

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 125 mcg ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum li jista' jingħata ta' 0.25 mL ta' soluzzjoni fih 125 mcg ta' romiplostim (500 mcg/mL). Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li tista' tingħata 125 mcg ta' romiplostim.

Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 250 mcg ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum li jista' jingħata ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fih 250 mcg ta' romiplostim (500 mcg/mL). Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li tista' tingħata 250 mcg ta' romiplostim.

Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 500 mcg ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' 1 mL ta' soluzzjoni li jista' jingħata fih 500 mcg ta' romiplostim (500 mcg/mL). Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li tista' tingħata 500 mcg ta' romiplostim.

Romiplostim huwa magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f'*Escherichia coli* (*E. coli*).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

It-trab huwa abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti:

Nplate huwa indikat għat-trattament ta' tromboċitopenija immuni primarja (ITP - *primary immune thrombocytopenia*) f'pazjenti adulti li ma rrispondewx għal trattamenti oħra (eż. kortikosteroidi, immunoglobulini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Pazjenti pedjatriċi:

Nplate huwa indikat għat-trattament ta' tromboċitopenija immuni primarja (ITP) kronika f'pazjenti pedjatriċi ta' età minn sena 'l fuq li ma rrispondewx għal trattamenti oħra (eż. kortikosteroidi, immunoglobulini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jibqa' taħt is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku.

Požoloġija

Nplate għandu jingħata darba fil-ġimgħa bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu ta' romiplostim hija 1 mcg/kg abbażi tal-piż reali tal-ġisem.

Kalkolu tad-doża

Il-volum ta' romiplostim li għandu jingħata huwa kkalkulat abbażi tal-piż tal-ġisem, id-doża meħtieġa, u l-konċentrazzjoni tal-prodott.

Tabella 1. Linji gwida għall-kalkolu tad-doża tal-pazjent individwali u l-volum ta' romiplostim li għandek tagħti

Doża tal-pazjent individwali (mcg)	Doża tal-pazjent individwali (mcg) = piż (kg) x doża f' mcg/kg Meta tiġi kkalkulata d-doża tal-bidu għandu dejjem jiġi wżat il-piż reali tal-ġisem fil-bidu tat-trattament. • Fl-adulti, aġġustamenti fid-doża fil-futur huma bbażati biss fuq bidliet fl-għadd tal-plejtlits. • F'pazjenti pedjatriċi, aġġustamenti fid-doża fil-futur huma bbażati fuq bidliet fl-għadd tal-plejtlits u bidliet fil-piż tal-ġisem. Evalwazzjoni mill-ġdid tal-piż tal-ġisem hija rakkomandata kull 12-il ġimgħa.
Jekk id-doża individwali tal-pazjent hija ≥ 23 mcg	Irrikostitwixxi l-prodott lajofilizzat kif deskritt fis-sezzjoni 6.6. Il-konċentrazzjoni li tirriżulta hija 500 mcg/mL. Volum li għandu jingħata (mL) = Doża tal-pazjent individwali (mcg) / 500 mcg/mL (Żid/naqqas il-volum sa l-eqreb mitt mL)
Jekk id-doża individwali tal-pazjent hija < 23 mcg	Dilwizzjoni hija meħtieġa biex jiġi żgurat dożaġġ preċiż. Irrikostitwixxi l-prodott lajofilizzat u mbagħad iddilwi l-prodott kif deskritt fis-sezzjoni 6.6. Il-konċentrazzjoni li tirriżulta hija ta' 125 mcg/mL. Volum li għandu jingħata (mL) = Doża tal-pazjent individwali (mcg) / 125 mcg/mL (Żid/naqqas il-volum sal-eqreb mitt mL)
Eżempju	Pazjent ta' 10 kg se jinbeda b' 1 mcg/kg ta' romiplostim. Doża tal-pazjent individwali (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Peress li d-doża hija < 23 mcg, dilwizzjoni hija meħtieġa biex jiġi żgurat dożaġġ preċiż. Irrikostitwixxi l-prodott lajofilizzat u mbagħad iddilwi l-prodott kif deskritt fis-sezzjoni 6.6. Il-konċentrazzjoni li tirriżulta hija ta' 125 mcg/mL. Volum li għandu jingħata (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0.08 mL

Aġġustamenti fid-doża

Fil-bidu tat-terapija, il-piż reali tal-pazjent għandu jiġi wżat biex tikkalkula d-doża. Id-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' romiplostim għandha tiġi miżjuda b'żidiet ta' 1 mcg/kg sakemm il-pazjent jilhaq għadd ta' plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi stmat kull ġimgħa sakemm jintlaħaq għadd stabbli ta' plejtlits ($\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 4 ġimgħat mingħajr aġġustament fid-doża). Wara dan l-għadd tal-plejtlits għandu jkompli jiġi stmat kull xahar u għandhom isiru aġġustamenti xierqa fid-doża skont it-tabella ta' aġġustament tad-doża (tabella 2) biex l-għadd tal-plejtlits jinżamm fil-firxa rakkomandata. Ara t-tabella 2 hawn taħt għal aġġustament u monitoraġġ tad-doża. Doża massima ta' 10 mcg/kg darba fil-ġimgħa m'għandhiex tinqabeż.

Tabella 2. Linji gwida għall-aġġustament tad-doża bbażat fuq l-għadd tal-plejtlits

Għadd tal-plejtlits ($\times 10^9/L$)	X'għandek tagħmel
< 50	Żid id-doża ta' darba fil-ġimgħa b'1 mcg/kg
> 150 għal ġimagħtejn wara xulxin	Naqqas id-doża ta' darba fil-ġimgħa b'1 mcg/kg
> 250	Tagħtix, kompli stima l-għadd tal-plejtlits kull ġimgħa. Wara li l-għadd tal-plejtlits jinżel għal $< 150 \times 10^9/L$, ibda d-dożaġġ mill-ġdid b'doża ta' darba fil-ġimgħa mnaqqs b'1 mcg/kg.

Minhabba rispons varjabbli tal-plejtlits bejn individwu u ieħor, f'xi pazjenti wara tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament l-għadd tal-plejtlits jista' jonqos f'daqq taħt $50 \times 10^9/L$. F'dawn il-każi, jekk klinikament xieraq, livelli *cut-off* oġhla tal-għadd tal-plejtlits għal tnaqqis fid-doża ($200 \times 10^9/L$) u interruzzjoni tat-trattament ($400 \times 10^9/L$) jistgħu jiġu kkunsidrati skont kif jiddeċiedi t-tabib.

Jekk fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandata ikun hemm telf tar-rispons, jew ir-rispons tal-plejtlits b'romiplostim ma jinżammx, wiehed għandu jipprova jagħraf il-fatturi li qed jikkawżaw dan (ara sezzjoni 4.4, telf ta' rispons għal romiplostim).

Waqfien tat-trattament

Trattament b'romiplostim għandu jitwaqqaf jekk l-għadd tal-plejtlits ma jiżdiedx għal-livell suffiċjenti biex tiġi evitata fsada' klinikament importanti wara erba' ġimgħat ta' terapija b'romiplostim bl-oġhla doża ta' 10 mcg/kg darba fil-ġimgħa.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati klinikament kull tant żmien u t-tkomplija tat-trattament għandha tiġi deċiża mit-tabib li qed jikkura fuq bażi individwali, u f'pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa dan għandu jinkludi evalwazzjoni relatata mat-tneħhija tal-milsa. Id-dehra mill-ġdid ta' tromboċitopenija hija probabbli mal-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Ma kienet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà jew l-effikaċja f'pazjenti b'età ta' < 65 u ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.1). Għalkemm ibbażat fuq din id-data l-ebda aġġustament fil-kors ta' dożaġġ ma huwa meħtieġ għall-pazjenti aktar anzjani, attenzjoni hija rakkomandata peress li s'issa hemm biss numru żgħir ta' pazjenti anzjani inklużi fil-provi kliniċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim fit-tfal b'età inqas minn sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Romiplostim m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 7) sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx oġġet mir-riskju identifikat ta' trombozi fil-vini portali f'pazjenti bi tromboċitopenija assoċjata ma' insuffiċjenza tal-fwied ittrattati b'agonisti ta' thrombopoietin (TPO) (ara sezzjoni 4.4).

Jekk l-użu ta' romiplostim huwa meqjus neċessarju, l-għadd ta' plejtlits għandu jiġi ssorveljat mill-qrib biex jitnaqqas ir-riskju ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Ma sarux provi kliniċi formali f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Nplate għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-popolazzjonijiet.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

Wara r-rikostituzzjoni tat-trab, Nplate soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata taħt il-ġilda. Il-volum tal-injezzjoni jista' jkun żgħir hafna. Għandu jkun hemm kawtela waqt il-preparazzjoni ta' Nplate fil-kalkolu tad-doża u r-rikostituzzjoni bil-volum korrett ta' ilma għall-injezzjoni sterili. Jekk id-doża tal-pazjent individwali ikkalkulata hija inqas minn 23 mcg, biex jiġi żgurat dożaġġ preċiż hija meħtieġa dilwizzjoni ma' soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili, ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride (ara sezzjoni 6.6). Għandha tittiehed attenzjoni speċjali biex jiġi żgurat li l-volum xieraq ta' Nplate jingħabed mill-kunjett għall-ghoti taħt il-ġilda – għandha tintuża siringa b'marki tal-kejl ta' 0.01 mL.

L-ghoti ta' Nplate mill-pazjent innifsu mhux permess għal pazjenti pedjatriċi.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini ġejjin minn *E. coli*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Dehra mill-ġdid ta' tromboċitopenija u fsada wara l-waqfien tat-trattament

Tromboċitopenija x'aktarx li terġa' sseħħ mal-waqfien tat-trattament b'romiplostim. Hemm riskju miżjud ta' fsada jekk trattament b'romiplostim jitwaqqaf fil-preżenza ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem jew kontra l-plejtlits. Mal-waqfien tat-trattament b'romiplostim, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin għal tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits u għandhom jiġu mmaniġġjati b'mod mediku biex tiġi evitata fsada. Huwa rakkomandat li, jekk jitwaqqaf it-trattament b'romiplostim, jerġa jinbeda trattament ta' ITP skont il-linji gwida kurrenti tat-trattament. Immaniġġjar mediku ieħor jista' jinkludi waqfien ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u/jew terapija kontra l-plejtlits, qlib tal-antikoagulazzjoni, jew appoġġ bi plejtlits.

Żieda fir-*reticulin* tal-mudullun tal-ghadam

Żieda fir-*reticulin* tal-mudullun tal-ghadam huwa maħsub li hija riżultat tal-istimulazzjoni tar-riċettur ta' TPO li twassal għal żieda fin-numru ta' megakarjoċiti fil-mudullun tal-ghadam li wara jista' jehles ċitokini. Żieda fir-*reticulin* tista' tkun issuġġerita minn bidliet morfologiċi fiċ-ċelluli periferali tad-demmi u tista' tinstab permezz ta' bijopsija tal-mudullun. Għalhekk qabel u waqt trattament b'romiplostim huwa rakkomandat stħarriġ għall-anormalitajiet fil-morfologija taċ-ċelluli bl-użu ta' *smear* tad-demmi periferali u għadd komplet tad-demmi (CBC - *complete blood count*). Ara sezzjoni 4.8 għall-informazzjoni dwar żidiet fir-*reticulin* osservati fi provi kliniċi ta' romiplostim.

Jekk fil-pazjenti jkunu osservati telf tal-effikaċja u *smear* tad-demmi periferali mhux normali, l-ġhoti ta' romiplostim għandu jitwaqqaf, għandu jsir eżami fiżiku, u għandha tiġi kkunsidrata bijopsija tal-mudullun tal-ghadam bi *staining* xieraq għal *reticulin*. Jekk disponibbli, din għandha titqabbel ma' bijopsija tal-mudullun li saret qabel. Jekk fil-pazjenti l-effikaċja tibqa' u tkun osservata *smear* tad-demmi periferali mhux normali, it-tabib għandu jsegwi l-għudizzju kliniku xieraq, inkluż konsiderazzjoni ta' bijopsija tal-mudullun tal-ghadam, u għandhom jergħu jiġu stmati r-riskju u l-benefiċċju ta' romiplostim u l-għażla ta' trattament alternattiv ta' ITP.

Komplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi

Avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi inklużi trombozi fil-vini tal-fond, emboliżmu pulmonari, u infart mijokardjaku ġew osservati bl-użu ta' romiplostim fil-popolazzjoni li għandhom ITP. Dawn l-avvenimenti seħħew irrispettivament mill-għadd ta' plejtlits (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi osservata fi provi kliniċi kienet ta' 6.0% b'romiplostim u ta' 3.6% bil-placebo. Wieħed għandu joqgħod attent meta romiplostim jingħata lill-pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu inkluż iżda mhux limitat għal fatturi ta' riskju li jintirtu (eż. Fattur V Leiden) jew miksuba (eż. defiċjenza ta' ATIII, sindrome antifosfolipidu), età avanzata, pazjenti b'perijodi twal ta' immobilizzazzjoni, tumuri malinni, kontraċettivi u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, kirurġija/trauma, ħxuna żejda u tipjip. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi u li jiġu ttrattati fil-pront skont il-gwida istituzzjonali u l-prattika medika standard.

F'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied li kienu qed jingħataw romiplostim kienu rrapportati każi ta' avvenimenti tromboemboliċi (TEES - *thromboembolic events*), inklużi trombozi fil-vini portali. Romiplostim għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-popolazzjonijiet. Għandhom jiġu segwiti linji gwida dwar l-aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Żbalji fl-Ġhoti tal-Mediċina

Żbalji fl-ġhoti tal-mediċina li jinkludu doża eċċessiva u doża baxxa kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Nplate. Linji gwida tal-kalkulazzjoni tad-doża u tal-aġġustament tad-doża għandhom jiġu segwiti. F'xi pazjenti pedjatriċi, dożaġġ preċiż jiddependi fuq pass addizzjonali ta' dilwizzjoni wara r-rikostituzzjoni li jista' jżid ir-riskju ta' żbalji fl-ġhoti tal-mediċina. (ara sezzjoni 4.2).

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f'żieda eċċessiva fl-għadd tal-plejtlits assoċjata ma' komplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi. Jekk l-għadd tal-plejtlits jiżdied b'mod eċċessiv, waqqaf Nplate u ssorvelja l-għadd tal-plejtlits. Erga' ibda t-trattament b'Nplate skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u tal-ġhoti. Doża baxxa tista' twassal għal għadd ta' plejtlits inqas minn dak mistenni u għall-possibbiltà ta' fsada. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat f'pazjenti li qed jirċievu Nplate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.9).

Progressjoni ta' Sindromi Mijelodisplastiki (MDS - *Myelodysplastic Syndromes*) eżistenti

Proporzjon ta' benefiċċju/riskju pożittiv għal romiplostim huwa stabbilit biss għat-trattament ta' tromboċitopenija assoċjata ma' ITP (ara sezzjoni 4.1) u romiplostim m'għandux jintuża f'kondizzjonijiet kliniċi oħra assoċjati ma' tromboċitopenija.

Id-dijanjosi ta' ITP f'pazjenti adulti u anzjani għandha tkun ikkonfermata bl-esklużjoni ta' entitajiet kliniċi oħra li jkollhom tromboċitopenija, b'mod partikolari għandha tiġi eskluża d-dijanjosi ta' MDS. Normalment għandhom isiru aspirazzjoni u bijopsija tal-mudullun matul il-kors tal-marda u tat-trattament għal dawk b'sintomi sistemiċi jew sinjali mhux normali bħal żieda fiċ-ċelluli blast periferali.

Fi studji kliniċi fl-adulti ta' trattament b'romiplostim f'pazjenti b'MDS, kienu osservati każijiet ta' zidiet temporanji fl-għadd ta' ċelluli blast u kienu rrapportati każijiet ta' progressjoni tal-marda MDS għal lewkimja majelojda akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Fi prova randomised, ikkontrollata bil- placebo, f'individwi b'MDS, trattament b'romiplostim kien imwaqqaf minn qabel minhabba numru eċċessiv ta' progressjoni tal-marda għal AML u żieda fi blasts li jiċċirkulaw ta' aktar minn 10% f'pazjenti li kienu qed jirċievu romiplostim. Minn dawk il-każijiet ta' MDS li pprogressaw għal AML, li kienu osservati, pazjenti bi klassifikazzjoni RAEB-1 ta' MDS fil-linja bażi kellhom aktar ċans li jkollhom progressjoni tal-marda għal AML meta mqabbla ma' MDS b'riskju anqas.

Romiplostim m'għandux jintuża għat-trattament ta' tromboċitopenija kkawżata minn MDS jew kwalunkwe kawża oħra ta' tromboċitopenija għajr ITP barra minn provi kliniċi.

Telf ta' rispons għal romiplostim

Telf ta' rispons jew falliment li jinżamm rispons tal-plejtlits bi trattament ta' romiplostim fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandat għandu jwassal għal tfittxija għall-fatturi li qed jikkawżaw dan, inklużi immunoġenicità (ara sezzjoni 4.8) u żieda fir-retikulin tal-mudullun tal-għadam (ara fuq).

Effetti ta' romiplostim fuq ċelluli homor u bojod tad-demm

Fi studji mhux kliniċi dwar it-tossicità (fuq firien u xadini) kif ukoll f'pazjenti b'ITP, kienu osservati bidliet fil-parametri taċ-ċelluli homor (tnaqqis) u bojod (żieda) tad-demm. Jista' jkun hemm anemija u lewkoċitożi fl-istess żmien (f'perjodu ta' 4 ġimgħat) irrispettivament minn jekk il-pazjenti tneħħitilhomx il-milsa jew le, iżda dawn sehhew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li tneħħitilhom il-milsa qabel. Għandha tiġi kkunsidrata sorveljanza ta' dawn il-parametri f'pazjenti ttrattati b'romiplostim.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. L-interazzjonijiet potenzjali ta' romiplostim ma' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt minhabba rbit mal-proteini fil-plażma għadhom mhux magħrufa.

Prodotti mediċinali użati fit-trattament ta' ITP f'taħlita ma' romiplostim fil-provi kliniċi jinkludu kortikosteroidi, danazol, u/jew azathioprine, immunoglobulin mogħti fil-vini (IVIG - *intravenous immunoglobulin*), u immunoglobulin anti-D. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat meta romiplostim jithallat ma' prodotti mediċinali oħra użati għat-trattament ta' ITP sabiex jiġi evitat għadd ta' plejtlits barra mill-firxa rakkomandata (ara sezzjoni 4.2).

L-użu ta' kortikosteroidi, danazol, u azathioprine jista' jiġi mnaqqas jew imwaqqaf meta dawn jingħataw flimkien ma' romiplostim (ara sezzjoni 5.1). L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat meta jitnaqqsu jew jitwaqqfu trattamenti oħra għall-ITP sabiex jiġi evitat għadd tal-plejtlits taħt il-firxa rakkomandata (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx jew hemm ammont limitat ta' data dwar l-użu ta' romiplostim f'nisa tqal.

Studji fuq l-annimali wrew li romiplostim qasam il-plaċenta u żied l-ghadd ta' plejtlits tal-fetu. Fi studji fuq l-annimali sehħew telf wara l-implantazzjoni u żieda hafifa fil-mortalità tal-frieħ fil-perijodu immedjatament qabel u wara t-twelid. (ara sezzjoni 5.3).

Romiplostim mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk romiplostim/metaboliti jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx/ma tintużax terapija b'romiplostim b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nplate għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fi provi kliniċi, xi pazjenti kellhom esperjenza ta' episodji temporanji ta' sturdament ta' natura hafifa sa moderata.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ibbażat fuq analiżi tal-pazjenti adulti b'ITP kollha li ngħataw romiplostim f'4 provi kliniċi kkontrollati u 5 mhux ikkontrollati, l-inċidenza globali tar-reazzjonijiet avversi kollha għall-individwi ttrattati b'romiplostim kienet 91.5% (248/271). It-tul medju ta' esponiment għal romiplostim f'din il-popolazzjoni fl-istudju kien 50 ġimgha.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'Nplate jinkludu: terġa tfigġ it-tromboċitopenija u fsada wara l-waqfien tat-trattament, żieda fir-retikulin tal-mudullun, kumplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi, żbalji fl-ghoti tal-medicina u l-progressjoni ta' MDS eżistenti għal AML. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni osservati jinkludu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu każijiet ta' raxx, urtikarja u angjoedima) u uġiġħ ta' ras.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari hafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont l-inċidenza tagħhom, bl-aktar komuni jitnizzlu l-ewwel.

