
- kaulų skausmas;

- nuovargis;
- injekcijos vietos reakcijos;
- rankų ir pėdų tinimas (periferinė edema);
- į gripą panaši liga;
- skausmas;
- silpnumas (astenija);
- karščiavimas (pireksija);
- šaltkrėtis;
- sumušimas;
- veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, dėl kurių sunku ryti ar kvėpuoti (angioneurozinė edema);
- gastroenteritas;
- palpitacijos;
- sinusų infekcija (sinusitas);
- takų, kuriais oras keliauja į plaučius, uždegimas (bronchitas);
- kraujo krešulys venose (giliųjų venų trombozė).

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų (nustatomi kraujo ar šlapimo tyrimuose)

- mažas trombocitų kiekis (trombocitopenija) ir mažas trombocitų kiekis (trombocitopenija) po Nplate vartojimo nutraukimo;
- už normalų didesnis trombocitų kiekis (trombocitozė);
- mažakraujystė.

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- kaulų čiulpų slopinimas, kaulų čiulpų sutrikimas, sukeliantis randėjimą (mielofibrozę), padidėjusi blužnis (splenomegalija), kraujavimas iš makšties (vaginalinis kraujavimas), kraujavimas iš tiesiosios žarnos (rektalinis kraujavimas), kraujavimas iš burnos, kraujavimas injekcijos vietoje;
- širdies priepuolis (miokardo infarktas), pagreitinėjęs širdies plakimas;
- galvos svaigimas arba sukimosi pojūtis (*vertigo*);
- akių sutrikimai, įskaitant kraujavimą akyje (junginės kraujavimas), sunkumą fiksuojant žvilgsnį arba neryškų matymą (akomodacijos sutrikimas, papiloedema ar akių sutrikimas), aklumą, akių niežėjimą, ašarų pagausėjimą (padidėjęs ašarojimas) ar regėjimo sutrikimus;
- virškinimo sistemos sutrikimai, įskaitant vėmimą, blogą burnos kvapą, pasunkėjusį rijimą (disfagija), sutrikusį virškinimą ar rėmenį (gastroezofaginio reflukso liga), kraują išmatose (hematochezija), skrandžio diskomfortą, burnos opas ar pūsleles burnoje (stomatitas), dantų spalvos pasikeitimą;
- svorio sumažėjimas, svorio padidėjimas, alkoholio netoleravimas, apetito praradimas (anoreksija ar sumažėjęs apetitas), dehidratacija (skysčių netekimas);
- bloga bendra savijauta (bendras negalavimas), krūtinės skausmas, irzlumas, veido patinimas (veido edema), karščio pylimas, pakilusi kūno temperatūra, nervingumas;
- gripas, lokali infekcija, nosies takų ir gerklės uždegimas (nazofaringitas);
- nosies ir gerklės sutrikimai, įskaitant kosulį, varvančią nosį (rinorėja), gerklės sausumą, dusulį ar sunkumą kvėpuojant (dispnėja), nosies užgulimą, skausmą kvėpuojant;
- dėl šlapimo rūgšties (maisto skilimo produkto) skausmingi, patinę sąnariai (podagra);
- raumenų įtempimas, raumenų silpnumas, pečių skausmas, raumenų trūkčiojimas;
- nervų sistemos sutrikimai, įskaitant savaiminį raumenų susitraukinėjimą (klonusas), iškreiptą skonį (disgeuzija), skonio jutimo susilpnėjimą (hipogeuzija), padidėjusį jautrumą, ypač odoje (hipestezija), kojų ir rankų nervų funkcijos sutrikimą (periferinė neuropatija), kraujo krešulį skersiniame sinuse (skersinio sinuso embolija);
- depresija, nenormalūs sapnai;
- plaukų slinkimas (alopecija), jautrumas šviesai (fotosensibilizuojančios reakcijos), aknė, odos alerginės reakcijos po kontakto su alergenais (kontaktinis dermatitas), bėrimas ir pūslelės odoje (egzema), odos sausumas, odos paraudimas (eritema), bėrimas su dideliu pleiskanojimu ir odos lupimusi (eksfoliacinis bėrimas), pakitęs plaukų augimas, dėl nuolatinio kasymosi sustorėjusi ir

niežtinti oda (prurigo), kraujavimas po oda ir kraujosruvos (purpura), nelygus odos bėrimas (papulinis bėrimas), niežtintis odos bėrimas, išplitęs niežtintis bėrimas (urtikarija), odos gumbelis, pakitęs odos kvapas;

- kraujotakos sutrikimai, įskaitant kraujo krešulius kepenų venose (vartų venos trombozė), sumažėjusį kraujospūdį (hipotenzija), padidėjusį kraujospūdį, kraujagyslių užsikimšimą (periferinė embolija), sumažėjusį kraujo tekėjimą rankose, kulkšnyse ar pėdose (periferinė išemija), patinimą ir krešulių susidarymą venose, dėl ko labai padidėja jautrumas lietimui (flebitas arba paviršinis tromboflebitas); kraujo krešulius (trombozė);
- retas sutrikimas, pasireiškiantis deginančio skausmo, paraudimo, šilumos rankose ir kojose periodais (eritromelalgija).

Nedažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų (nustatomi kraujo ar šlapimo tyrimuose)

- reti mažakraujystės tipai, kai kraujyje sumažėja raudonųjų, baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius (aplazinė anemija);
- padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukocitozė);
- padidėjusi trombocitų gamyba (trombocitemija), padidėjęs trombocitų skaičius, pakitęs kraujo plokštelių, apsaugančių nuo kraujavimo, skaičius (pakitęs trombocitų skaičius);
- kai kurių kraujo tyrimų pakitimai (padidėjęs transaminazių, laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje);
- ar baltųjų kraujo ląstelių vėžys (dauginė mieloma);
- baltymas šlapime.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nplate

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) 30 dienų, jei vaistas laikomas gamintojo pakuotėje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nplate sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra romiplostimas.

Kiekviename Nplate 250 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui flakone iš viso yra 375 mikrogramų romiplostimo. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis,

užtikrinantis 250 mikrogramų romiplostimo suvartojimą. Po ištirpinimo gautame 0,5 ml tirpalo kiekyje yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

Kiekviename Nplate 500 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui flakone iš viso yra 625 mikrogramų romiplostimo. Kiekviename flakone yra papildomas tirpalo kiekis, užtikrinantis 500 mikrogramų romiplostimo suvartojimą. Po ištirpinimo gautame 1 ml tirpalo kiekyje yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

- Pagalbinės medžiagos yra:
Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, vandenilio chlorido rūgštis (koreguoti pH) ir polisorbatai 20.
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Nplate išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nplate yra balti milteliai injekciniam tirpalui, tiekiami 5 ml vienadoziame stikliniame flakone.