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Rinite***	Gastroenterite Faringite*** Konguntivite*** Infezzjoni fil-widnejn*** Sinużite***/**** Bronkite****	Influenza Infezzjoni lokalizzata Nażofaringite

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Majeloma multipla Majelofibrozi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Disturb fil-mudullun* Tromboċitopenija* Anemija	Anemija aplastika Insuffiċjenza tal-mudullun Lewkoċitosi Splenomegalija Tromboċitemija Żieda fl-ghadd tal-plejtlits Għadd tal-plejtlits mhux normali
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva**	Anġjoedima	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Intolleranza għall-alkoħol Anoressija Tnaqqis fl-aptit Deidratazzjoni Gotta
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	Depressjoni Holm mhux normali
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament Emigranja Parasteżija	Spażmu muskolari li jmur u jiġi Disġewżja Ipoestesija Ipoġewżja Newropatija periferali Trombozi fis-sinus transversali
Disturbi fl-ghajnejn			Emorraġija fil-konguntiva Diffikultà biex tiffoka Telf tal-vista Disturb fl-ghajn Hakk fl-ghajn Żieda fid-dmugħ Papilledima Disturbi fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	Infart mijokardjaku Żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb
Disturbi vaskulari		Fwawar Trombozi fil-vini tal-fond	Pressjoni baxxa Embolizmu periferali Iskemija periferali Flebite Tromboflebite superfiċjali Trombozi Eritromelalġja

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġiġħ fil-ħalq u fil-faringi***	Emboliżmu pulmonari*	Soghla Tnixxija mill-imnieher Grizmejn xotti Qtuġħ ta' nifs Kongestjoni fl-imnieher Uġiġħ man-nifs
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome***	Tqalligh Dijarea Uġiġħ ta' żaqq Stitikezza Dispepsja	Rimettar Emorraġija mir-rektum Riħa fil-ħalq Disfaġja Marda ta' rifluss gastro-esofagali Ematokeżja Emorraġija mill-ħalq Skumdità fl-istonku Stomatite Bidla fil-kulur tas-snien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Trombożi fil-vina portali Żieda fit-transaminase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ħakk Ekkimożi Raxx	Alopeċja Reazzjoni ta' fotosensittività Akne Dermatite tal-kuntatt Ġilda xotta Ekżema Eritema Raxx bil-qxur Tkabbir tax-xaġħar mhux normali Prurigo Purpura Raxx bil-ponot Raxx bil-ħakk Għoqda fil-ġilda Riħa tal-ġilda mhux normali Urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġħ fil-ġogi Uġiġħ fil-muskoli Spažmi fil-muskoli Uġiġħ fl-estremijiet Uġiġħ fid-dahar Uġiġħ fl-ghadam	Ebusija fil-muskoli Debbulizza fil-muskoli Uġiġħ fl-ispalla Kontrazzjonijiet fil-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Proteina prezenti fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Emorraġija mill-vaġina

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Gheja Edima periferali Marda li tixbaħ lill-influwenza Ugħigh Astinja Deni Tertir ta' bard Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Nefha periferali***	Emorraġġja fis-sit tal-injezzjoni Ugħigh fis-sider Irritabilità Thossok ma tiflaħx Edima fil-wiċċ Thoss is-sħana Thossok nervuż
Investigazzjonijiet			Żieda fil-pressjoni Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm Żieda fit-temperatura tal-ġisem Tnaqqis fil-piż Żieda fil-piż
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Tbengil	

* ara sezzjoni 4.4

** Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inklużi każijiet ta' raxx, urtikarja, u anġioedima

*** Reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati fi studji pedjatriċi

**** Ġew osservati reazzjonijiet avversi addizzjonali f'pazjenti adulti b'ITP li kienet ilha mhux aktar minn 12-il xahar

Popolazzjoni adulta b'ITP li kienet ilha mhux aktar minn 12-il xahar

Il-profil tas-sigurtà ta' romiplostim kien simili f'pazjenti adulti, irrispettivament minn kemm kienet ilha l-ITP. Speċifikament fl-analiżi integrata ta' ITP li kienet ilha ≤ 12 -il xahar ($n = 311$), ġew inklużi 277 pazjent adult b'ITP li kienet ilha ≤ 12 -il xahar u li rċewew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim minn fost dawk il-pazjenti f'9 studji dwar l-ITP (ara wkoll sezzjoni 5.1). F'din l-analiżi integrata, ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin (inċidenza ta' mill-inqas 5% u mill-inqas 5% aktar frekwenti b'Nplate meta mqabbel mal-placebo jew mal-istandard ta' kura) seħħew f'pazjenti ttrattati b'romiplostim b'ITP li kienet ilha mhux aktar minn 12-il xahar, iżda ma kinux osservati f'dawk il-pazjenti adulti b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar: bronkite, sinużite (irrapportati b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)).

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji pedjatriċi, 282 individwu pedjatriku b'ITP ġew ittrattati b'romiplostim f'2 provi kliniċi kkontrollati u 3 provi mhux ikkontrollati. It-tul medjan ta' esponiment kien ta' 65.4 ġimgħat. Il-profil tas-sigurtà globali kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Ir-reazzjonijiet avversi pedjatriċi huma derivati minn kull sett randomised ta' sigurtà ta' pazjenti pedjatriċi b'ITP (2 provi kliniċi kkontrollati) u sett ta' sigurtà ta' pazjenti pedjatriċi b'ITP (2 provi kliniċi kkontrollati u 3 mhux ikkontrollati) fejn l-inċidenza fl-individwu kienet mill-inqas 5% oghla fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbla mal-placebo u b'inċidenza fost l-individwi ta' mill-inqas 5% f'individwi ttrattati b'romiplostim.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti pedjatriċi b'ITP ta' età minn sena 'l fuq kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, rinite, sogħla, ugħigh fil-halq u fil-faringi, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, dijarea, raxx, deni, tbengil (irrapportati b'mod komuni hafna ($\geq 1/10$)), u faringite,

konguntivite, infezzjoni fil-widna, gastroenterite, sinużite, purpura, urtikarja u nefha periferali (irrappurtati b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)).

Ugħigh fil-halq u fil-faringi, ugħigh fil-part ta' fuq tal-addome, rinite, faringite, konguntivite, infezzjoni fil-widna, sinużite u nefha periferali kienu reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati fi studji pedjatriċi meta mqabbel ma' dawk osservati fi studji fl-adulti.

Xi wħud mir-reazzjonijiet avversi osservati fl-adulti kienu irrappurtati b'mod aktar frekwenti f'individwi pedjatriċi bħal sogħla, dijarea, raxx, deni u tbengil irrappurtati b'mod komuni ħafna ($\geq 1/10$) f'individwi pedjatriċi u purpura u urtikarja li kienu rrappurtati b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) f'individwi pedjatriċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Barra dawn, ir-reazzjonijiet imniżżla taħt kienu meqjusa bħala relatati ma' trattament b'romiplostim.

Avvenimenti ta' fsada

Tul il-programm kliniku kollu ta' ITP fl-adulti kienet osservata relazzjoni inversa bejn l-avvenimenti ta' fsada u l-għadd tal-plejtlits. L-avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti ($\geq$ grad 3) kollha seħħew f'għadd ta' plejtlits ta' $< 30 \times 10^9/L$. L-avvenimenti ta' fsada ta' $\geq$ grad 2 kollha seħħew f'għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/L$. Ma ġew osservati l-ebda differenzi statistikament sinifikanti fl-inċidenza globali ta' avvenimenti ta' fsada bejn pazjenti ttrattati bi Nplate u pazjenti ttrattati bil-placebo.

Fiż-żewġ studji kkontrollati bil-placebo fl-adulti, 9 pazjenti rrappurtaw avveniment ta' fsada li kien ikkunsidrat serju (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Proporzjon ta' Probabbiltà [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Avvenimenti ta' fsada li kienu ta' grad 2 jew ogħla kienu rrappurtati minn 15% tal-pazjenti ittrattati b'romiplostim u 34% tal-pazjenti ittrattati bi placebo (Proporzjon ta' Probabbiltà; [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)).

Fl-istudju pedjatriku ta' Fazi 3, l-għadd medju (SD) ta' episodji ta' fsada komposti (ara sezzjoni 5.1) kien 1.9 (4.2) għall-grupp ta' romiplostim u 4.0 (6.9) għall-grupp tal-placebo.

Tromboċitosi

Ibbażat fuq analiżi tal-pazjenti adulti b'ITP kollha li ngħataw romiplostim f'4 provi kliniċi kkontrollati u 5 mhux ikkontrollati, kienu rrappurtati 3 każi ta' tromboċitosi, $n = 271$. Fl-ebda mit-3 individwi ma kien hemm effetti kliniċi rrappurtati assoċjati mal-għadd ta' plejtlits elevat.

Tromboċitosi f'individwi pedjatriċi seħħet b'mod mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), b'inċidenza fl-individwi ta' 1 (0.4%). L-inċidenza fl-individwi kienet ta' 1 (0.4%) għal tromboċitosi ta' grad ≥ 3 jew serja.

Tromboċitopenija wara waqfien tat-trattament

Ibbażat fuq analiżi tal-pazjenti adulti b'ITP kollha li rċevew romiplostim f'4 provi kliniċi kkontrollati u 5 mhux ikkontrollati, ġew irrappurtati 4 avvenimenti ta' tromboċitopenija wara waqfien tat-trattament, $n = 271$ (ara sezzjoni 4.4).

Progressjoni ta' Sindromi Mijelodisplastiki (MDS - Myelodysplastic Syndrome) eżistenti

Fi prova randomised ikkontrollata bil-placebo, f'individwi adulti b'MDS, trattament b'romiplostim kien imwaqqaf minn qabel minħabba żieda fin-numru ta' każijiet tal-marda MDS li pprogressaw għal AML u żidiet temporanji fl-għadd ta' ċelluli blast f'pazjenti ttrattati b'romiplostim meta mqabbla mal-placebo. Mill-każijiet ta' MDS li pprogressaw għal AML, li kienu osservati, pazjenti bi

klassifikazzjoni RAEB-1 ta' MDS fil-linja bazi kellhom aktar ċans li jkollhom progressjoni tal-marda għal AML (ara sezzjoni 4.4). Is-sopravivenza generali kienet simili għall-paċebo.

Żieda fir-reticulin tal-mudullun

Fi provi kliniċi fl-adulti, trattament b'romiplostim twaqqaf f'4 mill-271 pazjent minhabba depożizzjoni ta' *reticulin* fil-mudullun tal-ghadam. F'6 pazjenti oħra *reticulin* kien osservat wara bijopsija tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4).

Fi prova klinika pedjatrika (ara sezzjoni 5.1), mill-individwi b'bijopsija tal-mudullun li setgħet tiġi evalwata fl-istudju, 5 minn 27 individwu (18.5%) żviluppaw żieda ta' *reticulin* fl-ewwel sena wara esponiment għal romiplostim (grupp 1) u 17 minn 36 individwu (47.2%) żviluppaw żieda ta' *reticulin* fit-tieni sena wara esponiment għal romiplostim (grupp 2). Madankollu, l-ebda individwu ma wera xi anormalitajiet tal-mudullun li kienu inkonsistenti ma' dijanjosi sottostanti ta' ITP fil-linja bazi jew waqt it-trattament.

Immunogeniċità

Kif jista' jiġri bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità. Fi provi kliniċi pazjenti adulti b'ITP kienu eżaminati għall-antikorpi għal romiplostim u TPO. Filwaqt li 5.7% (60/1 046) u 3.2% (33/1 046) tal-individwi kienu pożittivi għall-iżvilupp ta' antikorpi li jehlu għal romiplostim u TPO rispettivament, 4 individwi biss kienu pożittivi għall-antikorpi newtralizzanti għal romiplostim iżda dawn l-antikorpi ma rreaġixxewx ma' TPO endoġenu. Mill-4 individwi, 2 individwi kellhom test negattiv għall-antikorpi newtralizzanti għal romiplostim fl-aħħar punt taż-żmien tal-individwu (pożittiv temporanju) u 2 individwi baqgħu pożittivi fl-aħħar punt taż-żmien tal-individwu (antikorpi persistenti). L-inċidenza ta' antikorpi eżistenti minn qabel għal romiplostim u TPO kienet ta' 3.3% (35/1 046) u 3.0% (31/1 046), rispettivament.

Fl-istudji pedjatriċi, l-inċidenza ta' antikorpi li jehlu għal romiplostim fi kwalunkwe hin kienet ta' 9.6% (27/282). Mis-27 individwu, żewġ individwi kellhom antikorpi li jehlu mhux newtralizzanti għal romiplostim eżistenti minn qabel fil-linja bazi. Barra dan, 2.8% (8/282) żviluppaw antikorpi newtralizzanti għal romiplostim. Total ta' 3.9% (11/282) tal-individwi kellhom antikorpi li jehlu għal TPO fi kwalunkwe hin waqt it-trattament b'romiplostim. Minn dawn il-11-il individwu, żewġ individwi kellhom antikorpi li jehlu mhux newtralizzanti għal TPO eżistenti minn qabel. Individwu wiehed (0.35%) kellu riżultat pożittiv dgħajef wara l-linja bazi għal antikorpi newtralizzanti kontra TPO waqt l-istudju (konsistentement negattiv għal antikorpi kontra romiplostim) b'riżultat negattiv fil-linja bazi. L-individwu wera rispons għall-antikorpi temporanju għall-antikorpi newtralizzanti kontra TPO, b'riżultat negattiv fl-aħħar punt taż-żmien tal-individwu ttestjat fil-perjodu tal-istudju.

Fl-istudju ta' registru wara t-tqegħid fis-suq, ġew inklużi 19-il pazjent pedjatriku ikkonfermat. L-inċidenza ta' antikorpi li jehlu wara t-trattament kienet ta' 16% (3/19) għal romiplostim, li minnhom 5.3% (1/19) kienu pożittivi għal antikorpi newtralizzanti għal romiplostim. Ma kienu osservati l-ebda antikorpi għal TPO. Total ta' 184 pazjent adult ikkonfermat ġew inklużi f'dan l-istudju; għal dawn il-pazjenti, l-inċidenza ta' antikorpi li jehlu wara t-trattament kienet ta' 3.8% (7/184) għal romiplostim, li minnhom 0.5% (1/184) kienu pożittivi għal antikorpi newtralizzanti għal romiplostim. Total ta' 2.2% (4/184) tal-pazjenti adulti żviluppaw antikorpi li jehlu, mhux newtralizzanti kontra TPO.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma dehru l-ebda effetti avversi f'firien li ngħataw doża waħda ta' 1 000 mcg/kg jew f'xadini wara għoti ripetut ta' romiplostim b'doži ta' 500 mcg/kg (100 darba jew 50 darba d-doża massima klinika ta' 10 mcg/kg, rispettivament).

F'każ ta' doża eċċessiva, l-għadd ta' plejtlits jista' jiżdied b'mod eċċessiv u jwassal għall-komplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi. Jekk l-għadd ta' plejtlits jiżdied b'mod eċċessiv, waqqaf Nplate u ssorvelja l-għadd tal-plejtlits. Erġa' ibda t-trattament b'Nplate skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi kontra l-emorraġija, emostatiċi sistemici oħrajn, Kodiċi ATC: B02BX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Romiplostim huwa proteina Fc-peptide tal-irbit (*peptibody*) li jagħti sinjal u jattiva rotot ta' traskrizzjoni ġewwa ċ-ċelluli permezz tar-riċettur ta' TPO (magħruf ukoll bħala cMpl) biex iżidu l-produzzjoni tal-plejtlits. Il-molekula peptibody hija magħmula minn unità ta' immunoglobulin IgG1 Fc uman, b'kull sotto-unità ta' katina waħda mwahhla b'mod kovalenti ma' C-terminus tal-katina ta' peptide li fiha 2 unitajiet li jehlu mar-riċettur ta' TPO.

Romiplostim m'għandux omoloġija ta' sekwenza ta' aċidi amminiċi għal TPO endoġenu. Fi provi pre-kliniċi u kliniċi l-ebda antikorp kontra romiplostim ma rreagixxa ma' TPO endoġenu.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim kienu evalwati għal perjodu sa 3 snin ta' trattament kontinwu. Fi provi kliniċi, trattament b'romiplostim wassal għal żidiet dipendenti mid-doża fl-għadd tal-plejtlits. Il-hin sabieħ jintlaħaq l-effett massimu fuq l-għadd tal-plejtlits huwa ta' madwar 10 sa 14-il ġurnata, u huwa indipendenti mid-doża. Wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 1 mcg/kg sa 10 mcg/kg ta' romiplostim f'pazjenti b'ITP, l-oġġla għadd tal-plejtlits kien 1.3 sa 14.9 darbiet akbar mill-għadd tal-plejtlits fil-linja bazi fuq perijodu ta' ġimagħtejn sa 3 ġimgħat u r-rispons kien iwarja fost il-pazjenti. L-għadd tal-plejtlits ta' pazjenti b'ITP li rċewew 6 doži darba fil-ġimgħa ta' 1 mcg/kg jew 3 mcg/kg ta' romiplostim kien fil-firxa ta' 50 sa $450 \times 10^9/L$ għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Mill-271 pazjent li rċewew romiplostim fil-provi kliniċi dwar ITP, 55 (20%) kellhom 65 sena jew aktar, u 27 (10%) kellhom 75 sena jew aktar. Ma kienet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn pazjenti akbar u iżgħar fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo.

Riżultati minn studji piviali kkontrollati bil-plaċebo

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim kienu evalwati f'żewġ studji double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo f'adulti b'ITP li kienu temmew għall-inqas trattamenti wiehed qabel ma dahlu fl-istudju u huma rappreżentattivi tal-firxa kollha ta' pazjenti bħal dawn b'ITP.

Studju S1 (20030212) evalwa pazjenti li ma tneħħitilhomx il-milsa u li kellhom rispons mhux adegwat jew kienu intolleranti għal terapiji ta' qabel. Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kienu ilhom dijanjostikati b'ITP għal medjan ta' 2.1 snin (firxa 0.1 sa 31.6). Qabel dahlu fl-istudju l-pazjenti kienu rċewew medjan ta' 3 (firxa, 1 sa 7) trattamenti għall-ITP. Trattamenti minn qabel kienu jinkludu kortikosteroidi (90% tal-pazjenti kollha), immunoglobulini (76%), rituximab (29%), terapiji ċitotossiċi (21%), danazol (11%), u azathioprine (5%). Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kellhom għadd ta' plejtlits medjan ta' $19 \times 10^9/L$.

Studju S2 (20030105) evalwa pazjenti li kellhom tnehhija tal-milsa u komplew ikollhom tromboċitopenija. Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kienu ilhom dijanjostikati b'ITP għal medjan ta' 8 snin (firxa 0.6 sa 44.8). Qabel dahlu fl-istudju, barra minn tnehhija tal-milsa, il-pazjenti kienu rċevew medjan ta' 6 (firxa, 3 sa 10) trattamenti għall-ITP. Trattamenti minn qabel kienu jinkludu kortikosteroidi (98% tal-pazjenti kollha), immunoglobulini (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapiji ċitotossici (68%), u azathioprine (24%). Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kellhom għadd ta' plejtlits medjan ta' $14 \times 10^9/L$.

Iż-żewġ studji kienu ddisinjati b'mod simili. Il-pazjenti (≥ 18 sena) kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jinghataw doża tal-bidu ta' romiplostim ta' 1 mcg/kg jew placebo. Il-pazjenti rċevew injezzjonijiet waħdanin taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa. Id-doži kienu aġġustati biex jistabilizzaw l-għadd tal-plejtlits (50 sa $200 \times 10^9/L$). Fiż-żewġ studji, l-effikaċja kienet determinata minn żieda fil-proporzjon ta' pazjenti li laħqu rispons tal-plejtlits li jdum. Il-medjan tad-doża medja ta' kull ġimgħa għall-pazjenti li tnehhitilhom il-milsa kienet 3 mcg/kg u għall-pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa kienet 2 mcg/kg.

Fiż-żewġ studji, proporzjon sinifikattivament ogħla ta' pazjenti li rċevew romiplostim laħqu rispons tal-plejtlits li jdum, meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew placebo. Wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' studju romiplostim żamm għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ f'bejn 50% sa 70% tal-pazjenti waqt il-perjodu ta' trattament ta' 6 xhur fl-istudji kkontrollati bil-placebo. Fil-grupp tal-placebo, 0% sa 7% tal-pazjenti kienu kapaċi jilħqu rispons tal-għadd tal-plejtlits waqt is-6 xhur ta' trattament. Sommarju tal-punti finali mportanti tal-effikaċja huwa ppreżentat hawn taħt.

Sommarju tar-riżultati importanti tal-effikaċja mill-istudji kkontrollati bil-placebo

	Studju 1 pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa		Studju 2 pazjenti li tnehhitilhom il-milsa		Studji 1 & 2 ikkombinati	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-plejtlits li jdum^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(CI ta' 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valur p	< 0.0001		0.0013		< 0.0001	
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons globali tal-plejtlits^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(CI ta' 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valur p	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	
Medja ta' numru ta' ġimgħat b'rispons tal-plejtlits^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3.5	7.5	7.9	0.5	7.8	2.5
valur p	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	

	Studju 1 pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa		Studju 2 pazjenti li tnehhitilhom il-milsa		Studji 1 & 2 ikkombinati	
	romiplostim (n = 41)	Plaċebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Plaċebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Plaċebo (n = 42)
Numru (%) ta' pazjenti li kellhom bżonn terapiji ta' salvataġġ^d	8(20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(CI ta' 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valur p	0.001		0.0175		< 0.0001	
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-plejtlits li jdum b'doża stabbli^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(CI ta' 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valur p	0.0001		0.0046		< 0.0001	

^a Rispons tal-plejtlits li jdum kien definit bħala għadd tal-plejtlits ta' kull ġimgha ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal 6 darbiet jew aktar għall-ġimghat 18-25 tal-istudju fin-nuqqas ta' terapiji ta' salvataġġ f'xi hin waqt il-perijodu ta' trattament.

^b Rispons globali tal-plejtlits huwa definit bħala li jintlaħaq rispons tal-plejtlits li jdum jew temporanju. Rispons temporanju tal-plejtlits kien definit bħala għadd tal-plejtlits ta' kull ġimgha ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal 4 darbiet jew aktar waqt ġimghat 2-25 tal-istudju iżda mingħajr rispons tal-plejtlits li jdum. Il-pazjent jista' ma jkollux rispons kull ġimgha fi 8 ġimghat wara li jirċievi xi prodotti mediċinali ta' salvataġġ.

^c Numru ta' ġimghat b'rispons tal-plejtlits huwa definit bħala n-numru ta' ġimghat b'għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ waqt ġimghat 2-25 tal-istudju. Il-pazjent jista' ma jkollux rispons kull ġimgha fi 8 ġimghat wara li jirċievi xi prodotti mediċinali ta' salvataġġ.