Nplate tiekiamas 1 flakono pakuotėje arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 4 flakonai. Kiekvienoje pakuotėje yra:

- 1 flakonas, kuriame yra 250 mikrogramų arba 500 mikrogramų romiplostimo.
- 1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,72 ml arba 1,2 ml injekcinio vandens paruošimui.
- 1 užpildyto švirkšto stūmoklio kotas.
- 1 sterilus flakono adapteris.
- 1 sterilus 1 ml *Luer lock* švirkštas.
- 1 sterili apsauginė adata.
- 4 spiritiniai tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Gamintojas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

7. Nplate ruošimo ir injekcijos suleidimo instrukcija

Šiame skyriuje pateikta informacija, kaip patiems atlikti Nplate injekciją. Svarbu patiems nebandyti atlikti injekcijos, kol gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas Jūsų neapmokė. Jei turite klausimų, kaip atlikti injekciją, paprašykite gydytojo, slaugytojo ar vaistininko patarimo. Labai svarbu tinkamai paruošti vaistinė preparatą ir susileisti tikslią dozę.

Šį skyrių sudaro tokie poskyriai:

Prieš pradėdant

- 1 etapas. Paruošti injekcijai reikalingas priemonės
- 2 etapas. Paruošti flakoną vartojimui, prijungti adapterį
- 3 etapas. Paruošti sterilaus vandens švirkštą
- 4 etapas. Ištrypinti Nplate suleidžiant vandenį į flakoną
- 5 etapas. Paruošti naują injekcijai skirtą švirkštą
- 6 etapas. Paruošti injekcinę adatą
- 7 etapas. Pasirinkti ir paruošti injekcijos vietą
- 8 etapas. Nplate tirpalo suleidimas
- 9 etapas. Priemonių išmetimas

Prieš pradėdant

Atidžiai perskaitykite visas instrukcijas. Šios instrukcijos skirtos pacientams, kurie gydytojo, slaugytojo ar vaistininko jau yra išmokyti, kaip patys gali atlikti injekciją. Jei Jūsų dar neišmokė, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą.

Nplate suleidimo rinkinį iki vartojimo reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kuri apsaugo Nplate nuo šviesos. Nplate injekcijos rinkinį laikykite šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Ištrypintą Nplate nedelsdami suleiskite.

Suleidus paskirtą dozę, gali susidaryti Nplate likutis. Pakartotinai Nplate vartoti negalima! Atlikus injekciją, bet koks ištrypinto Nplate likutis turi būti nedelsiant išmestas. Flakone likusio Nplate NIEKADA negalima vartoti kitai injekcijai.

1 etapas. Paruošti injekcijai reikalingas priemonės

Atlikti šiuos veiksmus:

- Pasirinkti gerai apšviestą, lygų paviršių, pvz., stalą.

- Išimti Nplate injekcinį rinkinį iš šaldytuvo. **Užšaldyto nevartoti.** Jei turite klausimų dėl laikymo sąlygų, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą. **Patikrinti tinkamumo laiką, nurodytą ant injekcinio rinkinio pakuotės. Jei tinkamumo laikas baigėsi, vartoti negalima.** Sustokite ir kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.
- **Pastaba.** Jei sveikatos priežiūros specialistas nurodė, kad Jums reikalinga dozė, kuriai pasiekti reikia atlikti daugiau nei vieną Nplate injekciją, Jums reikės suvartoti daugiau nei vieną injekcijos rinkinį. Atlikite šiame lapelyje nurodytus veiksmus ir naudokite tiek injekcinių rinkinių, kiek reikia, norint pasiekti paskirtą Nplate dozę.
- **Pasitikrinkite, ar turite šias priemones:**

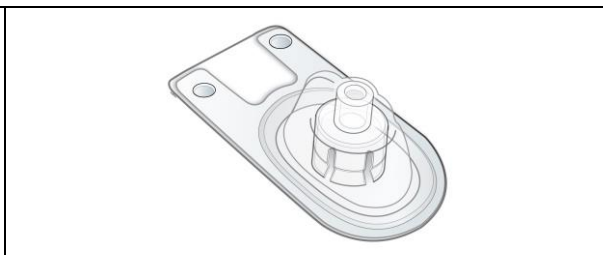
Spiritiniai tamponai **x4**



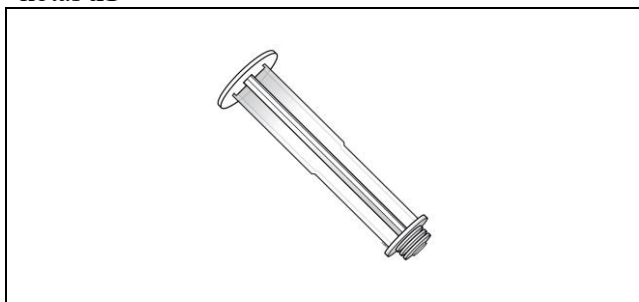
Miltelių flakonas, 250 mikrogramų ARBA
500 mikrogramų **x1**



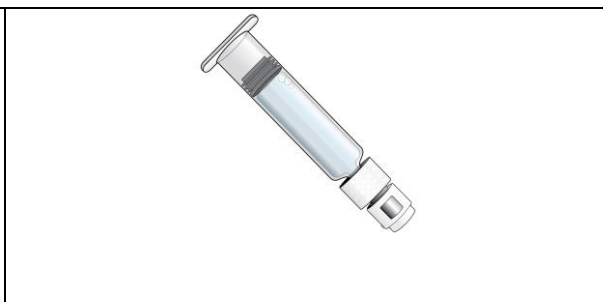
13 mm flakono adapteris **x1**



Užpildyto sterilaus vandens švirkšto stūmoklio
kotas **x1**



Užpildytas sterilaus vandens švirkštas **x1**



1 ml *Luer-lock* švirkštas **x1**



Apsauginė injekcinė adata **x1**



- **Neatidaryti** priemonių anksčiau nei nurodyta instrukcijose.

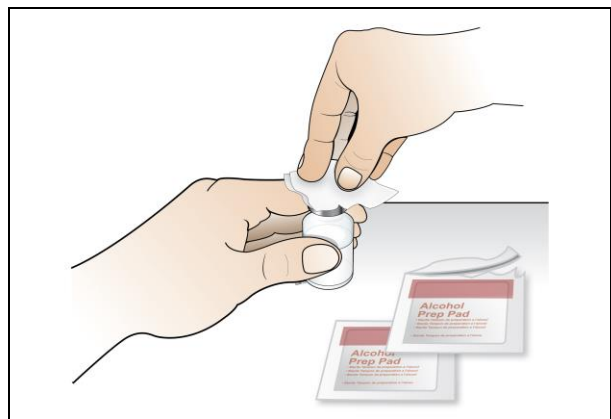
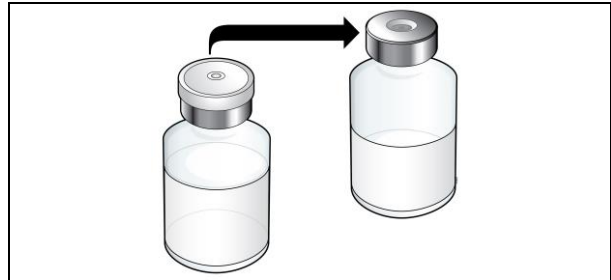
- **Nenaudoti** sugadintų ar pažeistų priemonių.
- Priemonių **nenaudoti** pakartotinai.

2 etapas. Paruošti flakoną vartojimui, prijungti adapterį

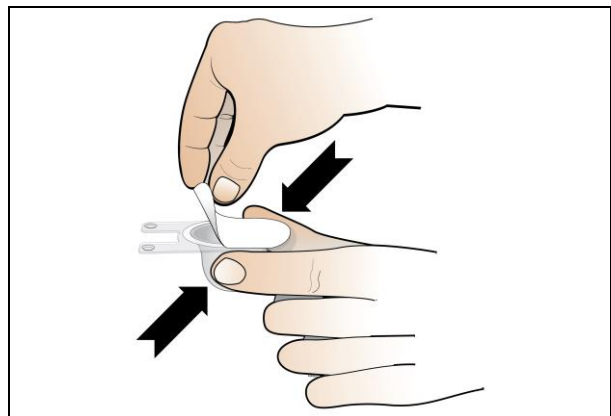
Naudoti: 2 spiritinių tamponų pakuotes, 1 flakoną ir 1 flakono adapterio pakuotę.

Atlikti šiuos veiksmus:

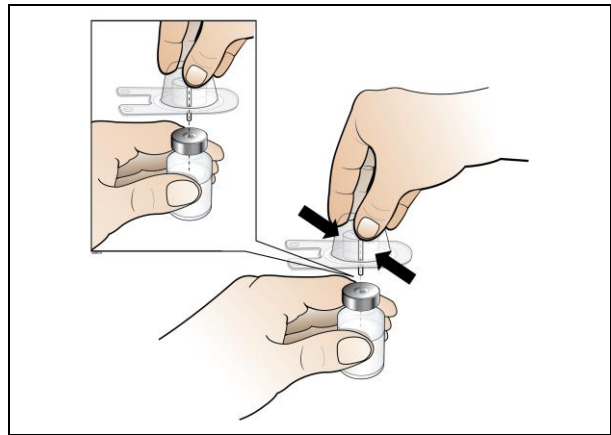
- **Nusiplauti rankas** muilu ir šiltu vandeniu.
- **Lygų darbinį paviršių nuvalyti nauju spiritiniu tamponu.**
- **Nuimti plastikinį raudoną (250 mikrogramų) arba mėlyną (500 mikrogramų) dangtelį nuo flakono.**
- Nauju spiritiniu **tamponu nuvalyti flakono kamštelį.**
- Nuvalius **neliesti** flakono kamščio.



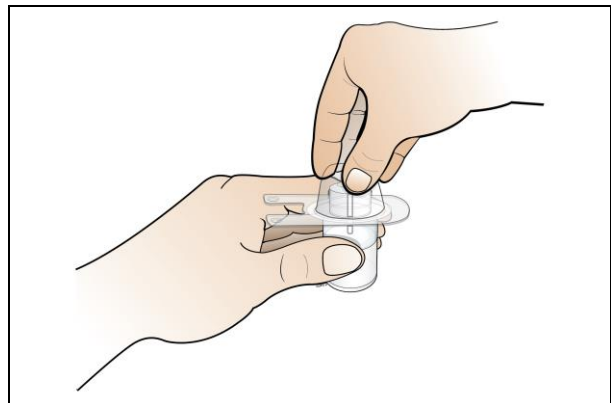
- **Lėtai nuplėšti popierinę flakono adapterio nugarėlę laikant flakono adapterį plastikinėje pakuotėje.**
- **Neliesti** flakono adapterio kamščio ar smaigalio.



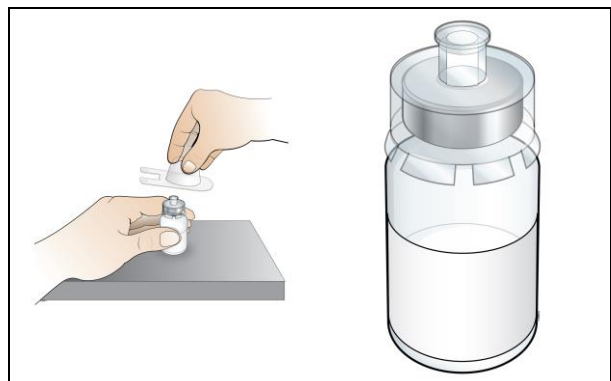
- **Flakoną laikant ant stalo, o flakono adapterį plastikinėje pakuotėje, flakono adapterio smaigalį uždėti ant flakono kamščio centro.**



- **Flakono adapterį stumti žemyn ant flakono, kol jis tvirtai užsimaus ir daugiau stumti bus neįmanoma.**



- **Nuimti plastikinę flakono adapterio pakuotę, paliekant flakono adapterį ant flakono.**
- **Neliesti flakono adapterio viršūnės.**



3 etapas. Paruošti sterilaus vandens švirkštą

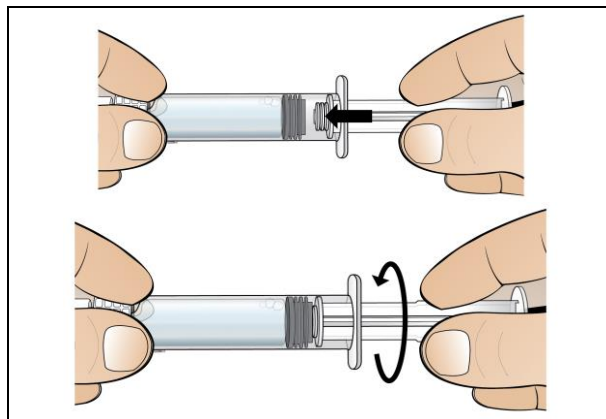
Naudoti: steriliu vandeniu užpildytą švirkštą ir stūmoklio kotą.

Prieš pradėdami 3 etapą, žinokite:

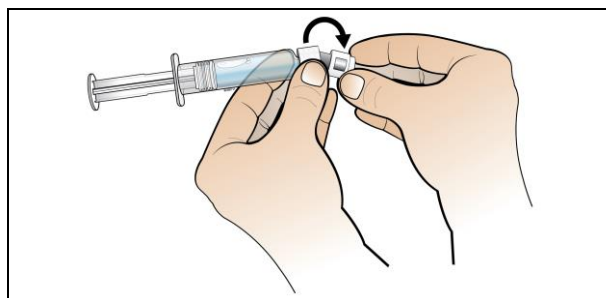
- Permatomas plastikinio švirkšto kotas visada PRIVALO būti prijungtas prieš nulaužiant užpildyto vandens švirkšto baltą plastikinį dangtelio galiuką. Atlikti 3a etapą, tada 3b etapą.