^d Terapiji ta' salvataġġ huma definiti bħala kull terapija mogħtija biex tgholli l-għadd tal-plejtlits. Pazjenti li kellhom bżonn prodotti mediċinali ta' salvataġġ ma kienux ikkunsidrati għar-rispons tal-plejtlits li jibqa'. Terapiji ta' salvataġġ permessi fl-istudju kienu IVIG, trasfużjonijiet tal-plejtlits, immunoglobulin anti-D, u kortikosteroidi.

^e Doża stabbli hija definita bħala doża miżmuma $f \pm 1$ mcg/kg waqt l-aħħar 8 ġimghat ta' trattament.

Riżultati ta' studji f'pazjenti adulti b'ITP dijanjostikata għida u persistenti

Studju S3 (20080435) kien studju open-label bi grupp wieħed f'pazjenti adulti li kellhom rispons insuffiċjenti (għadd tal-plejtlits $\leq 30 \times 10^9/L$) għat-terapija ewlenija. L-istudju rreġistra fih 75 pazjent, li l-età medjana tagħhom kienet ta' 39 sena (firxa 19 sa 85) u li 59% minnhom kienu nisa.

Iż-żmien medjan mid-dijanjozi ta' ITP għar-registrazzjoni fl-istudju kien ta' 2.2 xhur (firxa 0.1 sa 6.6). Sittin fil-mija tal-pazjenti (n = 45) kellhom ITP li kienet ilha < 3 xhur u 40% (n = 30) kellhom ITP li kienet ilha ≥ 3 xhur. L-għadd medjan tal-plejtlits waqt l-iskrinjar kien ta' $20 \times 10^9/L$. It-trattamenti preċedenti għal ITP kienu jinkludu kortikosteroidi, immunoglobulini u immunoglobulini anti-D. Pazjenti li kienu diġà qed jirċievu terapiji mediċi għal ITP bi skeda ta' dożaġġ kostanti thallew jibqgħu jirċievu dawn it-trattamenti mediċi matul l-istudji. Terapiji ta' salvataġġ (jigifieri kortikosteroidi, IVIG, trasfużjonijiet tal-plejtlits, immunoglobulin anti-D, dapsone, danazol, u azathioprine) kienu permessi.

Il-pazjenti rċeew injezzjonijiet ta' romiplostim SC darba fil-ġimgha fuq perjodu ta' trattament ta' 12-il xahar, b'agġustamenti fid-doża individwali biex jinżamm l-għadd tal-plejtlits ($50 \times 10^9/L$ sa

200 x 10⁹/L). Matul l-istudju, id-doża medjana ta' kull ġimgħa ta' romiplostim kienet ta' 3 mcg/kg (25-75 perċentwal: 2-4 mcg/kg).

Mill-75 pazjent irreġistrati fi studju 20080435, 70 (93%) kellhom rispons tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul il-perjodu tat-trattament ta' 12-il xahar. In-numru medju ta' xhur b'rispons tal-plejtlits matul il-perjodu tat-trattament ta' 12-il xahar kien ta' 9.2 (CI ta' 95%: 8.3, 10.1) xhur; il-medjan kien 11-il xahar (CI ta' 95%: 10, 11). L-istima Kaplan Meier taż-żmien medjan għall-ewwel rispons tal-plejtlits kienet ta' 2.1 ġimgħat (CI ta' 95%: 1.1, 3.0). Erbgħa u għoxrin (32%) pazjent kellhom remissjoni sostnuta mingħajr trattament kif definita miż-żamma ta' kull għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 6 xhur fin-nuqqas ta' romiplostim u kwalunkwe mediċina għal ITP (fl-istess hin jew ta' salvataġġ); iż-żmien medjan għall-bidu taż-żamma ta' kull għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 6 xhur kien ta' 27 ġimgħa (firxa 6 sa 57).

F'analizi integrata tal-effikaċja, ġew inklużi 277 pazjent adult b'ITP li kienet ilha ≤ 12 -il xahar u li rċewew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim minn fost dawk il-pazjenti f'9 studji dwar I-ITP (inkluż l-istudju S3). Mill-277 pazjent ittrattati b'romiplostim, 140 pazjent kellhom ITP dijanjostikata ġdida (ITP li kienet ilha < 3 xhur) u 137 pazjent kellhom ITP persistenti (ITP li kienet ilha ≥ 3 sa ≤ 12 -il xahar). Il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons tal-plejtlits li jdum fit-tul, definit bħala għadd ta' plejtlits ta' kull ġimgħa ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal 6 ġimgħat jew aktar matul ġimgħat 18 sa 25 tat-trattament, kien ta' 50% (CI ta' 95%: 41.4% sa 58.6%) għall-140 pazjent b'ITP dijanjostikata ġdida u 55% (CI ta' 95%: 46.7% sa 64.0%) għall-137 pazjent b'ITP persistenti. Iż-żmien perċentwali medjan (Q1, Q3) b'rispons tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ kien 100.0% (70.3%, 100.0%) għal pazjenti b'ITP dijanjostikata ġdida u 93.5% (72.2%, 100.0%) għal pazjenti b'ITP persistenti, rispettivament. Barra minn hekk, il-perċentwal ta' pazjenti li kienu jehtieġu mediċini ta' salvataġġ kien ta' 47.4% għall-pazjenti b'ITP dijanjostikata ġdida u 44.9% għall-pazjenti b'ITP persistenti.

Riżultati tal-istudji mqabbla mal-istandard ta' kura (SOC - standard of care) f'pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa

Studju S4 (20060131) kien prova open-label u randomised ta' 52 ġimgħa f'individwi adulti li rċewew romiplostim jew trattament mediku ta' standard ta' kura (SOC - *standard of care*). Meta daħlu fl-istudju l-pazjenti kienu ilhom dijanjostikati b'ITP għal medjan ta' sentejn (firxa 0.01 sa 44.2). Dan l-istudju evalwa pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa b'ITP u għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/L$. Romiplostim ingħata lil 157 individwu permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*) darba fil-ġimgħa b'doża tal-bidu ta' 3 mcg/kg, u din kienet aġġustata matul l-istudju fuq firxa ta' 1-10 mcg/kg sabiex l-għadd ta' plejtlits jinżamm bejn 50 u 200 x 10⁹/L, 77 individwu rċewew trattament SOC skont il-prattika istituzzjonali jew il-linji gwida terapewtiċi standard.

Ir-rata ta' inċidenza globali ta' individwi li tneħhitilhom il-milsa kienet 8.9% (14 minn 157 individwu) fil-grupp b'romiplostim meta mqabbla ma' 36.4% (28 minn 77 individwu) fil-grupp b'SOC, bi proporzjon ta' probabbiltà (romiplostim vs SOC) ta' 0.17 (CI ta' 95%: 0.08, 0.35).

L-inċidenza globali ta' individwi li fihom ma rnexxiex it-trattament kienet ta' 11.5% (18 minn 157 individwu) fil-grupp b'romiplostim imqabbla ma' 29.9% (23 minn 77 individwu) fil-grupp b'SOC, bi proporzjon ta' probabbiltà (romiplostim vs SOC) ta' 0.31 (CI ta' 95%: 0.15, 0.61).

Mill-157 individwu randomised għall-grupp b'romiplostim, tlieta ma ngħatawx romiplostim. Fost il-154 individwu li ngħataw romiplostim, l-esponiment medjan totali għal romiplostim kien ta' 52.0 ġimgħa fuq firxa minn 2 sa 53 ġimgħa. Id-doża ta' darba fil-ġimgħa użata b'mod l-aktar frekwenti kienet bejn 3-5 mcg/kg (25-75 perċentwal rispettivament; medjan ta' 3 mcg/kg).

Mis-77 individwu randomised għall-grupp b'SOC, żewġ individwi ma ngħatawx kwalunkwe SOC. Fost il-75 individwu li ngħataw mill-inqas doża waħda ta' SOC, l-esponiment medjan totali għal SOC kien ta' 51 ġimgħa fuq firxa minn 0.4 sa 52 ġimgħa.

Tnaqqis fit-terapiji mediċi ta' ITP permessi flimkien

Fiz-żewġ studji double-blind u kkontrollati bil-placebo fl-adulti, il-pazjenti li diġà kienu qed jirċievu terapiji mediċinali għal ITP fi programm kostanti ta' dożaġġ thallew jibqgħu jirċievu dawn it-trattamenti mediċinali matul l-istudju (kortikosteroidi, danazol u/jew azathioprine). Fil-bidu tal-istudju, wieħed u għoxrin pazjent li ma tneħhitilhomx il-milsa u 18 li tneħhitilhom il-milsa rċewew trattamenti mediċinali ta' ITP waqt l-istudju (primarjament kortikosteroidi). Il-pazjenti kollha (100%) li tneħhitilhom il-milsa li kienu qed jirċievu romiplostim kienu kapaċi jnaqqsu d-doża b'aktar minn 25% jew iwaqqfu it-terapiji mediċinali ta' ITP fl-istess waqt sat-tmien tal-perjodu ta' trattament meta mqabbel ma' 17% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo. Tlieta u sebghin fil-mija tal-pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa li kienu qed jirċievu romiplostim kienu kapaċi jnaqqsu d-doża b'aktar minn 25% jew iwaqqfu it-terapiji mediċinali ta' ITP fl-istess waqt sat-tmien tal-istudju meta mqabbel ma' 50% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo (ara sezzjoni 4.5).

Avvenimenti ta' fsada

Tul il-programm kliniku kollu ta' ITP fl-adulti kienet osservata relazzjoni inversa bejn l-avvenimenti ta' fsada u l-għadd tal-plejtlits. L-avvenimenti ta' fsada ta' sinifikanza klinika ($\geq$ grad 3) kollha seħħew meta l-għadd tal-plejtlits kien ta' $< 30 \times 10^9/L$. L-avvenimenti ta' fsada kollha ta' $\geq$ grad 2 seħħew b'għadd tal-plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/L$. Ma kienet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza globali ta' avvenimenti ta' fsada bejn pazjenti ttrattati b'romiplostim u dawk bil-placebo.

Fiz-żewġ studji kkontrollati bil-placebo fl-adulti, 9 pazjenti rrapurtaw avveniment ta' fsada li kien ikkunsidrat serju (5 [6.0%] b'romiplostim, 4 [9.8%] bi placebo; Proporzjon ta' Probabbiltà [romiplostim/placebo] = 0.59; CI ta' 95% = (0.15, 2.31)). Avvenimenti ta' fsada li kienu ta' grad 2 jew aktar kienu rrapurtati minn 15% tal-pazjenti ttrattati b'romiplostim u minn 34% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo (Proporzjon ta' Probabbiltà; [romiplostim/placebo] = 0.35; CI ta' 95% = (0.14, 0.85)).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li tiġi ppreżentata *data* għal tfal ta' < sena.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim kienu evalwati f'żewġ studji double-blind u kkontrollati bil-placebo. Studju S5 (20080279) kien studju ta' fażi 3 b'24 ġimgha ta' trattament b'romiplostim u studju S6 (20060195) kien studju ta' fażi 1/2 bi 12-il ġimgha ta' trattament b'romiplostim (sa 16-il ġimgha għal persuni eliġibbli li rrispondew li dahl u f'perjodu ta' valutazzjoni farmakokinetika ta' 4 ġimghat).

Iż-żewġ studji rreġistraw individwi pedjatriċi (età ta' $\geq$ sena sa < 18-il sena) bi tromboċitopenija (definita b'medja ta' żewġ għadd tal-plejtlits ta' $\leq 30 \times 10^9/L$ bl-ebda għadd $> 35 \times 10^9/L$ fiz-żewġ studji) b'ITP, irrispettivament mill-istat ta' tneħhija tal-milsa.

Fl-istudju S5, 62 individwu kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu romiplostim ($n = 42$) jew placebo ($n = 20$) u stratifikati fi grupp wieħed minn 3 gruppi ta' età. Id-doża tal-bidu ta' romiplostim 1 mcg/kg u d-doża kienu aġġustati biex jinżamm l-għadd tal-plejtlits (50 sa $200 \times 10^9/L$). Id-doża ta' kull ġimgha użata bl-aktar mod frekwenti kienet 3-10 mcg/kg u d-doża massima permessa fl-istudju kienet ta' 10 mcg/kg. Il-pazjenti rċewew injezzjonijiet wahdanin kull ġimgha taht il-ġilda għal 24 ġimgha. Minn dawk it-62 individwu, 48 individwu kellhom ITP li kienet ilha > 12 -il xahar (32 individwu rċewew romiplostim u 16-il individwu irċewew placebo).

Il-punt finali primarju kien l-inċidenza ta' rispons li jdum fit-tul, definit b'ha li jinkiseb mill-inqas għadd ta' plejtlits ta' kull ġimgha għal 6 ġimghat ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul ġimghat 18 sa 25 tat-trattament. B'mod globali, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' individwu fil-grupp ta' romiplostim laħaq il-punt finali primarju meta mqabbel ma' individwi fil-grupp tal-placebo ($p = 0.0018$). Total ta' 22 individwu (52%) kellhom rispons tal-plejtlits li jdum fit-tul fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbel

ma' żewġ individwi (10%) fil-grupp tal-placebo: ≥ 1 sa < 6 snin 38% kontra 25%; ≥ 6 sa < 12 -il sena 56% kontra 11%; ≥ 12 sa < 18 -il sena 56% kontra 0.

Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar, l-inċidenza ta' rispons li jdum fit-tul kienet ukoll akbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbel mal-grupp tal-placebo ($p = 0.0022$). Total ta' 17-il individwu (53.1%) kellhom rispons tal-plejtlits li jdum fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbel ma' individwu wiehed (6.3%) fil-grupp tal-placebo: ≥ 1 sa < 6 snin 28.6% kontra 25%; ≥ 6 sa < 12 -il sena 63.6% kontra 0%; ≥ 12 sa < 18 -il sena 57.1% kontra 0%.

L-episodju ta' fsada komposta kien definit bhala avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti jew l-użu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ biex tipprevjeni avveniment ta' fsada klinikament sinifikanti matul ġimgha 2 sa 25 tal-perjodu ta' trattament. Avveniment ta' fsada klinikament sinifikanti kien definit bhala avveniment ta' fsada ta' grad ≥ 2 tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni ta' Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 3.0. In-numru medju (SD) ta' episodji ta' fsada komposta kien ta' 1.9 (4.2) għall-grupp ta' romiplostim u 4.0 (6.9) għall-grupp tal-placebo b'numru medjan (Q1, Q3) ta' avvenimenti ta' fsada ta' 0,0 (0, 2) għall-grupp ta' romiplostim u 0.5 (0, 4.5) fil-grupp tal-placebo. Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar, in-numru medju (SD) ta' episodji ta' fsada komposta kien ta' 2.1 (4.7) għall-grupp ta' romiplostim u 4.2 (7.5) għall-grupp tal-placebo b'numru medjan (Q1, Q3) ta' avvenimenti ta' fsada ta' 0.0 (0, 2) għall-grupp ta' romiplostim u 0.0 (0, 4) għall-grupp tal-placebo. Minhabba li l-ittestjar statistiku għall-inċidenza ta' użu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ ma kienx sinifikanti, ma sar l-ebda test statistiku għall-punt finali tan-numru ta' episodji ta' fsada komposta.

Fi studju S6, 22 individwu kienu randomised fi proporzjon ta' 3:1 biex jirċievu romiplostim ($n = 17$) jew placebo ($n = 5$). Id-dożi żdiedu f'inkrementi ta' 2 mcg/kg kull ġimagħtejn u l-ghadd ta' plejtlits fil-mira kien ta' $\geq 50 \times 10^9/L$. It-trattament b'romiplostim wassal għal inċidenza akbar statistikament sinifikanti ta' rispons tal-plejtlits meta mqabbel ma' placebo ($p = 0.0008$). Minn dawk it-22 individwu, 17-il individwu kellhom ITP li kienet ilha > 12 -il xahar (14-il individwu irċevew romiplostim u 3 individwi rċevew placebo). It-trattament b'romiplostim wassal għal inċidenza akbar statistikament sinifikanti ta' rispons tal-plejtlits meta mqabbel ma' placebo ($p = 0.0147$).

Individwi pedjatriċi li kienu temmew studju preċedenti ta' romiplostim (inkluż studju S5) thallew jirreġistraw fl-istudju S7 (20090340), studju ta' estensjoni open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' dożaġġ fit-tul ta' romiplostim f'individwi pedjatriċi tromboċitopeniċi b'ITP.

Total ta' 66 individwu kienu rreġistrati f'dan l-istudju, inklużi 54 individwu (82%) li kienu temmew l-istudju S5. Minn dawn, 65 individwu (98.5%) irċevew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim. It-tul medjan (Q1, Q3) tad-trattament kien ta' 135.0 ġimgha (95.0 ġimgha, 184.0 ġimgha). Il-medjan (Q1, Q3) tad-doża medja ta' kull ġimgha kien ta' 4.82 mcg/kg (1.88 mcg/kg, 8.79 mcg/kg). Il-medjan (Q1, Q3) tal-aktar doża frekwenti riċevuta mill-individwi matul il-perjodu ta' trattament kien ta' 5.0 mcg/kg (1.0 mcg/kg, 10.0 mcg/kg). Mis-66 individwu irreġistrati fl-istudju, 63 individwu kellhom ITP li kienet ilha > 12 -il xahar. Is-63 individwu kollha rċievew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim. It-tul medjan (Q1, Q3) ta' trattament kien ta' 138.0 ġimgha (91.1 ġimgha, 186.0 ġimgha). Il-medjan (Q1, Q3) tad-doża medja ta' kull ġimgha kien ta' 4.82 mcg/kg (1.88 mcg/kg, 8.79 mcg/kg). Il-medjan (Q1, Q3) tal-aktar doża frekwenti riċevuta mill-individwi matul il-perjodu ta' trattament kien ta' 5.0 mcg/kg (1.0 mcg/kg, 10.0 mcg/kg).

Tul l-istudju, l-inċidenza globali fl-individwi ta' rispons tal-plejtlits (għadd wiehed jew aktar ta' plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ fin-nuqqas ta' medikazzjoni ta' salvataġġ) kien ta' 93.8% ($n = 61$) u kien simili matul il-gruppi ta' età. Fost l-individwi kollha, in-numru medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 30.0 xahar (13.0-il xahar, 43.0 xahar) u ż-żmien medjan (Q1, Q3) tal-istudju kien ta' 34.0 xahar (24.0 xahar, 46.0 xahar). Tul l-individwi kollha, il-perċentwali medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 93.33% (67.57%, 100.00%) u kien simili tul il-gruppi ta' età.

Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar, l-inċidenza globali fl-individwi ta' rispons tal-plejtlits kienet ta' 93.7% ($n = 59$) u kienet simili matul il-gruppi ta' età. Fost l-individwi kollha, in-numru medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 30.0 xahar (13.0-il xahar,

43.0 xahar) u ż-żmien medjan (Q1, Q3) tal-istudju kien ta' 35.0 xahar (23.0 xahar, 47.0 xahar). Fost l-individwi kollha, il-perċentaġġ medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 93.33% (67.57%, 100.00%) u kien simili tul il-grupp ta' età.

Total ta' 31 individwu (47.7%) użaw terapiji differenti għal ITP fl-istess waqt matul l-istudju inklużi 23 individwu (35.4%) li wżaw medikazzjoni ta' salvataġġ u 5 individwi (7.7%) li użaw medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt fil-linja bażi. Il-prevalenza fl-individwi ta' użu ta' medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt uriet tendenza lejn tnaqqis matul il-kors tal-istudju: minn 30.8% (gimghat 1 sa 12) għal < 20.0% (gimghat 13 sa 240), u mbagħad 0% minn gimgha 240 sat-tmiem tal-istudju.

Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12-il xahar, 29 individwu (46.0%) użaw terapiji differenti għal ITP fl-istess waqt matul l-istudju inkluż 21 individwu (33.3%) li użaw medikazzjoni ta' salvataġġ u 5 individwi (7.9%) li wżaw medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt fil-linja bażi. Il-prevalenza fl-individwi ta' użu ta' medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt uriet tendenza lejn tnaqqis matul il-kors tal-istudju: minn 31.7% (gimghat 1 sa 12) għal < 20.0% (gimghat 13 sa 240), u mbagħad 0% minn gimgha 240 sat-tmiem tal-istudju.

Il-prevalenza fl-individwi ta' użu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ uriet tendenza lejn tnaqqis matul il-kors tal-istudju: minn 24.6% (gimghat 1 sa 12) sa < 13.0% (gimghat 13 sa 216), imbagħad 0% wara gimgha 216 sat-tmiem tal-istudju. Tnaqqis simili tal-prevalenza fl-individwi ta' medikazzjoni ta' salvataġġ matul il-kors tal-istudju deher fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12-il xahar: minn 25.4% (gimghat 1 sa 12) għal ≤ 13.1% (gimghat 13 sa 216), imbagħad 0% wara gimgha 216 sat-tmiem tal-istudju.

Studju S8 (20101221) kien studju ta' fażi 3 fit-tul, multicentriku u open-label bi grupp wieħed li twettaq f'203 pazjent pedjatriku b'ITP dijanjostikata li kienet ilha mill-inqas 6 xhur u li qabel irċevew mill-inqas terapija waħda għal ITP (minbarra romiplostim) jew kienu ineligibbli għal terapiji oħra għal ITP. Romiplostim ingħata kull gimgha b'injezzjoni taħt il-ġilda li tibda b'doża ta' 1 mcg/kg b'żidiet kull gimgha sa doża massima ta' 10 mcg/kg biex jintlaħaq l-għadd tal-plejtlits fil-mira ta' bejn $50 \times 10^9/L$ u $200 \times 10^9/L$. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 10 snin (firxa 1 sa 17-il sena) u t-tul medjan tat-trattament kien ta' 155.9 (firxa, 8.0 sa 163.0) gimgha.