Atlikti šiuos veiksmus:

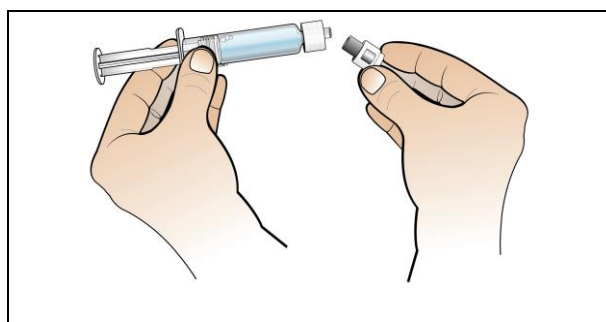
- **3a etapas: Sujungti skaidrų plastikinį stūmoklio kotą su užpildytu švirkštu injekcinio vandens, užsukant stūmoklio kotą pagal laikrodžio rodyklę ant pilko švirkšto stūmoklio, kol pajuntamas nežymus pasipriešinimas. Per daug neužsukite.**



- **3b etapas: Laikant švirkštą vienoje rankoje, kita ranka palenkti žemyn baltą plastikinį dangtelio galiuką. Tokiu būdu nulaužiama balto plastikinio dangtelio plomba.**



- Nulaužus plombą, **nuimti baltą plastikinį dangtelį. Pamatysite pilką guminį gaubtelį.**



4 etapas. Ištirpinti Nplate suleidžiant vandenį į flakoną

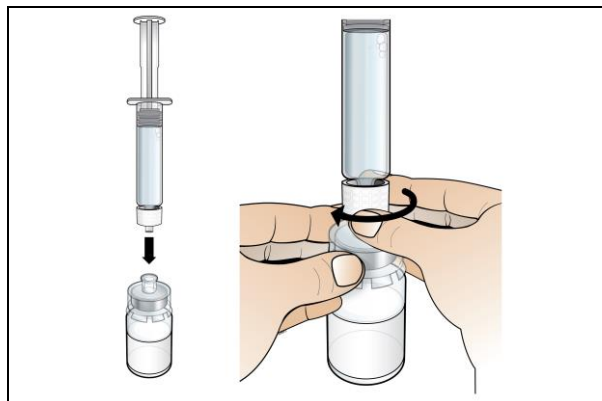
Naudoti: užpildytą sterilaus vandens švirkštą ir flakoną su prijungtu flakono adapteriu.

Prieš pradėdami 4 etapą, žinokite:

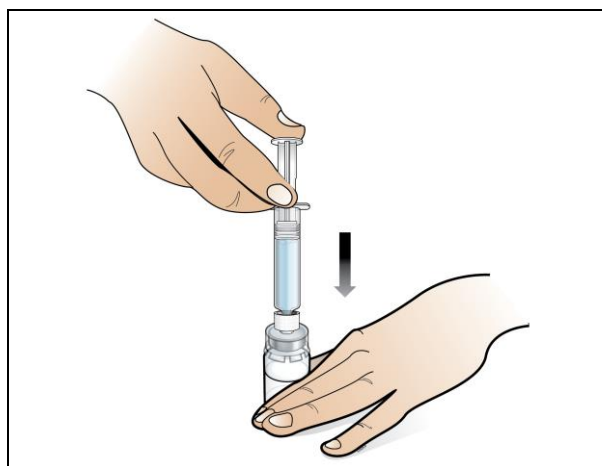
- **Tirpinti** reikia lėtai ir atidžiai. Šio preparato sudėtyje yra baltymų, o netinkamai maišant arba stipriai kratant, baltymus galima lengvai pažeisti.

Atlikti šiuos veiksmus:

- **Padėjus flakoną ant stalo, sujungti užpildytą švirkštą injekcinio vandens su flakono adapteriu** vienoje rankoje už kraštų laikyti flakono adapterį, o kita ranka sukti švirkšto galiuką laikrodžio rodyklės kryptimi į adapterį, kol pajuntamas nežymus pasipriešinimas.



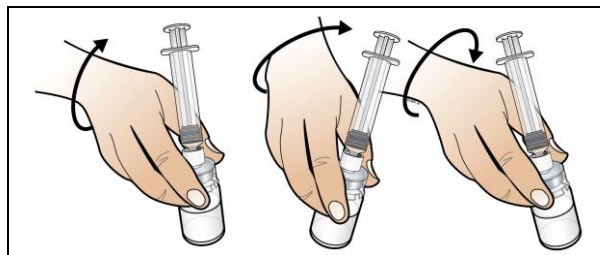
- **Labai lėtai ir švelniai stumti stūmoklio kotą ir išstumti visą vandenį iš švirkšto į flakoną.** Vanduo į miltelius turi tekėti lėtai.
- Stipriai **nestumkite** vandens į flakoną.
- **Pastaba.** sušvirkštus vandenį į flakoną yra įprasta stūmoklį laikyti nuspaustą. Likusio 4 etapo metu slėgio stūmoklyje palaikyti nebereikia.



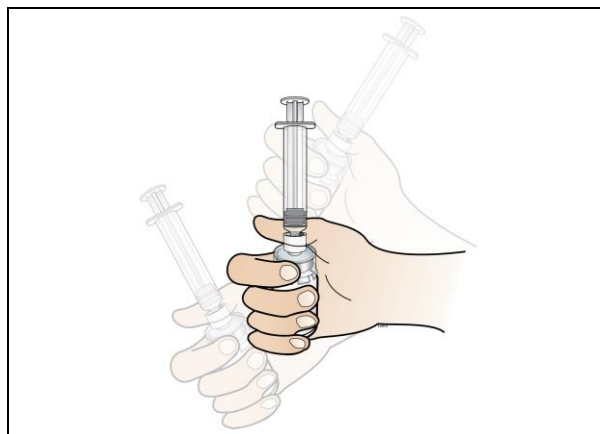
Stumti lėtai ir švelniai

Prieš tęsiant:

- Prieš tirpinant **įsitikinti**, kad visas vanduo iš švirkšto pateko į flakoną.
- Pirštais laikant už flakono ir flakono adapterio sujungimo vietos švelniai sukiojant riešą pasukti flakoną, kol visi milteliai ištirps ir tirpalas flakone taps skaidrus ir bespalvis.
- Švelniai sukioti flakoną.
- Nekratyti flakono.
- Nesukioti flakono tarp delnų.
- **Pastaba.** Gali prireikti iki 2 minučių, kol milteliai visiškai ištirps.



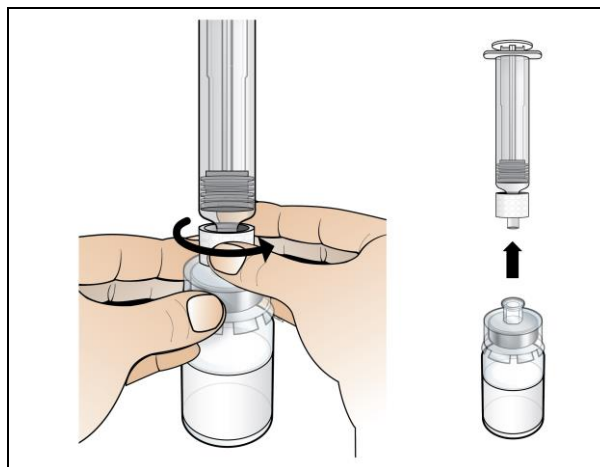
Teisingai



Neteisingai

Prieš tęsiant:

- Reikia **apžiūrėti** paruoštą tirpalą, ar nėra jame dalelių ir ar nepakito spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis, milteliai visiškai ištirpę.
- **Pastaba.** Jei tirpalas **turi spalvą arba tirpale yra dalelių**, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.
- Prieš nuimant švirkštą, **įsitikinti**, kad milteliai visiškai ištirpo.
- **Kai Nplate visiškai ištirpo, nuimti tuščią švirkštą nuo flakono adapterio sukant švirkštą prieš laikrodžio rodyklę.**



- **Tuščią švirkštą** išmesti į adatų ar pavojingų atliekų konteinerį. Flakone ištirpintą Nplate palikite. Nedelsiant pasiruoškite naują švirkštą injekcijai.
- **Nedelskite** atlikti Nplate injekciją.

5 etapas. Paruošti naują injekcijai skirtą švirkštą

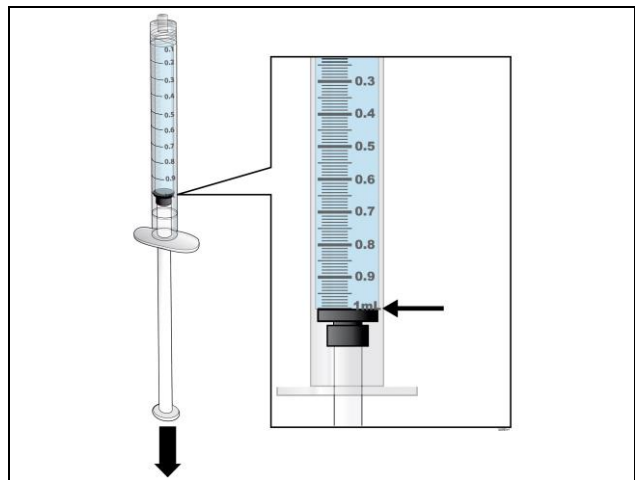
Naudoti: naują 1 ml švirkšto pakuotę ir flakone ištirpintą, skaidrų Nplate.

Prieš tęsiant:

- Prieš pradėdant šį etapą, **pasitikrinkite** dozę.
- **Pastaba.** Nplate skystis yra labai stiprus, todėl labai svarbu tiksliai išmatuoti dozę.
- Prieš injekciją **įsitikinkite**, kad pašalinti visi oro burbuliukai.

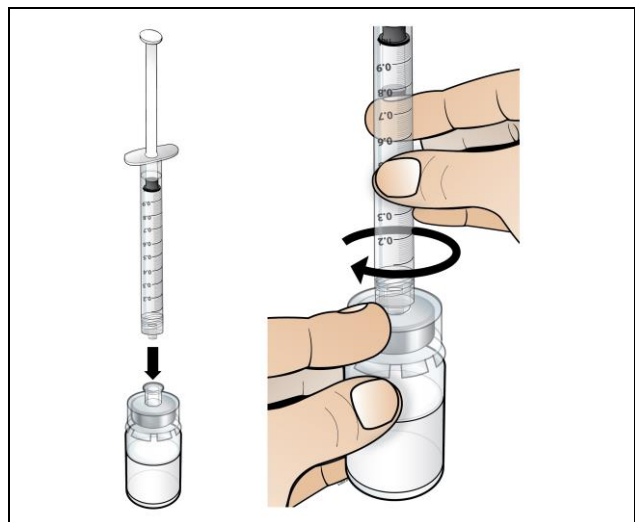
Atlikti šiuos veiksmus:

- Išimti iš pakuotės 1 ml švirkštą.
- Į švirkštą įtraukti oro iki 1 ml padalos.
- Netraukite stūmoklio virš 1 ml padalos.

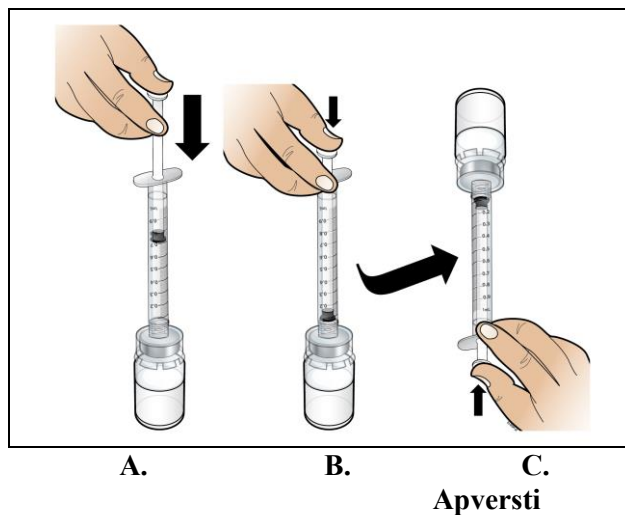


Į švirkštą įtraukti oro iki 1 ml padalos

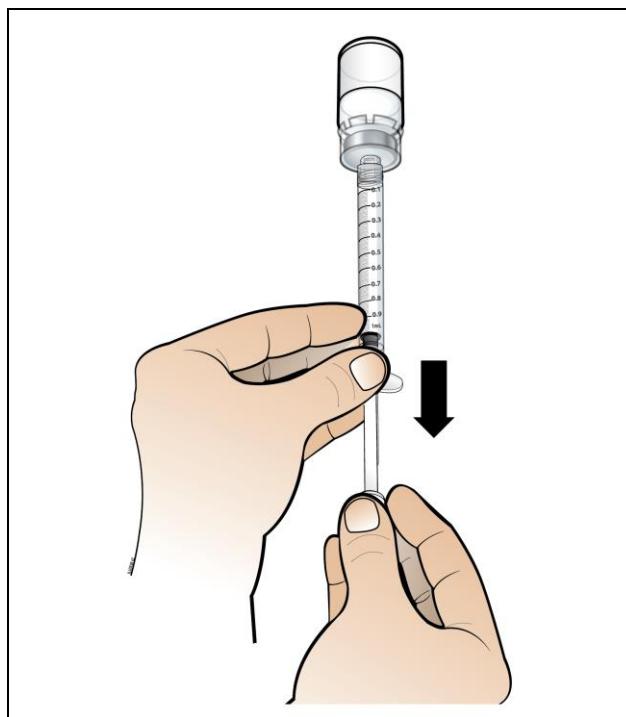
- **Sujungti 1 ml švirkštą su ištirpinto Nplate flakono adapteriu** sukanč švirkšto galiuką ant flakono adapterio, kol pajuntamas nežymus pasipriešinimas.