Il-perċentwal medju (SD) u medjan taż-żmien b'rispons tal-plejtlits (għadd tal-plejtlits $\geq 50 \times 10^9/L$) fl-ewwel 6 xhur mill-bidu ta' romiplostim mingħajr użu ta' mediċina ta' salvataġġ fl-4 gimghat ta' qabel kien ta' 50.57% (37.01) u 50.0%, rispettivament. B'mod globali, sittin (29.6%) individwu rċevew mediċini ta' salvataġġ. Mediċini ta' salvataġġ (jigifieri, kortikosteroidi, trasfużjonijiet tal-plejtlits, IVIG, azathioprine, immunoglobulin anti-D, u danazol) kienu permessi.

Studju S8 evalwa wkoll il-mudullun għall-formazzjoni ta' reticulun u kollagen kif ukoll għal anormalitajiet f'pazjenti pedjatriki b'ITP li kienu qed jirċievu trattament b'romiplostim. L-iskala ta' gradazzjoni Bauermeister modifikata nużat għal evalwazzjonijiet tar-reticulun u l-kollagen, filwaqt li ċ-ċitoġenetika u l-ibridizzazzjoni fluworexxenti *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) intużaw biex juru anormalitajiet fil-mudullun. Fuq il-bażi ta' assenjazzjoni tal-grupp fil-hin tar-registrazzjoni tal-istudju, il-pazjenti ġew evalwati għal reticulun u kollagen tal-mudullun fl-ewwel sena (grupp 1) jew it-tieni sena (grupp 2) meta mqabbla mal-mudullun fil-linja bażi fil-bidu tal-istudju. Mit-total ta' 79 pazjent irregistrati fiż-żewġ gruppi, 27 minn 30 (90%) pazjent fi grupp 1 u 36 minn 49 (73.5%) pazjent fi grupp 2 kellhom bijopsiji tal-mudullun li setgħu jiġu evalwati fl-istudju. Ġiet irrappurtata żieda fil-formazzjoni tal-fibra reticulun għal 18.5% (5 minn 27) tal-pazjenti fi grupp 1 u 47.2% (17 minn 36) tal-pazjenti fi grupp 2. L-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ma żviluppa fibroži tal-kollagen jew anormalità tal-mudullun li kienet inkonsistenti ma' dijanjosi sottostanti ta' ITP.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' romiplostim involviet dispożizzjoni medjata mit-targit, li preżumibbilment hija medjata minn riċetturi ta' TPO fuq plejtlits u ċelluli oħra ta' nisel trombopoetiku bħal megakarjoċiti.

Assorbiment

Wara għoti taht il-ġilda ta' 3 mcg/kg sa 15 mcg/kg ta' romiplostim, il-livelli massimi ta' romiplostim fis-serum f'pazjenti b'ITP intlaħqu wara 7-50 siegħa (medjan 14-il siegħa). Il-konċentrazzjonijiet fis-serum varjaw fost il-pazjenti u ma kkorrelawx mad-doża mogħtija. Livelli ta' romiplostim fis-serum jidhru li huma relatati b'mod invers mal-ghadd tal-plejtlits.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' romiplostim wara għoti ġol-vini naqas b'mod mhux lineari minn 122, 78.8, għal 48.2 mL/kg għal doži ġol-vini ta' 0.3, 1.0 u 10 mcg/kg, rispettivament, f'individwi f'saħħithom. Dan it-tnaqqis mhux lineari fil-volum ta' distribuzzjoni, huwa konsistenti mat-twahħil ta' romiplostim medjat mit-targit (megakarjoċiti u plejtlits), li jista' jkun saturat fl-ogħla doži mogħtija.

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' romiplostim f'pazjenti b'ITP varja minn ġurnata sa 34 ġurnata (medjan, 3.5 ijiem).

L-eliminazzjoni ta' romiplostim mis-serum hija dipendenti parzjalment fuq ir-riċettur ta' TPO fuq il-plejtlits. Bħala riżultat tad-doża mogħtija, pazjenti b'ghadd tal-plejtlits għoli huma assoċjati ma' konċentrazzjonijiet baxxi fis-serum u *viċi versa*. Fi prova klinika oħra dwar ITP, ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni fil-konċentrazzjonijiet fis-serum wara 6 doži ta' kull ġimgha ta' romiplostim (3 mcg/kg).

Popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika ta' romiplostim f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied ma ġietx investigata. Il-farmakokinetika ta' romiplostim tidher li mhix affettwata minn età, piż u sess b'mod klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Data farmakokinetiku ta' romiplostim ingabret minn żewġ studji fuq 21 individwu pedjatriku b'ITP. Fl-istudju S6 (20060195), konċentrazzjonijiet ta' romiplostim kienu disponibbli minn 17-il individwu b'doži li jvarjaw minn 1 sa 10 mcg/kg. Fl-Istudju S7 (20090340), konċentrazzjonijiet intensivi ta' romiplostim kienu disponibbli minn 4 individwu (2 ta' 7 mcg/kg u 2 ta' 9 mcg/kg). Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' romiplostim f'individwi pedjatriċi b'ITP kienu fil-firxa osservata f'individwi adulti b'ITP li rċevew l-istess firxa ta' doži ta' romiplostim. Simili għall-adulti b'ITP, il-farmakokinetika ta' romiplostim hija varjabbli hafna f'individwi pedjatriċi b'ITP u mhijiex affidabbli u prevedibbli. Madankollu, id-*data* mhijiex biżżejjed biex tittiehed konklużjoni sinifikanti dwar l-impatt tad-doża u l-età fuq il-farmakokinetika ta' romiplostim.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' romiplostim f'firien għal 4 ġimghat u fix-xadini għal tul sa 6 xhur. Generalment, l-effetti osservati waqt dawn l-istudji kienu relatati mal-attività trombopoetika ta' romiplostim u kienu simili irrispettivament mit-tul tal-istudju. Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni wkoll kienu relatati mal-ghoti ta' romiplostim. Majelofibrozi kienet osservata fil-mudullun tal-ghadam ta' firien fil-livelli kollha ta' doži ittestjati. F'dawn l-istudji, majelofibrozi ma kienetx osservata fl-annimali wara perjodu ta' rkupru ta' wara trattament ta' 4 ġimghat, jiġifieri dan jindika li l-effett huwa reversibbli.

Fi studji ta' xahar dwar l-effett tossiku fil-firien u xadini, kien osservat tnaqqis hafif fl-ghadd ta' ċelluli homor tad-dem, fl-ematokrit u fl-emoglobina. Kien hemm ukoll effett stimulant fuq il-produzzjoni tal-lewkoċiti, peress li fid-dem fil-periferiji l-ghadd ta' newtrofili, limfoċiti, monoċiti u esinofili kien kemxejn miżjud. Fl-istudju kroniku fuq perijodu itwal fix-xadini, ma kien hemm l-ebda

effett fuq ir-razez eritrojdi u lewkoċitiċi meta romiplostim ingħata għal 6 xhur fejn l-għoti ta' romiplostim tnaqqas minn tliet darbiet fil-ġimgħa għal darba fil-ġimgħa. Barra minn hekk, fl-istudji bażiċi ta' fażi 3, romiplostim ma kellux effett fuq ir-razez ta' ċelluli ħomor tad-demmi u ċelluli bojod tad-demmi meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Minhabba l-formazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti l-effetti farmakodinamiċi ta' romiplostim fil-firien ħafna drabi kienu qed jonqsu meta jingħata għal tul ta' żmien. Studji tossikokinetiċi ma wrew l-ebda interazzjoni tal-antikorpi bil-konċentrazzjonijiet imkejla. Għalkemm dożi għolja kienu ttestjati fuq l-annimali, minhabba d-differenzi bejn l-ispeċi tal-laboratorju u l-bnedmin rigward is-sensittività għall-effett farmakodinamiku ta' romiplostim u l-effett ta' antikorpi newtralizzanti, margini ta' sigurtà ma jistgħux jiġu stmati b'mod ċert.

Karċinoġenesi

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' romiplostim ma giex evalwat. Għalhekk, ir-riskju ta' potenzjal karċinoġeniku ta' romiplostim fil-bnedmin jibqa' mhux magħruf.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fl-istudji kollha tal-iżvilupp kienu fformati antikorpi newtralizzanti li setgħu jinibixxu l-effetti ta' romiplostim. Fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-firien, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm kien osservat biss fil-ġrieden. Fil-ġrieden kien hemm evidenza ta' żieda fit-telf ta' wara l-impjant tal-embriju. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, instabet żieda fit-tul tat-tqala u żieda ħafifa fl-inċidenza tal-mewt tal-frieħ qabel it-twelid. Romiplostim huwa magħruf li jgħaddi mill-barriera tal-plaċenta fil-firien u jista' jiġi trasferit mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa u jstimula l-produzzjoni tal-plejtlits fil-fetu. Romiplostim m'għandux effett osservat fuq il-fertilità tal-firien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)
Sucrose
L-histidine
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Polysorbate 20

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

Wara r-rikostituzzjoni: Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet murija għal 24 siegħa f'25°C u għal 24 siegħa f'2°C – 8°C, meta protett mid-dawl u miżmum fil-kunjett oriġinali.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih il-perijodu u l-kondizzjonijiet ta' ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnu u normalment m'humex aktar minn 24 siegħa f'25°C jew 24 siegħa fi friġġ (2°C – 8°C), meta protett mid-dawl.

Wara d-dilwizzjoni: L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C meta l-prodott dilwit kien miżmum f'siringa li tintuża darba u tintrema, jew 4 sigħat fi friġġ (2°C – 8°C) meta l-prodott dilwit kien miżmum fil-kunjett oriġinali.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C f'siringi li jintużaw darba u jintremew, jew 4 sigħat fil-friġġ (2°C – 8°C) fil-kunjetti oriġinali, protetti mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jitneħħa mill-friġġ għal perijodu ta' 30 gurnata f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) meta maħzun fil-kartuna oriġinali.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' doża waħda (hġieg ċar tat-tip I) b'tapp (lastku chlorobutyl), sigill (aluminju), u għatu *flip-off* (polypropylene). L-għatu tal-kunjett ta' 125 mcg huwa kannella fl-isfar, l-għatu tal-kunjett ta' 250 mcg huwa aħmar u l-għatu tal-kunjett ta' 500 mcg huwa blu.

Kartuna fiha kunjett wieħed 1 jew 4 kunjetti ta' romiplostim.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Rikostituzzjoni

Nplate huwa prodott mediċinali sterili iżda mhux ippreservat u huwa maħsub biex jintuża darba biss. Nplate għandu jiġi rrikostitwit skont Prattika Asettika Tajba.

Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi rrikostitwit b'0.44 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'volum li jista' jingħata ta' 0.25 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jistgħu jingħataw 125 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taht).

Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi rrikostitwit b'0.72 mL ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'volum li jista' jingħata ta' 0.5 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jista' jingħata 250 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taht).

Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi rrikostitwit b'1.2 mL ilma sterili għall-injezzjonijiet, li jirriżulta f'volum li jista' jingħata ta' 1 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jista' jingħata 500 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taht).

Kontenut tal-Kunjett:

Kunjett għall-użu ta' darba ta' Nplate	Kontenut totali ta' romiplostim fil-kunjett		Volum ta' ilma għall-injezzjoni sterili		Prodott u volum li jistgħu jingħataw	Konċentrazzjoni finali
125 mcg	230 mcg	+	0.44 mL	=	125 mcg f' 0.25 mL	500 mcg/mL
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg f' 0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg f' 1.00 mL	500 mcg/mL

Meta jiġi rikostitwit il-prodott mediċinali għandu jintuża biss ilma għall-injezzjonijiet sterili. Soluzzjonijiet ta' sodium chloride jew ilma batterjostatiku m'għandhomx jintużaw biex jiġi rrikostitwit il-prodott mediċinali.

Ilma għall-injezzjonijiet għandu jiġi njetat ġol-kunjett. Il-kontenut tal-kunjett jista' jithallat bil-mod u jinqaleb ta' taht fuq waqt id-dissoluzzjoni. Il-kunjett m'għandux jithawwad jew jiċċaqlaq b'mod vigoruż. Ġeneralment, id-dissoluzzjoni ta' Nplate tiegħu inqas minn żewġ minuti. Qabel l-ghoti ifli s-soluzzjoni viżwalment għal xi frak u bidla fil-kulur. Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara u bla kulur u m'għandhiex tingħata jekk ikun osservat xi frak u/jew bidla fil-kulur.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Dilwizzjoni (mehtieġa meta d-doża kkalkulata tal-pazjent individwali hija inqas minn 23 mcg)

Ir-rikostituzzjoni inizjali ta' romiplostim b'volumi indikati ta' ilma għal injezzjonijiet sterili tagħti konċentrazzjoni ta' 500 mcg/mL f'kull daqs ta' kunjett. Jekk id-doża kkalkulata tal-pazjent individwali hija anqas minn 23 mcg (ara sezzjoni 4.2), huwa mehtieġ pass ieħor ta' dilwizzjoni għal 125 mcg/mL b'**soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride** biex jiġi żgurat volum preċiż (ara t-tabella hawn taht).

Linji Gwida għad-Dilwizzjoni:

Nplate kunjett għall-użu ta' darba	Żid dan il-volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride mal-kunjett rikostitwit	Konċentrazzjoni wara d-dilwizzjoni
125 mcg	1.38 mL	125 mcg/mL
250 mcg	2.25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3.75 mL	125 mcg/mL

Għad-dilwizzjoni għandha tintuża biss soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Dextrose (5%) fl-ilma jew ilma sterili għall-injezzjoni m'għandhomx jintużaw għad-dilwizzjoni. L-ebda dilwent ieħor ma ġie ittestjat.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali rikostitwit, ara sezzjoni 6.3.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Frar 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 250 mcg ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum li jista' jingħata ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fih 250 mcg ta' romiplostim (500 mcg/mL). Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li tista' tingħata 250 mcg ta' romiplostim.

Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 500 mcg ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' 1 mL ta' soluzzjoni li jista' jingħata fih 500 mcg ta' romiplostim (500 mcg/mL). Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li tista' tingħata 500 mcg ta' romiplostim.

Romiplostim huwa magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f'*Escherichia coli* (*E. coli*).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

It-trab huwa abjad.

Is-solvent huwa likwidu ċar u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nplate huwa indikat għat trattament ta' tromboċitopenija immuni primarja (ITP - *primary immune thrombocytopenia*) f'pazjenti adulti li ma rrispondewx għal trattamenti oħra (eż. kortikosteroidi, immunoglobulini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jibqa' taht is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku.

Pożoloġija

Nplate għandu jingħata darba fil-ġimgħa bħala injezzjoni taht il-ġilda.

Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu ta' romiplostim hija 1 mcg/kg abbażi tal-piż reali tal-ġisem.

Kalkolu tad-doża

Doża tal-bidu jew sussegwenti ta' darba fil-ġimgħa:	$Piż * f'kg \times Doża f'mcg/kg = Doża individwali tal-pazjent f'mcg$
Volum li għandu jingħata:	$Doża f'mcg \times \frac{1 mL}{500 mcg} = Ammont li għandu jiġi njetat f'mL$
Eżempju:	Pazjent b'piż ta' 75 kg jinbeda b'1 mcg/kg ta' romiplostim. Id-doża ndividwali tal-pazjent = $75 kg \times 1 mcg/kg = 75 mcg$ L-ammont li jikkorrispondi ta' soluzzjoni ta' Nplate li għandu jiġi njetat = $75 mcg \times \frac{1 mL}{500 mcg} = 0.15 mL$

*Meta tiġi kkalkulata d-doża ta' romiplostim, għandu dejjem jiġi wżat il-piż reali tal-pazjent fil-bidu tat-trattament. Aktar aġġustamenti fid-doża huma bbażati fuq bidliet fl-għadd tal-plejtlits biss u jsiru b'żidiet ta' 1 mcg/kg (ara t-tabella taht).

Aġġustamenti fid-doża

Fil-bidu tat-terapija, il-piż reali tal-pazjent għandu jiġi wżat biex tikkalkula d-doża. Id-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' romiplostim għandha tiġi miżjuda b'żidiet ta' 1 mcg/kg sakemm il-pazjent jilhaq għadd ta' plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi stmat kull ġimgħa sakemm jintlaħaq għadd stabbli ta' plejtlits ($\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 4 ġimgħat mingħajr aġġustament fid-doża). Wara dan l-għadd tal-plejtlits għandu jkompli jiġi stmat kull xahar. Doża massima ta' 10 mcg/kg darba fil-ġimgħa m'għandhiex tinqabeż.

Aġġusta d-doża kif ġej:

Għadd tal-plejtlits ($\times 10^9/L$)	X'għandek tagħmel
< 50	Żid id-doża ta' darba fil-ġimgħa b'1 mcg/kg
> 150 għal ġimagħtejn wara xulxin	Naqqas id-doża ta' darba fil-ġimgħa b'1 mcg/kg
> 250	Tagħtix, kompli stima l-għadd tal-plejtlits kull ġimgħa. Wara li l-għadd tal-plejtlits jinżel għal $< 150 \times 10^9/L$, ibda d-dożaġġ mill-ġdid b'doża ta' darba fil-ġimgħa mnaqqsa b'1 mcg/kg.

Minhabba rispons varjabbli tal-plejtlits bejn individwu u ieħor, f'xi pazjenti wara tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament l-għadd tal-plejtlits jista' jonqos f'daqqa taht $50 \times 10^9/L$. F'dawn il-każi, jekk klinikament xieraq, livelli *cut-off* oġhla tal-għadd tal-plejtlits għal tnaqqis fid-doża ($200 \times 10^9/L$) u interruzzjoni tat-trattament ($400 \times 10^9/L$) jistgħu jiġu kkunsidrati skont kif jiddeċiedi t-tabib.

Jekk fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandata ikun hemm telf tar-rispons, jew ir-rispons tal-plejtlits b'romiplostim ma jinżammx, wiehed għandu jipprova jagħraf il-fatturi li qed jikkawżaw dan (ara sezzjoni 4.4, telf ta' rispons għal romiplostim).

Waqfien tat-trattament

Trattament b'romiplostim għandu jitwaqqaf jekk l-għadd tal-plejtlits ma jiżdiedx għal-livell suffiċjenti biex tiġi evitata fsada' klinikament importanti wara erba' ġimgħat ta' terapija b'romiplostim bl-oġhla doża ta' 10 mcg/kg darba fil-ġimgħa.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati klinikament kull tant żmien u t-kompliġa tat-trattament għandha tiġi deċiża mit-tabib li qed jikkura fuq bażi individwali, u f'pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa dan

għandu jinkludi evalwazzjoni relatata mat-tnehhija tal-milsa. Id-dehra mill-ġdid ta' tromboċitopenija hija probabbli mal-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Ma kienet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà jew l-effikaċja f'pazjenti b'età ta' < 65 u ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.1). Għalkemm ibbażat fuq din id-*data* l-ebda aġġustament fil-kors ta' dożaġġ ma huwa meħtieġ għall-pazjenti aktar anzjani, attenzjoni hija rakkomandata peress li s'issa hemm biss numru żgħir ta' pazjenti anzjani inklużi fil-provi kliniċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Romiplostim 250/500 mcg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni, użat ukoll għall-ġhoti mill-pazjent innifsu f'pazjenti adulti eliġibbli, ma ġewx determinati f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Ġhoti ta' Romiplostim mill-pazjent innifsu mhux permess għall-pazjenti pedjatriċi. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Forom/qawwiet farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar adattati għall-ġhoti lil din il-popolazzjoni.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Romiplostim m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 7) sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx oġġettabbli mir-riskju identifikat ta' trombozi fil-vini portali f'pazjenti bi tromboċitopenija assoċjata ma' insuffiċjenza tal-fwied ittrattati b'agonisti ta' trombopoietin (TPO) (ara sezzjoni 4.4).

Jekk l-użu ta' romiplostim huwa meqjus neċessarju, l-għadd ta' plejtlits għandu jiġi sorveljat mill-qrib biex jitnaqqas ir-riskju ta' komplikazzjonijiet tromboemboliċi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Ma sarux provi kliniċi formali f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Nplate għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-popolazzjonijiet.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda.

Wara r-rikostituzzjoni tat-trab, Nplate soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata taħt il-ġilda. Il-volum tal-injezzjoni jista' jkun żgħir hafna. Għandu jkun hemm kawtela waqt il-preparazzjoni ta' Nplate fil-kalkolu tad-doża u r-rikostituzzjoni bil-volum korrett ta' ilma għall-injezzjoni sterili. Għandha tittiehed attenzjoni speċjali biex jiġi żgurat li l-volum xieraq ta' Nplate jingħabed mill-kunjett għall-ġhoti taħt il-ġilda – għandha tintuża siringa b'marki tal-kejl ta' 0.01 mL.

Pazjenti li jkollhom għadd ta' plejtlits stabbli ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 4 ġimgħat mingħajr aġġustament fid-doża jistgħu, skont il-ġudizzju tat-tabib li qed jikkura, jagħtu Nplate soluzzjoni għall-injezzjoni lilhom infushom. Pazjenti eliġibbli biex jagħtu Nplate soluzzjoni għall-injezzjoni lilhom infushom għandhom ikunu mharrġa f'dawn il-proċeduri.

Wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' ġhoti lilhom infushom, il-pazjent għandhom jerġgħu jiġu ssorveljati waqt ir-rikostituzzjoni u l-ġhoti ta' Nplate. Dawk il-pazjenti li juru li jafu jirrikostitwixxu u jagħtu Nplate lilhom infushom biss huma permessi li jkomplu jagħmlu dan.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u l-ġhoti tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini ġejjin minn *E. coli*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Dehra mill-ġdid ta' tromboċitopenija u fsada wara l-waqfien tat-trattament

Tromboċitopenija x'aktarx li terġa' ssehh mal-waqfien tat-trattament b'romiplostim. Hemm riskju miżjud ta' fsada jekk trattament b'romiplostim jitwaqqaf fil-preżenza ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm jew kontra l-plejtlits. Mal-waqfien tat-trattament b'romiplostim, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin għal tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits u għandhom jiġu mmaniġġjati b'mod mediku biex tiġi evitata fsada. Huwa rakkomandat li, jekk jitwaqqaf it-trattament b'romiplostim, jerga jinbeda trattament ta' ITP skont il-linji gwida kurrenti tat-trattament. Immaniġġjar mediku ieħor jista' jinkludi waqfien ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm u/jew terapija kontra l-plejtlits, qlib tal-antikoagulazzjoni, jew appoġġ bi plejtlits.

Żieda fir-*reticulin* tal-mudullun tal-għadam

Żieda fir-*reticulin* tal-mudullun tal-għadam huwa maħsub li hija riżultat tal-istimulazzjoni tar-riċettur ta' TPO li twassal għal żieda fin-numru ta' megakarjoċiti fil-mudullun tal-għadam li wara jista' jehles ċitokini. Żieda fir-*reticulin* tista' tkun issuggerita minn bidliet morfoloġiċi fiċ-ċelluli periferali tad-demm u tista' tinstab permezz ta' bijopsija tal-mudullun. Għalhekk qabel u waqt trattament b'romiplostim huwa rakkomandat sħarriġ għall-anormalitajiet fil-morfoloġija taċ-ċelluli bl-użu ta' *smear* tad-demm periferali u għadd komplet tad-demm (CBC - *complete blood count*). Ara sezzjoni 4.8 għall-informazzjoni dwar židiet fir-*reticulin* osservati fi provi kliniċi ta' romiplostim.

Jekk fil-pazjenti jkunu osservati telf tal-effikaċja u *smear* tad-demm periferali mhux normali, l-għoti ta' romiplostim għandu jitwaqqaf, għandu jsir eżami fiżiku, u għandha tiġi kkunsidrata bijopsija tal-mudullun tal-għadam bi *staining* xieraq għal *reticulin*. Jekk disponibbli, din għandha titqabbel ma' bijopsija tal-mudullun li saret qabel. Jekk fil-pazjenti l-effikaċja tibqa' u tkun osservata *smear* tad-demm periferali mhux normali, it-tabib għandu jsegwi l-gwida kliniku xieraq, inkluż konsiderazzjoni ta' bijopsija tal-mudullun tal-għadam, u għandhom jerġghu jiġu stmati r-riskju u l-benefiċċju ta' romiplostim u l-għażla ta' trattament alternattiv ta' ITP.

Komplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi

Avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi inklużi trombożi fil-vini tal-fond, emboliżmu pulmonari, u infart mijokardijaku ġew osservati bl-użu ta' romiplostim fil-popolazzjoni li għandhom ITP. Dawn l-avvenimenti sehhew irrispettivament mill-għadd ta' plejtlits (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi osservata fi provi kliniċi kienet ta' 6.0% b'romiplostim u ta' 3.6% bil-placebo. Wiehed għandu joqgħod attent meta romiplostim jingħata lill-pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu inkluż iżda mhux limitat għal fatturi ta' riskju li jintirtu (eż. Fattur V Leiden) jew miksuba (eż. defiċjenza ta' ATIII, sindrome antifosfolipidu), età avanzata, pazjenti b'perijodi twal ta' immobilizzazzjoni, tumuri malinni, kontraċettivi u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, kirurġija/trauma, ħxuna żejda u tipjip. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi u li jiġu ttrattati fil-pront skont il-gwida istituzzjonali u l-prattika medika standard.

F'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied li kienu qed jingħataw romiplostim kienu rrapportati każi ta' avvenimenti tromboemboliċi (TEES - *thromboembolic events*), inklużi trombożi fil-vini portali. Romiplostim għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-popolazzjonijiet. Għandhom jiġu segwiti linji gwida dwar l-aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Żbalji fl-għoti tal-mediċina

Żbalji fl-għoti tal-mediċina li jinkludu doża eċċessiva u doża baxxa kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Nplate, linji gwida tal-kalkulazzjoni tad-doża u tal-aġġustament tad-doża għandhom jiġu segwiti (ara sezzjoni 4.2).

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f'żieda eċċessiva fl-għadd tal-plejtlits assoċjata ma' komplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi. Jekk l-għadd tal-plejtlits jiżdied b'mod eċċessiv, waqqaf Nplate u ssorvelja l-għadd tal-plejtlits. Erga' ibda t-trattament b'Nplate skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u tal-għoti. Doża baxxa tista' twassal għal għadd ta' plejtlits inqas minn dak mistenni u għall-possibbiltà ta' fsada. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġu ssorveljat f'pazjenti li qed jirċievu Nplate (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.9).

Progressjoni ta' Sindromi Mijelodisplastiki (MDS - *Myelodysplastic Syndromes*) eżistenti

Proporzjon ta' benefiċċju/riskju pożittiv għal romiplostim huwa stabbilit biss għat-trattament ta' tromboċitopenija assoċjata ma' ITP (ara sezzjoni 4.1) u romiplostim m'għandux jintuża f'kondizzjonijiet kliniċi oħra assoċjati ma' tromboċitopenija.

Id-dijanjsi ta' ITP f'pazjenti adulti u anzjani għandha tkun ikkonfermata bl-esklużjoni ta' entitajiet kliniċi oħra li jkollhom tromboċitopenija, b'mod partikolari għandha tiġi eskluża d-dijanjsi ta' MDS. Normalment għandhom isiru aspirazzjoni u bijopsija tal-mudullun matul il-kors tal-marda u tat-trattament għal dawk b'sintomi sistemiċi jew sinjali mhux normali bħal żieda fiċ-ċelluli blast periferali.

Fi studji kliniċi ta' trattament b'romiplostim f'pazjenti b'MDS, kienu osservati każijiet ta' żidiet temporanji fl-għadd ta' ċelluli blast u kienu rrapportati każijiet ta' progressjoni tal-marda MDS għal lewkimja majelojda akuta (AML - *acute myeloid leukemia*). Fi prova randomised, ikkontrollata bil-placebo, f'individwi b'MDS, trattament b'romiplostim kien imwaqqaf minn qabel minhabba numru eċċessiv ta' progressjoni tal-marda għal AML u żieda fi blasts li jiċċirkulaw ta' aktar minn 10% f'pazjenti li kienu qed jirċievu romiplostim. Minn dawk il-każijiet ta' MDS li pprogressaw għal AML, li kienu osservati, pazjenti bi klassifikazzjoni RAEB-1 ta' MDS fil-linja bażi kellhom aktar ċans li jkollhom progressjoni tal-marda għal AML meta mqabbla ma' MDS b'riskju anqas.

Romiplostim m'għandux jintuża għat-trattament ta' tromboċitopenija kkawżata minn MDS jew kwalunkwe kawża oħra ta' tromboċitopenija għajr ITP barra minn provi kliniċi.

Telf ta' rispons għal romiplostim

Telf ta' rispons jew falliment li jinżamm rispons tal-plejtlits bi trattament ta' romiplostim fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandat għandu jwassal għal tfittxija għall-fatturi li qed jikkawżaw dan, inklużi immunogeniċità (ara sezzjoni 4.8) u żieda fir-retikulin tal-mudullun tal-għadam (ara fuq).

Effetti ta' romiplostim fuq ċelluli homor u bojod tad-demm

Fi studji mhux kliniċi dwar it-tossiċità (fuq firien u xadini) kif ukoll f'pazjenti b'ITP, kienu osservati bidliet fil-parametri taċ-ċelluli homor (tnaqqis) u bojod (żieda) tad-demm. Jista' jkun hemm anemija u lewkoċitożi fl-istess żmien (f'perjodu ta' 4 ġimgħat) irrispettivament minn jekk il-pazjenti tneħħitilhom il-milsa jew le, iżda dawn sehhew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li tneħħitilhom il-milsa qabel. Għandha tiġi kkunsidrata sorveljanza ta' dawn il-parametri f'pazjenti ttrattati b'romiplostim.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. L-interazzjonijiet potenzjali ta' romiplostim ma' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt minhabba rbit mal-proteini fil-plażma għadhom mhux magħrufa.

Prodotti mediċinali użati fit-trattament ta' ITP f'taħlita ma' romiplostim fil-provi kliniċi jinkludu kortikosteroidi, danazol, u/jew azathioprine, immunoglobulin mogħti fil-vini (IVIG - *intravenous immunoglobulin*), u immunoglobulin anti-D. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat meta romiplostim jiġi jithallat ma' prodotti mediċinali ohra użati għat-trattament ta' ITP sabiex jiġi evitat għadd ta' plejtlits barra mill-firxa rakkomandata (ara sezzjoni 4.2).

L-użu ta' kortikosteroidi, danazol, u azathioprine jista' jiġi mnaqqas jew imwaqqaf meta dawn jingħataw flimkien ma' romiplostim (ara sezzjoni 5.1). L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat meta jitnaqqsu jew jitwaqqfu trattamenti ohra għall-ITP sabiex jiġi evitat għadd tal-plejtlits taħt il-firxa rakkomandata (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx jew hemm ammont limitat ta' data dwar l-użu ta' romiplostim f'nisa tqal.

Studji fuq l-annimali wrew li romiplostim qasam il-plaċenta u żied l-għadd ta' plejtlits tal-fetu. Fi studji fuq l-annimali seħħew telf wara l-implantazzjoni u żieda ħafifa fil-mortalità tal-frieħ fil-perijodu immedjatament qabel u wara t-twelid. (ara sezzjoni 5.3).

Romiplostim mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk romiplostim/metaboliti jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx/ma tintużax terapija b'romiplostim b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx data disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nplate għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fi provi kliniċi, xi pazjenti kellhom esperjenza ta' episodji temporanji ta' sturdament ta' natura ħafifa sa moderata.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ibbażat fuq analiżi tal-pazjenti adulti b'ITP kollha li ngħataw romiplostim f'4 provi kliniċi kkontrollati u 5 mhux ikkontrollati, l-inċidenza globali tar-reazzjonijiet avversi kollha għall-individwi ttrattati b'romiplostim kienet 91.5% (248/271). It-tul medju ta' esponiment għal romiplostim f'din il-popolazzjoni fl-istudju kien 50 ġimgħa.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'Nplate jinkludu: terġa tfigg it-tromboċitopenija u fsada wara l-waqfien tat-trattament, żieda fir-retikulin tal-mudullun, kumplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi, żbalji fl-għoti tal-mediċina u l-proggressjoni ta' MDS

eżistenti għal AML. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni osservati jinkludu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu każijiet ta' raxx, urtikarja u anġjoedima) u uġiġh ta' ras.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont l-inċidenza tagħhom, bl-aktar komuni jitniżżlu l-ewwel.

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Rinite***	Gastroenterite Faringite*** Konguntivite*** Infezzjoni fil-widnejn*** Sinużite****/***** Bronkite****	Influwenza Infezzjoni lokalizzata Nażofaringite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Majeloma multipla Majelofibrozi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Disturb fil-mudullun* Tromboċitopenija* Anemija	Anemija aplastika Insuffiċjenza tal-mudullun Lewkoċitosi Splenomegalija Tromboċitemija Żieda fl-għadd tal-plejtlits Għadd tal-plejtlits mhux normali
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva**	Anġjoedima	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Intolleranza għall-alkohol Anoreksija Tnaqqis fl-aptit Deidratazzjoni Gotta
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	Depressjoni Holm mhux normali
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Sturdament Emigranja Parasteżija	Spazmu muskolari li jmur u jiġi Disġewżja Ipoestesija Ipoġewżja Newropatija periferali Trombozi fis-sinus transversali
Disturbi fl-għajnejn			Emorragija fil-konguntiva Diffikultà biex tiffoka Telf tal-vista Disturb fl-għajnejn Hakk fl-għajnejn Żieda fid-dmugħ Papilledima Disturbi fil-vista

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	Infart mijokardijaku Żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb
Disturbi vaskulari		Fwawar Trombożi fil-vini tal-fond	Pressjoni baxxa Embolizmu periferali Iskemija periferali Flebite Tromboflebite superfiċjali Trombożi Eritromelalġja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugħigh fil-ħalq u fil-faringi***	Embolizmu pulmonari*	Sogħla Tnixxija mill-imnieher Griżmejn xotti Qtugħ ta' nifs Kongestjoni fl-imnieher Ugħigh man-nifs
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome***	Tqalligh Dijarea Ugħigh ta' żaqq Stitikezza Dispepsja	Rimettar Emorragija mir-rektum Riħa fil-ħalq Disfaġja Marda ta' rifluss gastro-esofagali Ematokeżja Emorragija mill-ħalq Skumdità fl-istonku Stomatite Bidla fil-kulur tas-sniien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Trombożi fil-vina portali Żieda fit-transaminase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ħakk Ekkimożi Raxx	Alopeċja Reazzjoni ta' fotosensittività Akne Dermatite tal-kuntatt Ġilda xotta Ekżema Eritema Raxx bil-qxur Tkabbir tax-xagħar mhux normali Prurigo Purpura Raxx bil-ponot Raxx bil-ħakk Għoqda fil-ġilda Riħa tal-ġilda mhux normali Urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fil-ġogi Ugħigh fil-muskoli Spažmi fil-muskoli Ugħigh fl-estremittajiet Ugħigh fid-dahar Ugħigh fl-għadam	Ebusija fil-muskoli Debbulizza fil-muskoli Ugħigh fl-ispalla Kontrazzjonijiet fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Proteina preżenti fl-awrina

Klassi tas-Sistemi u tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Emorraġija mill-vaġina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Gheja Edima periferali Marda li tixbah lill-influwenza Ugħigh Astinja Deni Tertir ta' bard Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Nefha periferali***	Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni Ugħigh fis-sider Irritabilità Thossok ma tiflahx Edima fil-wiċċ Thoss is-shana Thossok nervuż
Investigazzjonijiet			Żieda fil-pressjoni Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm Żieda fit-temperatura tal-ġisem Tnaqqis fil-piż Żieda fil-piż
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Tbengil	

* ara sezzjoni 4.4

** Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inklużi każijiet ta' raxx, urtikarja, u anġjoedima

*** Reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati fi studji pedjatriċi

**** Ġew osservati reazzjonijiet avversi addizzjonali f'pazjenti adulti b'ITP li kienet ilha mhux aktar minn 12-il xahar

Popolazzjoni adulta b'ITP li kienet ilha mhux aktar minn 12-il xahar

Il-profil tas-sigurtà ta' romiplostim kien simili f'pazjenti adulti, irrispettivament minn kemm kienet ilha l-ITP. Speċifikament fl-analiżi integrata ta' ITP li kienet ilha ≤ 12 -il xahar ($n = 311$), ġew inklużi 277 pazjent adult b'ITP li kienet ilha ≤ 12 -il xahar u li rċevew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim minn fost daww il-pazjenti li ġew minn 9 studji dwar l-ITP (ara wkoll sezzjoni 5.1). F'din l-analiżi integrata, ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin (inċidenza ta' mill-inqas 5% u mill-inqas 5% aktar frekwenti b'Nplate meta mqabbel mal-placebo jew mal-istandard ta' kura) seħħew f'pazjenti ttrattati b'romiplostim b'ITP li kienet ilha mhux aktar minn 12-il xahar, iżda ma kinux osservati f'daww il-pazjenti adulti b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar: bronkite, sinużite (irrapportati b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)).

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji pedjatriċi, 282 individwu pedjatriku b'ITP ġew ittrattati b'romiplostim f'2 provi kliniċi kkontrollati u 3 provi mhux ikkontrollati. It-tul medjan ta' esponiment kien ta' 65.4 ġimgħat. Il-profil tas-sigurtà globali kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Ir-reazzjonijiet avversi pedjatriċi huma derivati minn kull sett randomised ta' sigurtà ta' pazjenti pedjatriċi b'ITP (2 provi kliniċi kkontrollati) u sett ta' sigurtà ta' pazjenti pedjatriċi b'ITP (2 provi kliniċi kkontrollati u 3 mhux ikkontrollati) fejn l-inċidenza fl-individwu kienet mill-inqas 5% oġhla fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbla mal-placebo u b'inċidenza fost l-individwi ta' mill-inqas 5% f'individwi ttrattati b'romiplostim.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti pedjatriċi b'ITP ta' età minn sena 'l fuq kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, rinite, sogħla, ugħigh fil-halq u fil-faringi, ugħigh fil-parti ta'

fuq tal-addome, dijarea, raxx, deni, tbengil (irrapportati b'mod komuni hafna ($\geq 1/10$)), u faringite, konguntivite, infezzjoni fil-widna, gastroenterite, sinuzite, purpura, urtikarja u nefha periferali (irrapportati b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)).

Ugħigh fil-halq u fil-faringi, ugħigh fil-part ta' fuq tal-addome, rinite, faringite, konguntivite, infezzjoni fil-widna, sinuzite u nefha periferali kienu reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati fi studji pedjatriċi meta mqabbel ma' dawk osservati fi studji fl-adulti.

Xi wħud mir-reazzjonijiet avversi osservati fl-adulti kienu irrapportati b'mod aktar frekwenti f'individwi pedjatriċi bħal sogħla, dijarea, raxx, deni u tbengil irrapportati b'mod komuni hafna ($\geq 1/10$) f'individwi pedjatriċi u purpura u urtikarja li kienu rrapportati b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) f'individwi pedjatriċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Barra dawn, ir-reazzjonijiet imnizzla taħt kienu meqjusa bħala relatati ma' trattament b'romiplostim.

Avvenimenti ta' fsada

Tul il-programm kliniku kollu ta' ITP fl-adulti kienet osservata relazzjoni inversa bejn l-avvenimenti ta' fsada u l-għadd tal-plejtlits. L-avvenimenti ta' fsada ta' sinifikanza klinika ($\geq$ grad 3) kollha seħħew meta l-għadd tal-plejtlits kien ta' $< 30 \times 10^9/L$. L-avvenimenti ta' fsada kollha ta' $\geq$ grad 2 seħħew b'għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/L$. Ma kienet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza globali ta' avvenimenti ta' fsada bejn pazjenti ttrattati b'Nplate u dawk bil-placebo.

Fiż-żewġ studji kkontrollati bil-placebo fl-adulti, 9 pazjenti rrapurtaw avveniment ta' fsada li kien ikkunsidrat serju (5 [6.0%] b'romiplostim, 4 [9.8%] bi placebo; Proporzjon ta' Probabbiltà [romiplostim/placebo] = 0.59; CI ta' 95% = (0.15, 2.31)). Avvenimenti ta' fsada li kienu ta' grad 2 jew aktar kienu rrapportati minn 15% tal-pazjenti ttrattati b'romiplostim u minn 34% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo (Proporzjon ta' Probabbiltà; [romiplostim/placebo] = 0.35; CI ta' 95% = (0.14, 0.85)).

Fl-istudju pedjatriku ta' Fażi 3, l-għadd medju (SD) ta' episodji ta' fsada komposti (ara sezzjoni 5.1) kien 1.9 (4.2) għall-grupp ta' romiplostim u 4.0 (6.9) għall-grupp tal-placebo.

Tromboċitosi

Ibbażat fuq analiżi tal-pazjenti adulti b'ITP kollha li ngħataw romiplostim f'4 provi kliniċi kkontrollati u 5 mhux ikkontrollati, kienu rrapportati 3 każi ta' tromboċitosi, $n = 271$. Fl-ebda mit-3 individwi ma kien hemm effetti kliniċi rrapportati assoċjati mal-għadd ta' plejtlits elevat.

Tromboċitosi f'individwi pedjatriċi seħħet b'mod mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), b'inċidenza fl-individwi ta' 1 (0.4%). L-inċidenza fl-individwi kienet ta' 1 (0.4%) għal tromboċitosi ta' grad ≥ 3 jew serja.

Tromboċitopenija wara waqfien tat-trattament

Ibbażat fuq analiżi tal-pazjenti adulti b'ITP kollha li rċevew romiplostim f'4 provi kliniċi kkontrollati u 5 mhux ikkontrollati, ġew irrapportati 4 avvenimenti ta' tromboċitopenija wara waqfien tat-trattament, $n = 271$ (ara sezzjoni 4.4).

Progressjoni ta' Sindromi Mijelodisplastiki (MDS - Myelodysplastic Syndrome) eżistenti

Fi prova randomised ikkontrollata bil-placebo, f'individwi b'MDS, trattament b'romiplostim kien imwaqqaf minn qabel minhabba żieda fin-numru ta' każijiet tal-marda MDS li pprogressaw għal AML u żidiet temporanji fl-għadd ta' ċelluli blast f'pazjenti ttrattati b'romiplostim meta mqabbla mal-placebo. Mill-każijiet ta' MDS li pprogressaw għal AML, li kienu osservati, pazjenti bi

klassifikazzjoni RAEB-1 ta' MDS fil-linja bazi kellhom aktar ċans li jkollhom progressjoni tal-marda għal AML (ara sezzjoni 4.4). Is-sopravivenza ġenerali kienet simili għall-paċebo.