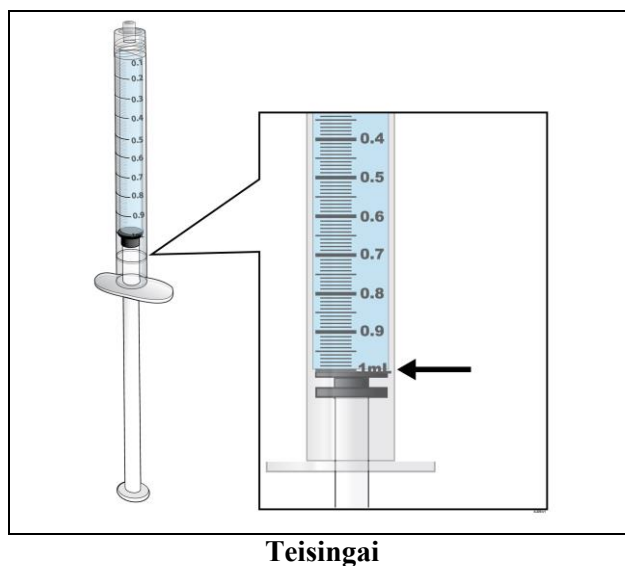
- A. Įstumti orą į flakoną.
- B. Stūmoklį laikyti nuspaustą.
- C. Sujungtą flakono ir švirkšto vienetą apversti taip, kad flakonas būtų virš švirkšto.



- Ištraukti visą tirpalą į švirkštą.
 - 250 mikrogramų flakono didžiausias išstumiamas tūris yra 0,5 ml, o 500 mikrogramų flakono – 1 ml.
- Neištraukti stūmoklio iš švirkšto.

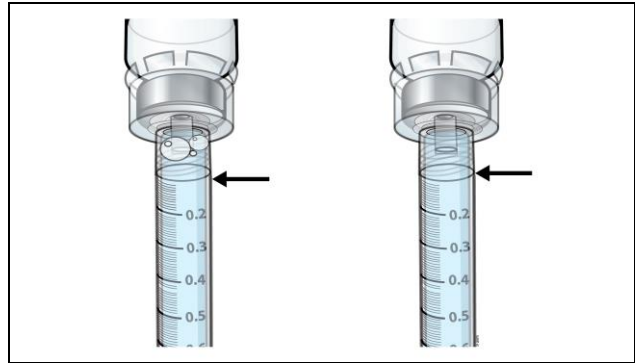


- Stenkitės, kad stūmoklis liktų švirkšte.



- **Patikrinti ir pašalinti visus oro burbulus iš švirkšto.**

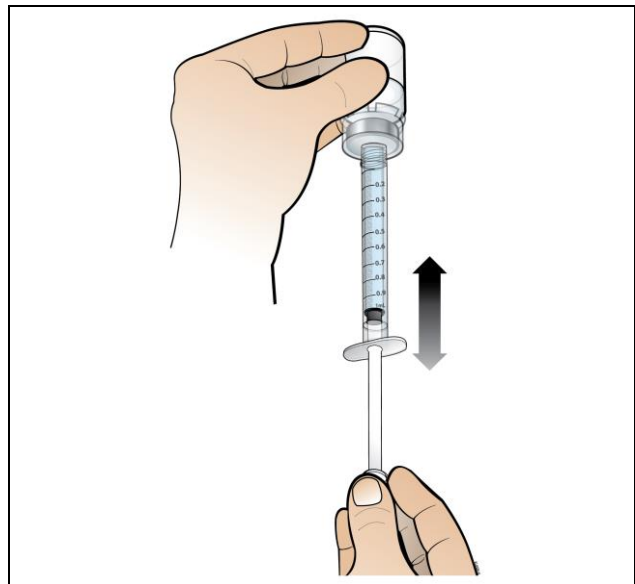
- Pirštais švelniai patapšnoti švirkštą, kad burbulai atsiskirtų nuo skysčio.
- Lėtai **stumti stūmoklį**, kad oro burbulai pasišalintų iš švirkšto.



**Oro burbulai:
Neteisingai**

Teisingai

- **Lėtai patraukti stūmoklį, kad švirkšte atsidurtų sveikatos priežiūros specialisto paskirta dozė.**
- **Įsitikinti, kad stūmoklio galvutė yra ties švirkšto linija, atitinkančia Jums paskirtą dozę.** Jei reikia, norint gauti reikiamą dozę, sušvirkšti tirpalą atgal į flakoną.



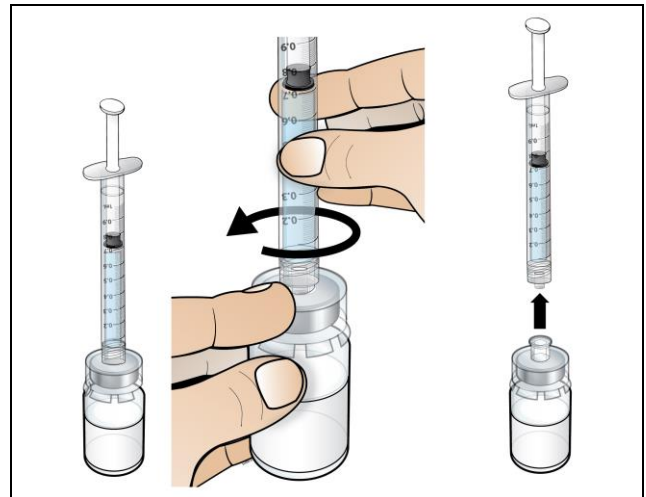
Koreguokite kiekį, kad atitiktų paskirtą dozę

- **Patikrinti ir galutinai įsitikinti, kad švirkšte yra tirpalo kiekis, atitinkantis Jums paskirtą dozę, ir kad pašalinti visi oro burbulai.**

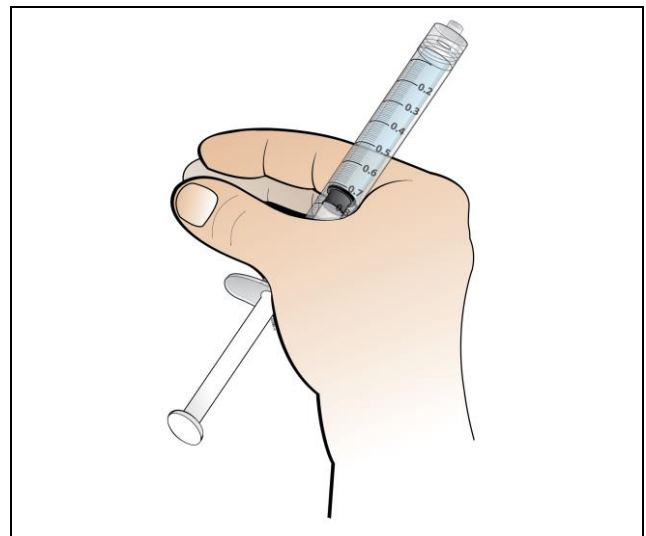
Prieš tęsiant:

- **Įsitikinti**, kad švirkšte yra toks tirpalo kiekis, kuris atitinka paskirtą dozę.
- **Įsitikinti**, kad visi oro burbulai iš švirkšto yra pašalinti.

- Kai visi oro burbulai yra pašalinti ir švirkšte yra reikalinga dozė, **nusukti švirkštą nuo flakono adapterio.**



- Laikyti užpildytą švirkštą rankoje ir neliesti švirkšto galiuko.**
- Nuėmę švirkštą nuo flakono, jo **nepadėkite.**

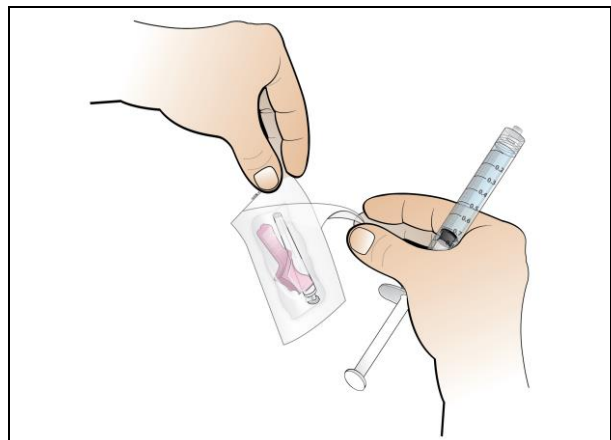


6 etapas. Paruošti injekcinę adatą

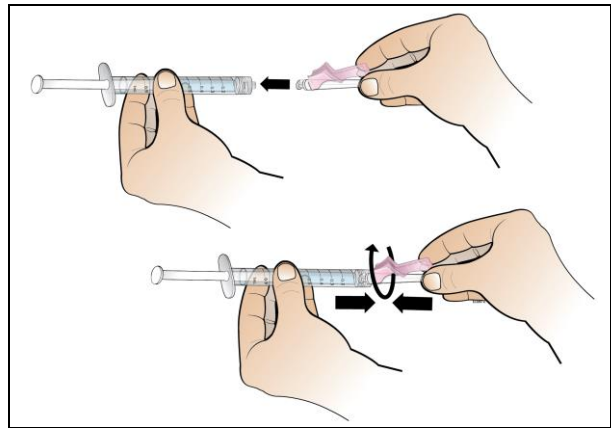
Naudoti: užpildytą švirkštą, kuriame yra pamatuota Nplate dozė, ir apsauginę adatą.

Atlikti šiuos veiksmus:

- Vienos rankos delne laikant švirkštą galiuku į viršų, **išimti iš pakuotės apsauginę adatą.**



- **Uždėti apsauginę adatą** ant švirkšto. **Stipriai spaudžiant užsukti** apsauginę adatą ant švirkšto. **Pasukti adatą pagal laikrodžio rodyklę** ant švirkšto *Luer lock* galo.
- Dabar preparatas paruoštas injekcijai. NEDELSDAMI atlikite 7 etapą.

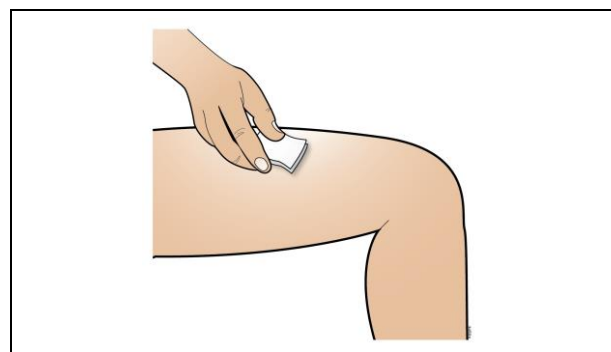
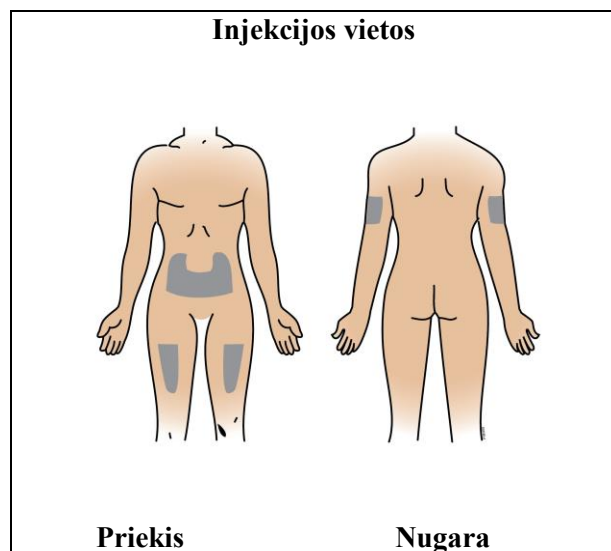


7 etapas. Pasirinkti ir paruošti injekcijos vietą

Naudoti: naują spiritinį tamponą.

Atlikti šiuos veiksmus:

- **Pasirinkti injekcijos vietą.**
Rekomenduojama Nplate leisti į šias tris vietas:
 - Šlaunų priekinę vidurinę dalį.
 - Pilvą, išskyrus 5 cm plotą aplink bambą.
 - Jei kas nors kitas Jums atlieka injekciją, galima leisti į žasto išorinę dalį.
 - Kiekvienos injekcijos metu **keisti** injekcijos vietą.
- **Neleisti** tose vietose, kuriose oda yra jautri, pažeista ar sukietėjusi.
- **Neleisti** tose vietose, kuriose yra randų ar strijų.
- Spiritiniu tamponu sukamaisiais judesiais pavalyti vietą, į kurią ketinama leisti Nplate.
- Šios vietos prieš injekciją daugiau **neliesti**.

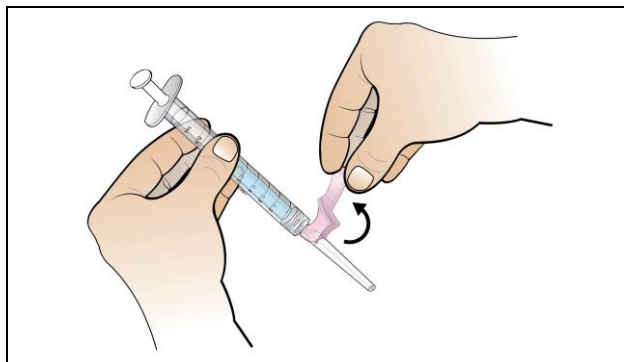


8 etapas. Nplate tirpalo suleidimas

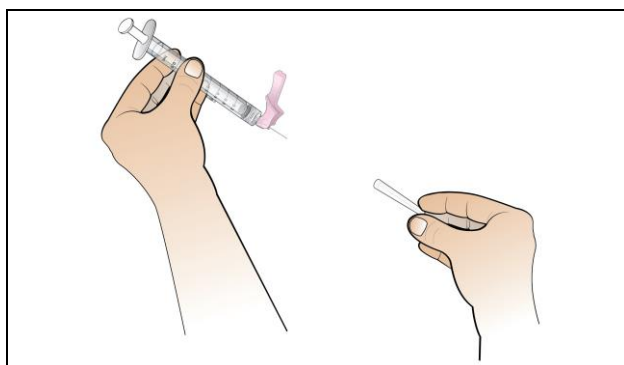
Naudoti: užpildytą švirkštą su prijungta adata.