Żieda fir-reticulin tal-mudullun

Fi provi kliniċi, trattament b'romiplostim twaqqaf f'4 mill-271 pazjent minhabba depożizzjoni ta' *reticulin* fil-mudullun tal-ghadam. F'6 pazjenti oħra *reticulin* kien osservat wara bijopsija tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4).

Fi prova klinika pedjatrika (ara sezzjoni 5.1), mill-individwi b'bijopsija tal-mudullun li setgħet tiġi evalwata fl-istudju, 5 minn 27 individwu (18.5%) żviluppaw żieda ta' *reticulin* fl-ewwel sena wara esponiment għal romiplostim (grupp 1) u 17 minn 36 individwu (47.2%) żviluppaw żieda ta' *reticulin* fit-tieni sena wara esponiment għal romiplostim (grupp 2). Madankollu, l-ebda individwu ma wera xi anormalitajiet tal-mudullun li kienu inkonsistenti ma' dijanjosi sottostanti ta' ITP fil-linja bazi jew waqt it-trattament.

Immunogeniċità

Kif jista' jiġri bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità. Fi provi kliniċi pazjenti adulti b'ITP kienu eżaminati għall-antikorpi għal romiplostim u TPO. Filwaqt li 5.7% (60/1 046) u 3.2% (33/1 046) tal-individwi kienu pożittivi għall-iżvilupp ta' antikorpi li jehlu għal romiplostim u TPO rispettivament, 4 individwi biss kienu pożittivi għall-antikorpi newtralizzanti għal romiplostim iżda dawn l-antikorpi ma rreaġixxew ma' TPO endoġenu. Mill-4 individwi, 2 individwi kellhom test negattiv għall-antikorpi newtralizzanti għal romiplostim fl-aħħar punt taż-żmien tal-individwu (pożittiv temporanju) u 2 individwi baqgħu pożittivi fl-aħħar punt taż-żmien tal-individwu (antikorpi persistenti). L-inċidenza ta' antikorpi eżistenti minn qabel għal romiplostim u TPO kienet ta' 3.3% (35/1 046) u 3.0% (31/1 046), rispettivament.

Fl-istudji pedjatriċi, l-inċidenza ta' antikorpi li jehlu għal romiplostim fi kwalunkwe hin kienet ta' 9.6% (27/282). Mis-27 individwu, żewġ individwi kellhom antikorpi li jehlu mhux newtralizzanti għal romiplostim eżistenti minn qabel fil-linja bazi. Barra dan, 2.8% (8/282) żviluppaw antikorpi newtralizzanti għal romiplostim. Total ta' 3.9% (11/282) tal-individwi kellhom antikorpi li jehlu għal TPO fi kwalunkwe hin waqt it-trattament b'romiplostim. Minn dawn il-11-il individwu, żewġ individwi kellhom antikorpi li jehlu mhux newtralizzanti għal TPO eżistenti minn qabel. Individwu wiehed (0.35%) kellu riżultat pożittiv dgħajef wara l-linja bazi għal antikorpi newtralizzanti kontra TPO waqt l-istudju (konsistentement negattiv għal antikorpi kontra romiplostim) b'riżultat negattiv fil-linja bazi. L-individwu wera rispons għall-antikorpi temporanju għall-antikorpi newtralizzanti kontra TPO, b'riżultat negattiv fl-aħħar punt taż-żmien tal-individwu ttestjat fil-perjodu tal-istudju.

Fl-istudju ta' registru wara t-tqegħid fis-suq, ġew inklużi 19-il pazjent pedjatriku ikkonfermat. L-inċidenza ta' antikorpi li jehlu wara t-trattament kienet ta' 16% (3/19) għal romiplostim, li minnhom 5.3% (1/19) kienu pożittivi għal antikorpi newtralizzanti għal romiplostim. Ma kienu osservati l-ebda antikorpi għal TPO. Total ta' 184 pazjent adult ikkonfermat ġew inklużi f'dan l-istudju; għal dawn il-pazjenti, l-inċidenza ta' antikorpi li jehlu wara t-trattament kienet ta' 3.8% (7/184) għal romiplostim, li minnhom 0.5% (1/184) kienu pożittivi għal antikorpi newtralizzanti għal romiplostim. Total ta' 2.2% (4/184) tal-pazjenti adulti żviluppaw antikorpi li jehlu, mhux newtralizzanti kontra TPO.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma dehru l-ebda effetti avversi f'firien li ngħataw doża waħda ta' 1 000 mcg/kg jew f'xadini wara għoti ripetut ta' romiplostim b'doži ta' 500 mcg/kg (100 darba jew 50 darba d-doża massima klinika ta' 10 mcg/kg, rispettivament).

F'każ ta' doża eċċessiva, l-għadd ta' plejtlits jista' jiżdied b'mod eċċessiv u jwassal għall-komplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi. Jekk l-għadd ta' plejtlits jiżdied b'mod eċċessiv, waqqaf Nplate u ssorvelja l-għadd tal-plejtlits. Erġa' ibda t-trattament b'Nplate skont ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi kontra l-emorraġija, emostatiċi sistemici oħrajn, Kodiċi ATC: B02BX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Romiplostim huwa proteina Fc-peptide tal-irbit (*peptibody*) li jagħti sinjal u jattiva rotot ta' traskrizzjoni ġewwa ċ-ċelluli permezz tar-riċettur ta' TPO (magħruf ukoll bħala cMpl) biex iżidu l-produzzjoni tal-plejtlits. Il-molekula peptibody hija magħmula minn unità ta' immunoglobulin IgG1 Fc uman, b'kull sotto-unità ta' katina waħda mwahhla b'mod kovalenti ma' C-terminus tal-katina ta' peptide li fiha 2 unitajiet li jehlu mar-riċettur ta' TPO.

Romiplostim m'għandux omoloġija ta' sekwenza ta' aċidi amminiċi għal TPO endoġenu. Fi provi pre-kliniċi u kliniċi l-ebda antikorp kontra romiplostim ma rreagixxa ma' TPO endoġenu.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim kienu evalwati għal perjodu sa 3 snin ta' trattament kontinwu. Fi provi kliniċi, trattament b'romiplostim wassal għal żidiet dipendenti mid-doża fl-għadd tal-plejtlits. Il-hin sabieħ jintlaħaq l-effett massimu fuq l-għadd tal-plejtlits huwa ta' madwar 10 sa 14-il ġurnata, u huwa indipendenti mid-doża. Wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 1 mcg/kg sa 10 mcg/kg ta' romiplostim f'pazjenti b'ITP, l-oġġla għadd tal-plejtlits kien 1.3 sa 14.9 darbiet akbar mill-għadd tal-plejtlits fil-linja bazi fuq perijodu ta' ġimagħtejn sa 3 ġimgħat u r-rispons kien iwarja fost il-pazjenti. L-għadd tal-plejtlits ta' pazjenti b'ITP li rċewew 6 doži darba fil-ġimgħa ta' 1 mcg/kg jew 3 mcg/kg ta' romiplostim kien fil-firxa ta' 50 sa 450 x 10⁹/L għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Mill-271 pazjent li rċewew romiplostim fil-provi kliniċi dwar ITP, 55 (20%) kellhom 65 sena jew aktar, u 27 (10%) kellhom 75 sena jew aktar. Ma kienet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn pazjenti akbar u iżgħar fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo.

Riżultati minn studji piviali kkontrollati bil-plaċebo

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim kienu evalwati f'żewġ studji double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo f'adulti b'ITP li kienu temmew għall-inqas trattamenti wieħed qabel ma dahlu fl-istudju u huma rappreżentattivi tal-firxa kollha ta' pazjenti bħal dawn b'ITP.

Studju S1 (20030212) evalwa pazjenti li ma tneħħitilhomx il-milsa u li kellhom rispons mhux adegwat jew kienu intolleranti għal terapiji ta' qabel. Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kienu ilhom dijanjostikati b'ITP għal medjan ta' 2.1 snin (firxa 0.1 sa 31.6). Qabel dahlu fl-istudju l-pazjenti kienu rċewew medjan ta' 3 (firxa, 1 sa 7) trattamenti għall-ITP. Trattamenti minn qabel kienu jinkludu kortikosteroidi (90% tal-pazjenti kollha), immunoglobulini (76%), rituximab (29%), terapiji ċitotossiċi (21%), danazol (11%), u azathioprine (5%). Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kellhom għadd ta' plejtlits medjan ta' 19 x 10⁹/L.

Studju S2 (20030105) evalwa pazjenti li kellhom tnehhija tal-milsa u komplew ikollhom tromboċitopenija. Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kienu ilhom dijanjostikati b'ITP għal medjan ta' 8 snin (firxa 0.6 sa 44.8). Qabel dahlu fl-istudju, barra minn tnehhija tal-milsa, il-pazjenti kienu rċevew medjan ta' 6 (firxa, 3 sa 10) trattamenti għall-ITP. Trattamenti minn qabel kienu jinkludu kortikosteroidi (98% tal-pazjenti kollha), immunoglobulini (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapiji ċitotossici (68%), u azathioprine (24%). Meta dahlu fl-istudju l-pazjenti kellhom għadd ta' plejtlits medjan ta' $14 \times 10^9/L$.

Iż-żewġ studji kienu ddisinjati b'mod simili. Il-pazjenti (≥ 18 sena) kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jinghataw doża tal-bidu ta' romiplostim ta' 1 mcg/kg jew placebo. Il-pazjenti rċevew injezzjonijiet waħdanin taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa għal 24 ġimgħa. Id-doži kienu aġġustati biex jistabilizzaw l-għadd tal-plejtlits (50 sa $200 \times 10^9/L$). Fiż-żewġ studji, l-effikaċja kienet determinata minn żieda fil-proporzjon ta' pazjenti li laħqu rispons tal-plejtlits li jdum. Il-medjan tad-doża medja ta' kull ġimgħa għall-pazjenti li tnehhitilhom il-milsa kienet 3 mcg/kg u għall-pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa kienet 2 mcg/kg.

Fiż-żewġ studji, proporzjon sinifikattivament ogħla ta' pazjenti li rċevew romiplostim laħqu rispons tal-plejtlits li jdum, meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew placebo. Wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' studju romiplostim żamm għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ f'bejn 50% sa 70% tal-pazjenti waqt il-perjodu ta' trattament ta' 6 xhur fl-istudji kkontrollati bil-placebo. Fil-grupp tal-placebo, 0% sa 7% tal-pazjenti kienu kapaċi jilħqu rispons tal-għadd tal-plejtlits waqt is-6 xhur ta' trattament. Sommarju tal-punti finali mportanti tal-effikaċja huwa ppreżentat hawn taħt.

Sommarju tar-riżultati importanti tal-effikaċja mill-istudji kkontrollati bil-placebo

	Studju 1 pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa		Studju 2 pazjenti li tnehhitilhom il-milsa		Studji 1 & 2 ikkombinati	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-plejtlits li jdum^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(CI ta' 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valur p	< 0.0001		0.0013		< 0.0001	
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons globali tal-plejtlits^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(CI ta' 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valur p	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	
Medja ta' numru ta' ġimgħat b'rispons tal-plejtlits^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3.5	7.5	7.9	0.5	7.8	2.5
valur p	< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	

	Studju 1 pazjenti li ma tnehhitilhomx il-milsa		Studju 2 pazjenti li tnehhitilhom il-milsa		Studji 1 & 2 ikkombinati	
	romiplostim (n = 41)	Plaċebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Plaċebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Plaċebo (n = 42)
Numru (%) ta' pazjenti li kellhom bżonn terapiji ta' salvataġġ^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(CI ta' 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valur p	0.001		0.0175		< 0.0001	
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-plejtlits li jdum b'doża stabbli^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(CI ta' 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valur p	0.0001		0.0046		< 0.0001	

^a Rispons tal-plejtlits li jdum kien definit bħala għadd tal-plejtlits ta' kull ġimgħa ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal 6 darbiet jew aktar għall-ġimgħat 18-25 tal-istudju fin-nuqqas ta' terapiji ta' salvataġġ f'xi hin waqt il-perijodu ta' trattament.

^b Rispons globali tal-plejtlits huwa definit bħala li jintlaħaq rispons tal-plejtlits li jdum jew temporanju. Rispons temporanju tal-plejtlits kien definit bħala għadd tal-plejtlits ta' kull ġimgħa ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal 4 darbiet jew aktar waqt ġimgħat 2-25 tal-istudju iżda mingħajr rispons tal-plejtlits li jdum. Il-pazjent jista' ma jkollux rispons kull ġimgħa fi 8 ġimgħat wara li jirċievi xi prodotti mediċinali ta' salvataġġ.

^c Numru ta' ġimgħat b'rispons tal-plejtlits huwa definit bħala n-numru ta' ġimgħat b'għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ waqt ġimgħat 2-25 tal-istudju. Il-pazjent jista' ma jkollux rispons kull ġimgħa fi 8 ġimgħat wara li jirċievi xi prodotti mediċinali ta' salvataġġ.

^d Terapiji ta' salvataġġ huma definiti bħala kull terapija mogħtija biex tgholli l-għadd tal-plejtlits. Pazjenti li kellhom bżonn prodotti mediċinali ta' salvataġġ ma kienux ikkunsidrati għar-rispons tal-plejtlits li jibqa'. Terapiji ta' salvataġġ permessi fl-istudju kienu IVIG, trasfużjonijiet tal-plejtlits, immunoglobulin anti-D, u kortikosteroidi.

^e Doża stabbli hija definita bħala doża miżmuma $f \pm 1$ mcg/kg waqt l-aħħar 8 ġimgħat ta' trattament.

Riżultati ta' studji f'pazjenti adulti b'ITP dijanjostikata ġdida u persistenti

Studju S3 (20080435) kien studju open-label bi grupp wieħed f'pazjenti adulti li kellhom rispons insuffiċjenti (għadd tal-plejtlits $\leq 30 \times 10^9/L$) għat-terapija ewlenija. L-istudju rreġistra fih 75 pazjent, li l-età medja tagħhom kienet ta' 39 sena (firxa 19 sa 85) u li 59% minnhom kienu nisa.

Iż-żmien medjan mid-dijanjosi ta' ITP għar-registrazzjoni fl-istudju kien ta' 2.2 xhur (firxa 0.1 sa 6.6). Sittin fil-mija tal-pazjenti (n = 45) kellhom ITP li kienet ilha < 3 xhur u 40% (n = 30) kellhom ITP li kienet ilha ≥ 3 xhur. L-għadd medjan tal-plejtlits waqt l-iskrinjar kien ta' $20 \times 10^9/L$. It-trattamenti preċedenti għal ITP kienu jinkludu kortikosteroidi, immunoglobulini u immunoglobulini anti-D. Pazjenti li kienu diġà qed jirċievu terapiji mediċi għal ITP bi skeda ta' dożaġġ kostanti thallew jibqgħu jirċievu dawn it-trattamenti mediċi matul l-istudji. Terapiji ta' salvataġġ (jigifieri kortikosteroidi, IVIG, trasfużjonijiet tal-plejtlits, immunoglobulin anti-D, dapsone, danazol, u azathioprine) kienu permessi.

Il-pazjenti rċeew injezzjonijiet ta' romiplostim SC darba fil-ġimgħa fuq perjodu ta' trattament ta' 12-il xahar, b'agġustamenti fid-doża individwali biex jinżamm l-għadd tal-plejtlits ($50 \times 10^9/L$ sa

200 x 10⁹/L). Matul l-istudju, id-doża medjana ta' kull ġimgħa ta' romiplostim kienet ta' 3 mcg/kg (25-75 perċentwal: 2-4 mcg/kg).

Mill-75 pazjent irreġistrati fi studju 20080435, 70 (93%) kellhom rispons tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul il-perjodu tat-trattament ta' 12-il xahar. In-numru medju ta' xhur b'rispons tal-plejtlits matul il-perjodu tat-trattament ta' 12-il xahar kien ta' 9.2 (CI ta' 95%: 8.3, 10.1) xhur; il-medjan kien 11-il xahar (CI ta' 95%: 10, 11). L-istima Kaplan Meier taż-żmien medjan għall-ewwel rispons tal-plejtlits kienet ta' 2.1 ġimgħat (CI ta' 95%: 1.1, 3.0). Erbgħa u għoxrin (32%) pazjent kellhom remissjoni sostnuta mingħajr trattament kif definita miż-żamma ta' kull għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 6 xhur fin-nuqqas ta' romiplostim u kwalunkwe mediċina għal ITP (fl-istess hin jew ta' salvataġġ); iż-żmien medjan għall-bidu taż-żamma ta' kull għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 6 xhur kien ta' 27 ġimgħa (firxa 6 sa 57).

F'analizi integrata tal-effikaċja, ġew inklużi 277 pazjent adult b'ITP li kienet ilha ≤ 12 -il xahar u li rċewew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim minn fost dawk il-pazjenti f'9 studji dwar I-ITP (inkluż studju S3). Mill-277 pazjent ittrattati b'romiplostim, 140 pazjent kellhom ITP dijanjostikata ġdida (ITP li kienet ilha < 3 xhur) u 137 pazjent kellhom ITP persistenti (ITP li kienet ilha ≥ 3 sa ≤ 12 -il xahar). Il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons tal-plejtlits li jdum fit-tul, definit bħala għadd ta' plejtlits ta' kull ġimgħa ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ għal 6 ġimgħat jew aktar matul ġimgħat 18 sa 25 tat-trattament, kien ta' 50% (CI ta' 95%: 41.4% sa 58.6%) għall-140 pazjenti b'ITP dijanjostikata ġdida u 55% (CI ta' 95%: 46.7% sa 64.0%) għall-137 pazjent b'ITP persistenti. Iż-żmien perċentwali medjan (Q1, Q3) b'rispons tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ kien 100.0% (70.3%, 100.0%) għal pazjenti b'ITP dijanjostikata ġdida u 93.5% (72.2%, 100.0%) għal pazjenti b'ITP persistenti, rispettivament. Barra minn hekk, il-perċentwal ta' pazjenti li kienu jehtieġu mediċini ta' salvataġġ kien ta' 47.4% għall-pazjenti b'ITP dijanjostikata ġdida u 44.9% għall-pazjenti b'ITP persistenti.

Riżultati tal-istudji mqabbla mal-istandard ta' kura (SOC - standard of care) f'pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa

Studju S4 (20060131) kien prova open-label u randomised ta' 52 ġimgħa f'individwi li rċewew romiplostim jew trattament mediku ta' standard ta' kura (SOC - *standard of care*). Meta daħlu fl-istudju l-pazjenti kienu ilhom dijanjostikati b'ITP għal medjan ta' sentejn (firxa 0.01 sa 44.2). Dan l-istudju evalwa pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa b'ITP u għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/L$. Romiplostim ingħata lil 157 individwu permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*) darba fil-ġimgħa b'doża tal-bidu ta' 3 mcg/kg, u din kienet aġġustata matul l-istudju fuq firxa ta' 1-10 mcg/kg sabiex l-għadd ta' plejtlits jinżamm bejn 50 u 200 x 10⁹/L, 77 individwu rċewew trattament SOC skont il-prattika istituzzjonali jew il-linji gwida terapewtiċi standard.

Ir-rata ta' inċidenza globali ta' individwi li tneħhitilhom il-milsa kienet 8.9% (14 minn 157 individwu) fil-grupp b'romiplostim meta mqabbla ma' 36.4% (28 minn 77 individwu) fil-grupp b'SOC, bi proporzjon ta' probabbiltà (romiplostim vs SOC) ta' 0.17 (CI ta' 95%: 0.08, 0.35).

L-inċidenza globali ta' individwi li fihom ma rnexxiex it-trattament kienet ta' 11.5% (18 minn 157 individwu) fil-grupp b'romiplostim imqabbla ma' 29.9% (23 minn 77 individwu) fil-grupp b'SOC, bi proporzjon ta' probabbiltà (romiplostim vs SOC) ta' 0.31 (CI ta' 95%: 0.15, 0.61).

Mill-157 individwu randomised għall-grupp b'romiplostim, tlieta ma ngħatawx romiplostim. Fost il-154 individwu li ngħataw romiplostim, l-esponiment medjan totali għal romiplostim kien ta' 52.0 ġimgħa fuq firxa minn 2 sa 53 ġimgħa. Id-doża ta' darba fil-ġimgħa użata b'mod l-aktar frekwenti kienet bejn 3-5 mcg/kg (25-75 perċentwal rispettivament; medjan ta' 3 mcg/kg).

Mis-77 individwu randomised għall-grupp b'SOC, żewġ individwi ma ngħatawx kwalunkwe SOC. Fost il-75 individwu li ngħataw mill-inqas doża waħda ta' SOC, l-esponiment medjan totali għal SOC kien ta' 51 ġimgħa fuq firxa minn 0.4 sa 52 ġimgħa.

Tnaqqis fit-terapiji mediċi ta' ITP permessi flimkien

Fiz-żewġ studji double-blind u kkontrollati bil-placebo, il-pazjenti li diġà kienu qed jirċievu terapiji mediċinali għal ITP fi programm kostanti ta' dożaġġ thallew jibqgħu jirċievu dawn it-trattamenti mediċinali matul l-istudju (kortikosteroidi, danazol u/jew azathioprine). Fil-bidu tal-istudju, wieħed u għoxrin pazjent li ma tneħhitilhomx il-milsa u 18 li tneħhitilhom il-milsa rċevew trattamenti mediċinali ta' ITP waqt l-istudju (primarjament kortikosteroidi). Il-pazjenti kollha (100%) li tneħhitilhom il-milsa li kienu qed jirċievu romiplostim kienu kapaċi jnaqqsu d-doża b'aktar minn 25% jew iwaqqfu it-terapiji mediċinali ta' ITP fl-istess waqt sat-tmiem tal-perjodu ta' trattament meta mqabbel ma' 17% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo. Tlieta u sebgħin fil-mija tal-pazjenti li ma tneħhitilhomx il-milsa li kienu qed jirċievu romiplostim kienu kapaċi jnaqqsu d-doża b'aktar minn 25% jew iwaqqfu it-terapiji mediċinali ta' ITP fl-istess waqt sat-tmiem tal-istudju meta mqabbel ma' 50% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo (ara sezzjoni 4.5).

Avvenimenti ta' fsada

Tul il-programm kliniku kollu ta' ITP kienet osservata relazzjoni inversa bejn l-avvenimenti ta' fsada u l-għadd tal-plejtlits. L-avvenimenti ta' fsada ta' sinifikanza klinika ($\geq$ grad 3) kollha seħħew meta l-għadd tal-plejtlits kien ta' $< 30 \times 10^9/L$. L-avvenimenti ta' fsada kollha ta' $\geq$ grad 2 seħħew b'għadd tal-plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/L$. Ma kienet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-inċidenza globali ta' avvenimenti ta' fsada bejn pazjenti ttrattati b'romiplostim u dawk bil-placebo.

Fiz-żewġ studji kkontrollati bil-placebo, 9 pazjenti rrapportaw avveniment ta' fsada li kien ikkunsidrat serju (5 [6.0%] b'romiplostim, 4 [9.8%] bi placebo; Proporzjon ta' Probabbiltà [romiplostim/placebo] = 0.59; CI ta' 95% = (0.15, 2.31)). Avvenimenti ta' fsada li kienu ta' grad 2 jew aktar kienu rrapportati minn 15% tal-pazjenti ttrattati b'romiplostim u minn 34% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo (Proporzjon ta' Probabbiltà; [romiplostim/placebo] = 0.35; CI ta' 95% = (0.14, 0.85)).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li tiġi ppreżentata *data* għal tfal ta' < sena.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' romiplostim kienu evalwati f'żewġ studji double-blind u kkontrollati bil-placebo. Studju S5 (20080279) kien studju ta' fażi 3 b'24 ġimgha ta' trattament b'romiplostim u studju S6 (20060195) kien studju ta' fażi 1/2 bi 12-il ġimgha ta' trattament b'romiplostim (sa 16-il ġimgha għal persuni eliġibbli li rrispondew li daħlu f'perjodu ta' valutazzjoni farmakokinetika ta' 4 ġimghat).

Iż-żewġ studji rreġistraw individwi pedjatriċi (età ta' $\geq$ sena sa < 18-il sena) bi tromboċitopenija (definita b'medja ta' żewġ għadd tal-plejtlits ta' $\leq 30 \times 10^9/L$ bl-ebda għadd $> 35 \times 10^9/L$ fiz-żewġ studji) b'ITP, irrispettivament mill-istat ta' tneħhija tal-milsa.

Fl-istudju S5, 62 individwi kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu romiplostim ($n = 42$) jew placebo ($n = 20$) u stratifikati fi grupp wieħed minn 3 gruppi ta' età. Id-doża tal-bidu ta' romiplostim 1 mcg/kg u d-doża kienu aġġustati biex jinżamm l-għadd tal-plejtlits (50 sa $200 \times 10^9/L$). Id-doża ta' kull ġimgha użata bl-aktar mod frekwenti kienet 3-10 mcg/kg u d-doża massima permessa fl-istudju kienet ta' 10 mcg/kg. Il-pazjenti rċevew injezzjonijiet waħdanin kull ġimgha taht il-ġilda għal 24 ġimgha. Minn dawk it-62 individwu, 48 individwu kellhom ITP li kienet ilha > 12 -il xahar (32 individwu rċevew romiplostim u 16-il individwu irċevew placebo).

Il-punt finali primarju kien l-inċidenza ta' rispons li jdum fit-tul, definit b'hala li jinkiseb mill-inqas għadd ta' plejtlits ta' kull ġimgha għal 6 ġimghat ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul ġimghat 18 sa 25 tat-trattament. B'mod globali, proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' individwu fil-grupp ta' romiplostim lahaq il-punt finali primarju meta mqabbel ma' individwi fil-grupp tal-placebo ($p = 0.0018$). Total ta' 22 individwu (52%) kellhom rispons tal-plejtlits li jdum fit-tul fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbel

ma' żewġ individwi (10%) fil-grupp tal-placebo: ≥ 1 sa < 6 snin 38% kontra 25%; ≥ 6 sa < 12 -il sena 56% kontra 11%; ≥ 12 sa < 18 -il sena 56% kontra 0.

Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar, l-inċidenza ta' rispons li jdum fit-tul kienet ukoll akbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbel mal-grupp tal-placebo ($p = 0.0022$). Total ta' 17 individwu (53.1%) kellhom rispons tal-plejtlits li jdum fit-tul fil-grupp ta' romiplostim meta mqabbel ma' individwu wiehed (6.3%) fil-grupp tal-placebo: ≥ 1 sa < 6 snin 28.6% kontra 25%; ≥ 6 sa < 12 -il sena 63.6% kontra 0%; ≥ 12 sa < 18 -il sena 57.1% kontra 0%.

L-episodju ta' fsada komposta kien definit bhala avvenimenti ta' fsada klinikament sinifikanti jew l-użu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ biex tipprevjeni avveniment ta' fsada klinikament sinifikanti matul ġimgha 2 sa 25 tal-perjodu ta' trattament. Avveniment ta' fsada klinikament sinifikanti kien definit bhala avveniment ta' fsada ta' grad ≥ 2 tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni ta' Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 3.0. In-numru medju (SD) ta' episodji ta' fsada komposta kien ta' 1.9 (4.2) għall-grupp ta' romiplostim u 4.0 (6.9) għall-grupp tal-placebo b'numru medjan (Q1, Q3) ta' avvenimenti ta' fsada ta' 0,0 (0, 2) għall-grupp ta' romiplostim u 0.5 (0, 4.5) fil-grupp tal-placebo. Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar, in-numru medju (SD) ta' episodji ta' fsada komposta kien ta' 2.1 (4.7) għall-grupp ta' romiplostim u 4.2 (7.5) għall-grupp tal-placebo b'numru medjan (Q1, Q3) ta' avvenimenti ta' fsada ta' 0.0 (0, 2) għall-grupp ta' romiplostim u 0.0 (0, 4) għall-grupp tal-placebo. Minhabba li l-ittestjar statistiku għall-inċidenza ta' użu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ ma kienx sinifikanti, ma sar l-ebda test statistiku għall-punt finali tan-numru ta' episodji ta' fsada komposta.

Fi studju S6, 22 individwu kienu randomised fi proporzjon ta' 3:1 biex jirċievu romiplostim ($n = 17$) jew placebo ($n = 5$). Id-dożi żdiedu f'inkrementi ta' 2 mcg/kg kull ġimagħtejn u l-ghadd ta' plejtlits fil-mira kien ta' $\geq 50 \times 10^9/L$. It-trattament b'romiplostim wassal għal inċidenza akbar statistikament sinifikanti ta' rispons tal-plejtlits meta mqabbel ma' placebo ($p = 0.0008$). Minn dawk it-22 individwu, 17-il individwu kellhom ITP li kienet ilha > 12 -il xahar (14-il individwu irċevew romiplostim u 3 individwi rċevew placebo). It-trattament b'romiplostim wassal għal inċidenza akbar statistikament sinifikanti ta' rispons tal-plejtlits meta mqabbel ma' placebo ($p = 0.0147$).

Individwi pedjatriċi li kienu temmew studju preċedenti ta' romiplostim (inkluż studju S5) thallew jirreġistraw fl-istudju S7 (20090340), studju ta' estensjoni open-label li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' dożaġġ fit-tul ta' romiplostim f'individwu pedjatriċi tromboċitopeniċi b'ITP.

Total ta' 66 individwu kienu rreġistrati f'dan l-istudju, inklużi 54 individwu (82%) li kienu temmew l-istudju S5. Minn dawn, 65 individwu (98.5%) irċevew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim. It-tul medjan (Q1, Q3) tad-trattament kien ta' 135.0 ġimgha (95.0 ġimgha, 184.0 ġimgha). Il-medjan (Q1, Q3) tad-doża medja ta' kull ġimgha kien ta' 4.82 mcg/kg (1.88 mcg/kg, 8.79 mcg/kg). Il-medjan (Q1, Q3) tal-aktar doża frekwenti riċevuta mill-individwi matul il-perjodu ta' trattament kien ta' 5.0 mcg/kg (1.0 mcg/kg, 10.0 mcg/kg). Mis-66 individwu irreġistrati fl-istudju, 63 individwu kellhom ITP li kienet ilha > 12 -il xahar. Is-63 individwu kollha rċievew mill-inqas doża waħda ta' romiplostim. It-tul medjan (Q1, Q3) ta' trattament kien ta' 138.0 ġimgha (91.1 ġimgha, 186.0 ġimgha). Il-medjan (Q1, Q3) tad-doża medja ta' kull ġimgha kien ta' 4.82 mcg/kg (1.88 mcg/kg, 8.79 mcg/kg). Il-medjan (Q1, Q3) tal-aktar doża frekwenti riċevuta mill-individwi matul il-perjodu ta' trattament kien ta' 5.0 mcg/kg (1.0 mcg/kg, 10.0 mcg/kg).

Tul l-istudju, l-inċidenza globali fl-individwi ta' rispons tal-plejtlits (għadd wiehed jew aktar ta' plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ fin-nuqqas ta' medikazzjoni ta' salvataġġ) kien ta' 93.8% ($n = 61$) u kien simili matul il-gruppi ta' età. Fost l-individwi kollha, in-numru medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 30.0 xahar (13.0-il xahar, 43.0 xahar) u ż-żmien medjan (Q1, Q3) tal-istudju kien ta' 34.0 xahar (24.0 xahar, 46.0 xahar). Tul l-individwi kollha, il-perċentwali medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 93.33% (67.57%, 100.00%) u kien simili tul il-gruppi ta' età.

Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12 -il xahar, l-inċidenza globali fl-individwi ta' rispons tal-plejtlits kienet ta' 93.7% ($n = 59$) u kienet simili matul il-gruppi ta' età. Fost l-individwi kollha, in-numru medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 30.0 xahar (13.0-il xahar,

43.0 xahar) u ż-żmien medjan (Q1, Q3) tal-istudju kien ta' 35.0 xahar (23.0 xahar, 47.0 xahar). Fost l-individwi kollha, il-perċentwal medjan (Q1, Q3) ta' xhur b'rispons tal-plejtlits kien ta' 93.33% (67.57%, 100.00%) u kien simili tul il-grupp ta' età.

Total ta' 31 individwu (47.7%) użaw terapiji differenti għal ITP fl-istess waqt matul l-istudju inklużi 23 individwu (35.4%) li użaw medikazzjoni ta' salvataġġ u 5 individwi (7.7%) li użaw medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt fil-linja bażi. Il-prevalenza fl-individwi ta' użu ta' medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt uriet tendenza lejn tnaqqis matul il-kors tal-istudju: minn 30.8% (gimghat 1 sa 12) għal < 20.0% (gimghat 13 sa 240), u mbagħad 0% minn gimgha 240 sat-tmiem tal-istudju.

Fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12-il xahar, 29 individwu (46.0%) użaw terapiji differenti għal ITP fl-istess waqt matul l-istudju inkluż 21 individwu (33.3%) li użaw medikazzjoni ta' salvataġġ u 5 individwi (7.9%) li użaw medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt fil-linja bażi. Il-prevalenza fl-individwi ta' użu ta' medikazzjoni għal ITP fl-istess waqt uriet tendenza lejn tnaqqis matul il-kors tal-istudju: minn 31.7% (gimghat 1 sa 12) għal < 20.0% (gimghat 13 sa 240), u mbagħad 0% minn gimgha 240 sat-tmiem tal-istudju.

Il-prevalenza fl-individwi ta' użu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ uriet tendenza lejn tnaqqis matul il-kors tal-istudju: minn 24.6% (gimghat 1 sa 12) sa < 13.0% (gimghat 13 sa 216), imbagħad 0% wara gimgha 216 sat-tmiem tal-istudju. Tnaqqis simili tal-prevalenza fl-individwi ta' medikazzjoni ta' salvataġġ matul il-kors tal-istudju deher fis-sottogrupp ta' individwi b'ITP li kienet ilha > 12-il xahar: minn 25.4% (gimghat 1 sa 12) għal ≤ 13.1% (gimghat 13 sa 216), imbagħad 0% wara gimgha 216 sat-tmiem tal-istudju.

Studju S8 (20101221) kien studju ta' fażi 3 fit-tul, multicentriku u open-label bi grupp wieħed li twettaq f'203 pazjent pedjatriku b'ITP dijanjostikata li kienet ilha mill-inqas 6 xhur u li qabel irċevew mill-inqas terapija waħda għal ITP (minbarra romiplostim) jew kienu ineligibbli għal terapiji oħra għal ITP. Romiplostim ingħata kull gimgha b'injezzjoni taħt il-ġilda li tibda b'doża ta' 1 mcg/kg b'żidiet kull gimgha sa doża massima ta' 10 mcg/kg biex jintlaħaq l-għadd ta' plejtlits fil-mira ta' bejn $50 \times 10^9/L$ u $200 \times 10^9/L$. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 10 snin (firxa, 1 sa 17-il sena) u t-tul medjan tat-trattament kien ta' 155.9 (firxa, 8.0 sa 163.0) gimghat.

Il-perċentwal medju (SD) u medjan taż-żmien b'rispons tal-plejtlits (għadd tal-plejtlits $\geq 50 \times 10^9/L$) fl-ewwel 6 xhur mill-bidu ta' romiplostim mingħajr użu ta' mediċini ta' salvataġġ fl-4 gimghat ta' qabel kien ta' 50.57% (37.01) u 50.0%, rispettivament. B'mod globali, sittin (29.6%) individwu rċevew mediċini ta' salvataġġ. Mediċini ta' salvataġġ (jigifieri, kortikosteroidi, trasfużjonijiet tal-plejtlits, IVIG, azathioprine, immunoglobulin anti-D, u danazol) kienu permessi.

Studju S8 evalwa wkoll il-mudullun għall-formazzjoni ta' reticulun u kollagen kif ukoll għal anormalitajiet f'pazjenti pedjatriki b'ITP li kienu qed jirċievu trattament b'romiplostim. L-iskala ta' gradazzjoni Bauermeister modifikata nużat għal evalwazzjonijiet tar-reticulun u l-kollagen, filwaqt li ċ-ċitoġenetika u l-ibridizzazzjoni fluworexxenti *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) intużaw biex juru anormalitajiet fil-mudullun. Fuq il-bażi ta' assenjazzjoni tal-grupp fil-hin tar-registrazzjoni tal-istudju, il-pazjenti ġew evalwati għal reticulun u kollagen tal-mudullun fl-ewwel sena (grupp 1) jew it-tieni sena (grupp 2) meta mqabbla mal-mudullun fil-linja bażi fil-bidu tal-istudju. Mit-total ta' 79 pazjent irregistrati fiż-żewġ gruppi, 27 minn 30 (90%) pazjent fi grupp 1 u 36 minn 49 (73.5%) pazjent fi grupp 2 kellhom bijopsiji tal-mudullun li setgħu jiġu evalwati fl-istudju. Għet irrappurtata żieda fil-formazzjoni tal-fibra reticulun għal 18.5% (5 minn 27) tal-pazjenti fi grupp 1 u 47.2% (17 minn 36) tal-pazjenti fi grupp 2. L-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ma żviluppa fibroži tal-kollagen jew anormalità tal-mudullun li kienet inkonsistenti ma' dijanjosi sottostanti ta' ITP.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' romiplostim involviet dispożizzjoni medjata mit-targit, li preżumibbilment hija medjata minn riċetturi ta' TPO fuq plejtlits u ċelluli oħra ta' nisel trombopoetiku bħal megakarjoċiti.

Assorbiment

Wara għoti taht il-ġilda ta' 3 mcg/kg sa 15 mcg/kg ta' romiplostim, il-livelli massimi ta' romiplostim fis-serum f'pazjenti b'ITP intlaħqu wara 7-50 siegħa (medjan 14-il siegħa). Il-konċentrazzjonijiet fis-serum varjaw fost il-pazjenti u ma kkorrelawx mad-doża mogħtija. Livelli ta' romiplostim fis-serum jidhru li huma relatati b'mod invers mal-ġhadd tal-plejtlits.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' romiplostim wara għoti ġol-vini naqas b'mod mhux lineari minn 122, 78.8, għal 48.2 mL/kg għal doži ġol-vini ta' 0.3, 1.0 u 10 mcg/kg, rispettivament, f'individwi f'saħħithom. Dan it-tnaqqis mhux lineari fil-volum ta' distribuzzjoni, huwa konsistenti mat-twahħil ta' romiplostim medjat mit-targit (megakarjoċiti u plejtlits), li jista' jkun saturat fl-oġhla doži mogħtija.

Eliminazzjoni

Il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta' romiplostim f'pazjenti b'ITP varja minn ġurnata sa 34 ġurnata (medjan, 3.5 ijiem).

L-eliminazzjoni ta' romiplostim mis-serum hija dipendenti parzjalment fuq ir-riċettur ta' TPO fuq il-plejtlits. Bħala riżultat tad-doża mogħtija, pazjenti b'għadd tal-plejtlits għoli huma assoċjati ma' konċentrazzjonijiet baxxi fis-serum u *viċi versa*. Fi prova klinika oħra dwar ITP, ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni fil-konċentrazzjonijiet fis-serum wara 6 doži ta' kull ġimgha ta' romiplostim (3 mcg/kg).

Popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika ta' romiplostim f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied ma ġietx investigata. Il-farmakokinetika ta' romiplostim tidher li mhix affettwata minn età, piż u sess b'mod klinikament sinifikanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' romiplostim f'firien għal 4 ġimghat u fix-xadini għal tul sa 6 xhur. Ġeneralment, l-effetti osservati waqt dawn l-istudji kienu relatati mal-attività trombopoetika ta' romiplostim u kienu simili irrispettivament mit-tul tal-istudju. Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni wkoll kienu relatati mal-għoti ta' romiplostim. Majelofibrozi kienet osservata fil-mudullun tal-ġhadam ta' firien fil-livelli kollha ta' doži ittestjati. F'dawn l-istudji, majelofibrozi ma kienetx osservata fl-annimali wara perjodu ta' rkupru ta' wara trattament ta' 4 ġimghat, jiġifieri dan jindika li l-effett huwa reversibbli.

Fi studji ta' xahar dwar l-effett tossiku fil-firien u xadini, kien osservat tnaqqis ħafif fl-ġhadd ta' ċelluli ħomor tad-dem, fl-ematokrit u fl-emoglobina. Kien hemm ukoll effett stimulant fuq il-produzzjoni tal-lewkoċiti, peress li fid-dem fil-periferiji l-ġhadd ta' newtrofili, limfoċiti, monoċiti u esinofili kien kemxejn miżjud. Fl-istudju kroniku fuq perijodu itwal fix-xadini, ma kien hemm l-ebda effett fuq ir-razz eritrojdi u lewkoċiti meta romiplostim ingħata għal 6 xhur fejn l-għoti ta' romiplostim tnaqqas minn tliet darbiet fil-ġimgha għal darba fil-ġimgha. Barra minn hekk, fl-istudji bażiċi ta' fażi 3, romiplostim ma kellux effett fuq ir-razz ta' ċelluli ħomor tad-dem u ċelluli bojod tad-dem meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bil-placebo.

Minhabba l-formazzjoni ta' antikorpi newtralizzanti l-effetti farmakodinamiċi ta' romiplostim fil-firien ħafna drabi kienu qed jonqsu meta jingħata għal tul ta' żmien. Studji tossikokinetiċi ma wrew l-ebda interazzjoni tal-antikorpi bil-konċentrazzjonijiet imkejla. Għalkemm doži għolja kienu fl-studji fuq l-annimali kienu ttestjati b'doži għolja, minhabba d-differenzi bejn l-ispeċi tal-laboratorju u l-bnedmin rigward is-sensittività għall-effett farmakodinamiku ta' romiplostim u l-effett ta' antikorpi newtralizzanti, margini ta' sigurtà ma jistgħux jiġu stmati b'mod ċert.

Karċinogeneżi

Il-potenzjal karċinogeniku ta' romiplostim ma ġiex evalwat. Għalhekk, ir-riskju ta' potenzjal karċinogeniku ta' romiplostim fil-bnedmin jibqa' mhux magħruf.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fl-istudji kollha tal-iżvilupp kienu ffurmati antikorpi newtralizzanti li setgħu jinibixxu l-effetti ta' romiplostim. Fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-ġrieden u l-firien, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm kien osservat biss fil-ġrieden. Fil-ġrieden kien hemm evidenza ta' zieda fit-telf ta' wara l-impjant tal-embriju. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, instabet zieda fit-tul tat-tqala u zieda hafifa fl-inċidenza tal-mewt tal-frieħ qabel it-twelid. Romiplostim huwa magħruf li jgħaddi mill-barriera tal-plaċenta fil-firien u jista' jiġi trasferit mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa u jistimula l-produzzjoni tal-plejlits fil-fetu. Romiplostim m'għandux effett osservat fuq il-fertilità tal-firien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Sucrose

L-histidine

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Polysorbate 20

Solvent:

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni: Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet murija għal 24 siegħa f'25°C u għal 24 siegħa f'2°C – 8°C, meta protett mid-dawl u miżmum fil-kunjett oriġinali.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih il-perijodu u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnu u normalment m'humiex aktar minn 24 siegħa f'25°C jew 24 siegħa fi frigġ (2°C – 8°C), meta protett mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jitneħħa mill-frigġ għal perijodu ta' 30 gurnata f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) meta maħzun fil-kartuna oriġinali.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Trab:

Kunjett ta' 5 mL ta' doża waħda (ħġieg ċar tat-tip I) b'tapp (lastku chlorobutyl), sigill (aluminju), u għatu *flip-off* (polypropylene).