Atlikti šiuos veiksmus:

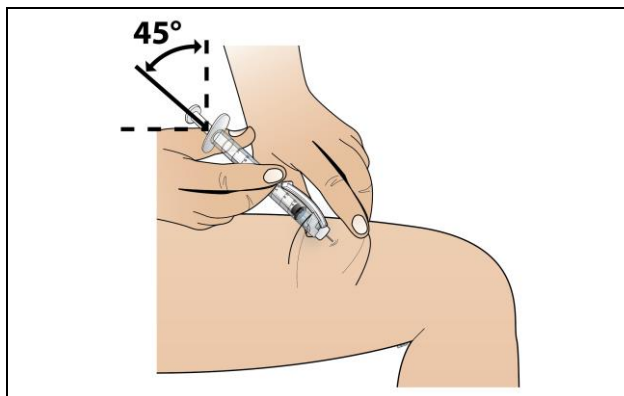
- **Atitraukti rausvą apsauginį dangtelį** (nuo švirkšto ir adatos).



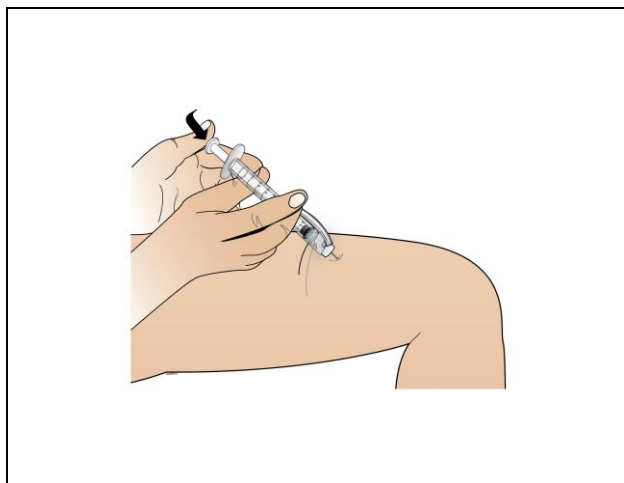
- Laikant švirkštą vienoje rankoje, o kita atsargiai nutraukiant dangtelį, **nuimti skaidrų adatos dangtelį nuo adatos.**
- Prieš injekciją **nuimti** skaidrų adatos dangtelį.



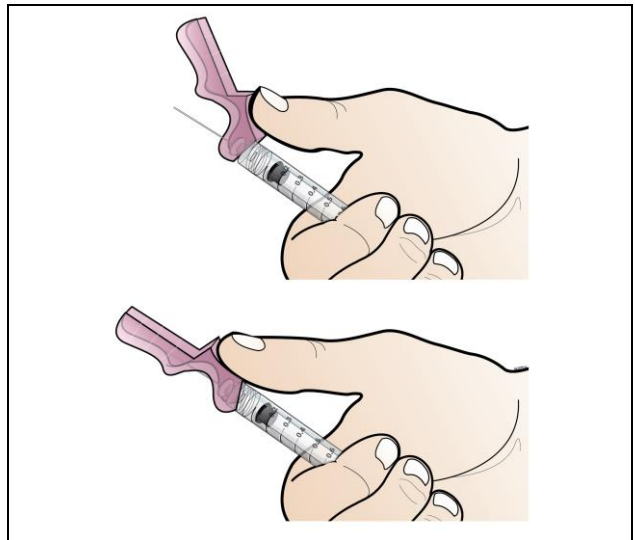
- Viena ranka **švelniai suimti nuvalytos odos vietą** ir tvirtai laikyti. Kita ranka **laikyti švirkštą (kaip pieštuką) 45 laipsnių kampu** nuo odos.
- Trumpu, staigiu judesiu **įbesti adatą į odą.**



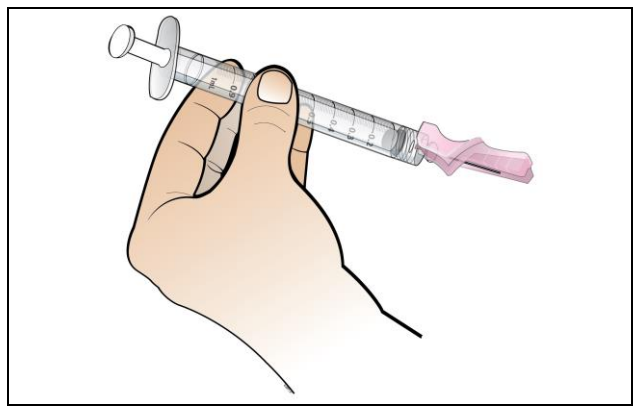
- Suleisti paskirtą dozę po oda taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.
- Kai švirkštas tuščias, ištraukti adatą iš odos, **stengiantis laikyti švirkštą tokiu pačiu kampu kaip ir įbedant.**
- Iš injekcijos vietos gali truputį pakraujuoti. Galima ant injekcijos vietos 10 sekundžių prispausti medvilninį tamponą ar tvarstį.
- **Netrinti injekcijos vietos.** Jei reikia, ant injekcijos vietos galima užklijuoti pleistrą.



- **Po injekcijos, nykščiu (ar piršto galu) aktyvuoti rausvą apsauginį dangtelį** stumiant dangtelį pirmyn ta pačia ranka, kol išgirsite ar pajusite spragtelėjimą ir adata bus uždengta.



- **Apžiūrėti ir įsitikinti**, kad adatos galiukas uždengtas. Prieš išmesdami visada uždenkite adatą rausvu apsauginiu dangteliu.



9 etapas. Priemonių išmetimas

Atlikti šiuos veiksmus:

- **Nedelsdami išmeskite švirkštą su uždengta adata** į adatų konteinerį.
- **Nedelsdami išmeskite panaudotą Nplate flakoną** į atitinkamą atliekų konteinerį.
- **Įsitikinkite, kad visos priemonės išmestos į atitinkamus konteinerius.**

NIEKADA pakartotinai nenaudokite injekcijos priemonių ir Nplate flakono.

- Panaudotą adatą ir švirkštą **išmeskite** į nepraduriamą konteinerį.
- Nepanaudotą Nplate likutį **išmeskite** į atitinkamų atliekų konteinerį. **NIEKADA pakartotinai nenaudokite flakone esančio Nplate likučio kitai injekcijai.**