Solvent:

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni: Siringa mimlija għal-lest (ħġieg ċar tat-tip I bi planger tal-lastku bromobutyl) li fiha 0.72 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għar-rikostituzzjoni.

Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni: Siringa mimlija għal-lest (ħġieg ċar tat-tip I bi planger tal-lastku bromobutyl) li fiha 1.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għar-rikostituzzjoni.

Daqs tal-pakkett:

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni:

Nplate huwa fornut bhala pakkett ta' wieħed jew multipack li fih 4 pakketti. Kull pakkett fih:

Kunjett wieħed b'250 mikrogramma romiplostim.

Siringa mimlija għal-lest waħda li fiha 0.72 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għar-rikostituzzjoni.

Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.

Adattatur sterili tal-kunjett.

Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.

Labra sterili tas-sigurtà.

4 imsielaħ tal-alkohol.

Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni:

Nplate huwa fornut bhala pakkett ta' wieħed jew multipack li fih 4 pakketti. Kull pakkett fih:

Kunjett wieħed b'500 mikrogramma romiplostim.

Siringa waħda mimlija għal-lest li fiha 1.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għar-rikostituzzjoni.

Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.

Adattatur sterili tal-kunjett.

Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.

Labra sterili tas-sigurtà.

4 imsielaħ tal-alkohol.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun f'is-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Nplate huwa prodott mediċinali sterili iżda mhux ippreservat u huwa maħsub biex jintuża darba biss.

Nplate għandu jiġi rrikostitwit skont prattika asettika tajba.

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi rrikostitwit b'0.72 mL ilma sterili għall-injezzjonijiet, li jirriżulta f'volum li jista' jingħata ta' 0.5 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jista' jingħata 250 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taht).

Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

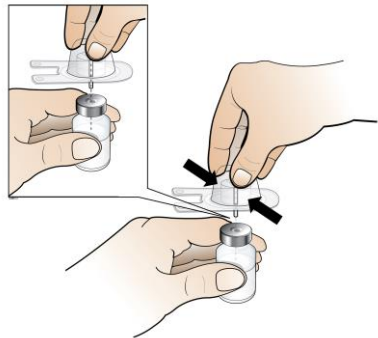
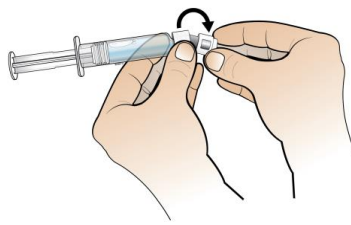
Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi rrikostitwit b'1.2 mL ilma sterili għall-injezzjonijiet, li jirriżulta f'volum li jista' jingħata ta' 1 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed

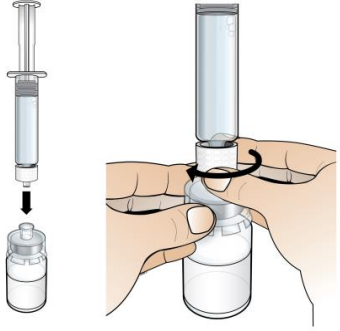
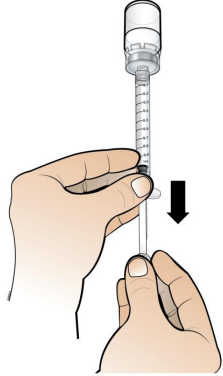
li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jista' jinghata 500 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taht).

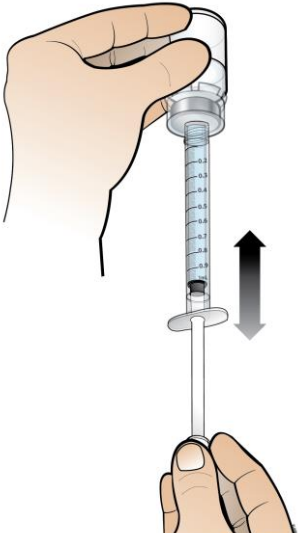
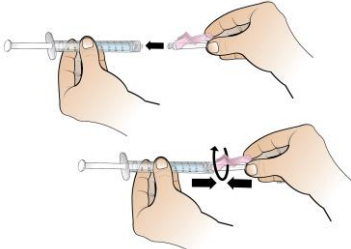
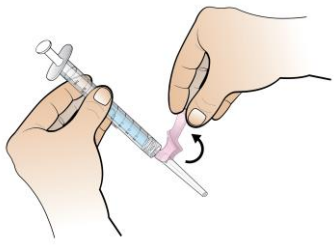
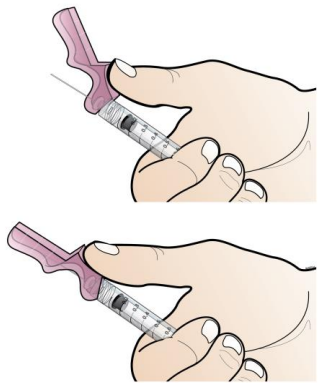
Kontenut tal-Kunjett:

Kunjett għall-użu ta' darba ta' Nplate	Kontenut totali ta' romiplostim fil-kunjett		Volum ta' ilma għall-injezzjoni sterili		Prodott u volum li jistgħu jinghataw	Konċentrazzjoni finali
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg f'0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg f'1.00 mL	500 mcg/mL

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih il-perijodu u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment m'humex aktar minn 24 siegħa f'25°C jew 24 siegħa fi friġġ (2°C – 8°C), meta protett mid-dawl.

1.	Nehhi l-ghatu tal-plastik mill-kunjett tat-trab ta' Nplate u naddaf it-tapp tal-lastku permezz tal-imselha tal-alkohol ipprovduta.	
2.	Wahhal l-adattatur tal-kunjett mal-kunjett ta' Nplate billi tqaxxar ir-rinforz tal-karta mill-adattatur tal-kunjett, waqt li żżomm l-adattatur tal-kunjett fil-pakkett tiegħu. Waqt li żżomm il-kunjett fuq il-bank, imbotta l-adattatur tal-kunjett l-isfel goċ-ċentru tal-kunjett sakemm jehel sew f' postu. Nota: Biex tevita kontaminazzjoni tal-prodott, tmissx il-ponta tal-adattatur tal-kunjett jew il-Luer lock.	
3.	Nehhi u armi l-pakkett ta' barra tal-adattatur tal-kunjett.	
4.	Wahhal il-plunger rod mas-siringa mimlija għal-lest bl-ilma għall-injezzjonijiet billi ddawwar il-plunger rod lejn il-lemin għal fuq il-plunger tas-siringa, sakemm thoss reżistenza hafifa.	
5.	Waqt li żomm is-siringa mimlija għal-lest tal-ilma għall-injezzjonijiet b'id wahda, b'idek l-oħra ilwi t-tarf tal-ghatu abjad tal-plastik 'l isfel. Dan jaqta' s-sigill tal-ghatu abjad tal-plastik. La darba s-sigill jinqata', nehhi l-ghatu billi tiġbed biex b'hekk tissepara l-ghatu griż tal-lastku minn mat-tarf ċar tal-plastik fuq is-siringa.	

6. Waqt li żżomm il-kunjett fuq il-bank, wahhal is-siringa mimlija għal-lest bl-ilma għall-injezzjonijiet mal-adattatur tal-kunjett: żomm it-tarf ta' barra tal-adattatur tal-kunjett b'id wahda u dawwar it-tarf tas-siringa lejn il-lemin għal fuq l-adattatur bl-id l-oħra sakemm thoss ftit reżistenza.	
7. <u>Bil-mod u bil-galbu itfa' l-ilma kollu</u> ġewwa l-kunjett bit-trab. L-ilma għandu jinżel bil-mod fuq it-trab. BIL-GALBU dawwar il-kunjett sakemm it-trab jinhall kollu u l-likwidu fil-kunjett ikun ċar u bla kulur. <u>Thawwadx il-kunjett</u> Nota: Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Jekk il-prodott irrikostitwit ma jintużax minnufih, is-siringa m'għandhiex titneħħa minn ma' l-adattatur tal-kunjett biex tinżamm sterili.	 Nota: Biex it-trab jinhall kompletament jista' jieħu sa 2 minuti.
Qabel tkompli: Eżamina s-soluzzjoni rrikostitwita viżwalment għal frak u/jew bidla fil-kulur. Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara u bla kulur u m'għandhiex tingħata jekk ikun osservat xi frak u/jew bidla fil-kulur. Kun ċert li s-soluzzjoni tkun inhallet kompletament qabel tneħhi s-siringa.	
8. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest vojta minn ma l-adattatur tal-kunjett.	
9. Nehhi siringa għall-ghoti ta' 1 mL mill-pakkett. Wahhal is-siringa ta' 1 mL ma' l-adattatur tal-kunjett tas-soluzzjoni rrikostitwita billi ddawwar it-tarf tas-siringa għal fuq l-adattatur tal-kunjett, sakemm thoss reżistenza ħafifa.	
10. Dawwar l-unità armata ta' siringa-kunjett ta' taht fuq, biex il-kunjett tal-prodott irrikostitwit ikun fuq is-siringa. Iġbed is-soluzzjoni kollha tal-prodott mediċinali fis-siringa għall-ghoti. Kun ċert li l-plaġer jibqa' fis-siringa.	

11. Kun ċert li l-ammont tajjeb ta' soluzzjoni għad-doża tal-pazjent huwa fis-siringa għall-ghoti billi tinjetta kull soluzzjoni żejda lura fil-kunjett. Nota: Nehhi l-bżieġaq tal-arja kollha mis-siringa sabiex tiżgura li l-ammont preċiż ta' soluzzjoni huwa fis-siringa.	
12. Dawwar u nehhi s-siringa għall-ghoti minn ma' l-adattatur tal-kunjett. Wahhal il-labra tas-sigurtà mas-siringa għall-ghoti mimlija billi ddawwar il-labra lejn il-lemin got-tarf tal-Luer lock tas-siringa.	
13. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni b'imselha tal-alkoħol ġdida. Iġbed lura l-ghatu tas-sigurtà roża lejn is-siringa u 'l bogħod mil-labra. Nehhi l-ghatu trasparenti ta' protezzjoni tal-labra minn mal-labra ppreparata billi żżomm is-siringa f'id waħda u bl-id l-oħra b'attenzjoni tneħhi l-ghatu ta' protezzjoni billi tiġbed il-barra.	
14. Għati l-injezzjoni taht il-ġilda billi ssegwi r-regoli lokali u teknika aseptika tajba.	
15. Wara l-injezzjoni, attiva l-ghatu tas-sigurtà roża billi timbotta l-ghatu l-quddiem bl-użu tal-istess id sakemm tisma' u/jew thossu jfaqqa/jillokkja.	
16. Armi s-siringa u l-labra minnufih go kontenitur għall-labar approvat.	

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott, ara sezzjoni 6.3.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Frar 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
L-Istati Uniti tal-Amerika

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
L-Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikata fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiftiehem dwar is-segwenti dettalji ta' programm edukattiv mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u għandu jimplementa programm bħal dan b'mod nazzjonali:

Kalculatur tal-pożoloġija

- Tobba involuti fil-preskrizzjoni 'romiplostim huma pprovduti bil-calculator dożaġġ biex tissimplifika l-kalkolu tad-doża korretta u bħala gwida għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni, dilwizzjoni (jekk meħtieġa) u amministrazzjoni korretta.

Tahriġ ta' amministrazzjoni fid-dar (Home Administration Training – HAT)

- Tobba li jesprimu interess fil-bidu awto-amministrazzjoni għall-pazjenti speċifiċi huma pprovduti b'pakkett trick għal dawk il-pazjenti. Il-pakkett HAT jinkludi l-materjali għall-HCPs dwar kif tagħżel u tagħllem pazjenti għall-awto-ġoti ta' romiplostim; u għal pazjenti sabiex jgħinhom bil-proċess ta' preparazzjoni u awto-amministrazzjoni tad-doża tajba ta' romiplostim.
- Peress li l-ġoti ta' Nplate mill-pazjent innifsu mhux permess għal pazjenti pedjatriċi, il-pakkett HAT huwa maħsub għall-użu minn pazjenti adulti u mhux minn pazjenti pedjatriċi.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 125 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 0.25 ml fih 125 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kunnett wiehed.

4 kunjetti.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta mahzun f'temperatura ta' 25°C jew fi friġġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett oriġinali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nplate 125 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nplate 125 µg trab għall-injezzjoni
romiplostim
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

125 µg

6. OHRAJN

Amgen Europe B.V.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 250 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 0.5 mL fih 250 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kunnett wiehed.

4 kunjetti.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta mahzun f'25°C jew fi friġġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett oriġinali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nplate 250 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nplate 250 µg trab għall-injezzjoni
romiplostim
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 µg

6. OHRAJN

Amgen Europe B.V.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 500 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 1 mL fih 500 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kunnett wiehed.

4 kunjetti.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal taht il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta mahzun f'25°C jew fi friġġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett oriġinali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nplate 500 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nplate 500 µg trab għall-injezzjoni
romiplostim
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

500 µg

6. OHRAJN

Amgen Europe B.V.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' ĠEWWA TAL-PAKKETT GHAR-RIKOSTITUZZJONI MINGHAJR KAXXA BLU****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 250 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 0.5 mL fih 250 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab: Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.
Solvent: ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Parti minn multipack, m'għandux jinbiegħ b'mod separat
Pakkett wiehed fih:
Kunnett wiehed bi trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
Siringa mimlija għal-lest waħda li fiha 0.72 mL ta' solvent.
Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.
Adattatur sterili tal-kunnett.
Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.
Labra sterili tas-sigurtà.
4 imsielah tal-alkohol.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta maħzun f'25°C jew fi frigġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett originali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیža.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/497/006 – pakkett wiehed

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nplate 250 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT GHAR-RIKOSTITUZZJONI B'KAXXA BLU****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 250 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 0.5 mL fih 250 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab: Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.
Solvent: ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett fih:

Multipack: fih 4 pakketti

Kull pakkett fih:

Kunnett wiehed bi trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Siringa mimlija għal-lest waħda li fiha 0.72 mL ta' solvent.

Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.

Adattatur sterili tal-kunnett.

Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.

Labra sterili tas-sigurtà.

4 imsielaħ tal-alkohol.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta maħzun f'25°C jew fi frigġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett originali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/497/005 – pakkett wiehed

EU/1/08/497/006 – 4 pakketti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nplate 250 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D
--

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-ILMA GHALL-INJEZZJONIJIET

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Nplate
Ilma għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.72 ml

6. OHRAJN

Għal kit ta' 250 µg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' ĠEWWA TAL-PAKKETT GHAR-RIKOSTITUZZJONI MINGHAJR KAXXA BLU****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 500 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 1 mL fih 500 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab: Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.
Solvent: ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Parti minn multipack, m'għandux jinbiegħ b'mod separat
Pakkett wiehed fih:
Kunnett wiehed bi trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
Siringa mimlija għal-lest waħda li fiha 1.2 mL ta' solvent.
Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.
Adattatur sterili tal-kunnett.
Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.
Labra sterili tas-sigurtà.
4 imsielah tal-alkohol.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta maħzun f'25°C jew fi frigġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett originali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/497/008 – pakkett wiehed

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nplate 500 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT GHAR-RIKOSTITUZZJONI B'KAXXA BLU****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
romiplostim

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett fih 500 mikrogramma ta' romiplostim. Wara r-rikostituzzjoni, volum ta' soluzzjoni li jista' jinghata ta' 1 mL fih 500 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Trab: Mannitol (E421), sucrose, l-histidine, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.
Solvent: ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett fih:

Multipack: fih 4 pakketti

Kull pakkett fih:

Kunnett wiehed bi trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Siringa mimlija għal-lest waħda li fiha 1.2 mL ta' solvent.

Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.

Adattatur sterili tal-kunnett.

Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.

Labra sterili tas-sigurtà.

4 imsielah tal-alkohol.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa meta maħzun f'25°C jew fi frigġ (2°C – 8°C) jekk miżmum fil-kunjett originali u protett mid-dawl.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/497/007 – pakkett wiehed

EU/1/08/497/008 – 4 pakketti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nplate 500 mikrogramma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D
--

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-ILMA GHALL-INJEZZJONIJIET

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Solvent għal Nplate
Ilma għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1.2 ml

6. OHRAJN

Għall-kit ta' 500 µg

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Romiplostim

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Nplate u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nplate
3. Kif għandek tuża Nplate
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Nplate
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Nplate u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Nplate hija romiplostim, li hija proteina użata għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejtlits f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni primarja (msejha ITP). ITP hija marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tiegħek tiddistruġgi l-plejtlits tagħha stess. Plejtlits huma ċ-ċelluli fid-demm tiegħek li jgħinu jagħlqu feriti u jiffurmaw demm magħqud. Għadd ta' plejtlits baxx ħafna jista' jikkawża tbengil u fsada ta' natura serja.

Nplate jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti b'ITP li tista' tkun tneħħitilhom il-milsa jew le u li kienu ttrattati minn qabel b'kortikosteroidi jew immunoglobulini, meta dawn it-tipi ta' trattamenti ma jaħdmux. Nplate jintuża wkoll għat-trattament ta' tfal b'età minn sena 'l fuq b'ITP kronika li tista' tkun tneħħitilhom il-milsa jew le u li kienu ttrattati minn qabel b'kortikosteroidi jew immunoglobulini, meta dawn it-tipi ta' trattamenti ma jaħdmux.

Nplate jaħdem billi jistimola l-mudullun tal-għadam (parti tal-għadam li tagħmel ċelluli tad-demm) biex jipproduci aktar plejtlits. Dan għandu jgħin biex jevita tbengil u fsada assoċjati ma' ITP.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nplate

Tużax Nplate:

- jekk inti allergiku għal romiplostim jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku/a għall-medicini oħra magħmula minn teknoloġija tad-DNA bl-użu tal-mikro-organizmu *Escherichia coli* (*E. coli*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Jekk tieqaf tiehu Nplate x'aktarx li jerga' jkun hemm għadd ta' plejtlits tad-demmm baxx (tromboċitopenija). Jekk tieqaf tiehu Nplate l-għadd tal-plejtlits tiegħek se jkollu jiġi ssorveljat, u t-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek prekawzjonijiet xierqa.
- Jekk għandek riskju ta' tagħqid tad-demmm jew jekk tagħqid tad-demmm huwa komuni fil-familja tiegħek. Ir-riskju li jagħqad id-demmm jista' jiżdied wkoll jekk inti:
 - għandek problemi fil-fwied;
 - anzjan/anzjana (≥ 65 sena);
 - qieghed fis-sodda b'mod permanenti;
 - għandek kanċer;
 - qed tiehu l-pillola kontraċettiva jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni;
 - dan l-aħħar kellek xi operazzjoni jew xi korriment;
 - għandek piż żejjed;
 - tpejjep.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Nplate.

Jekk għandek għadd ta' plejtlits tad-demmm għoli hafna dan jista' jżid ir-riskju li jagħqad id-demmm. It-tabib tiegħek se jaġġusta d-doża tiegħek ta' Nplate sabiex jassigura li l-għadd tal-plejtlits ma jsirx għoli wisq.

Bidliet fil-mudullun tal-għadam (żieda f'*reticulin* u possibbiltà ta' fibrozi fil-mudullun tal-għadam)

Użu fit-tul ta' Nplate jista' jwassal għall-bidliet fil-mudullun tal-għadam tiegħek. Dawn il-bidliet jistgħu jwasslu għal ċelluli tad-demmm mhux normali jew li għimel jagħmel inqas ċelluli tad-demmm. Il-forma hafifa ta' dawn il-bidliet fil-mudullun tal-għadam hija msejja "żieda fir-*reticulin*" u kienet osservata fil-provi kliniċi ta' Nplate. Mhux magħruf jekk din tistax tavanza għall-forma aktar severa msejja "fibrozi." Sinjali ta' bidliet fil-mudullun tal-għadam jistgħu jidhru bħala anormalitajiet fit-testijiet tad-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk testijiet tad-demmm mhux normali jfissirx li għandek bżonn testijiet tal-mudullun tal-għadam jew jekk għandekx twaqqaf Nplate.

Irkadar ta' kanċers tad-demmm

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jiehu bijopsija tal-mudullun jekk jiġi deċiż li dan huwa neċessarju biex jiġi żgurat li għandek ITP, u mhux xi kondizzjoni oħra bħal Sindrome Mijelodisplastika (MDS). Jekk għandek MDS u tirċievi Nplate jista' jkollok żieda fl-għadd ta' ċelluli blast u l-kondizzjoni ta' MDS tiegħek tista' taggrava u ssir lewkimja majelojda akuta, li huwa tip ta' kanċer tad-demmm.

Telf ta' rispons għal romiplostim

Jekk ikollok esperjenza ta' telf ta' rispons jew falliment li żżomm rispons tal-plejtlits bi trattament b'romiplostim, it-tabib tiegħek se jinvestiga r-raġunijiet ta' dan, inkluż jekk għandekx żieda fil-fibri fil-mudullun tal-għadam (*reticulin*) jew jekk żviluppajtx antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività ta' romiplostim.

Tfal u adolexxenti

Nplate mhux rakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn sena.

Mediċini oħra u Nplate

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Jekk qed tiehu wkoll mediċini li jipprevjenu tagħqid tad-demmm (sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmm jew terapija kontra l-plejtlits) hemm riskju akbar ta' fsada. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Jekk qed tiehu kortikosteroidi, danazol, u/jew azathioprine, li għandek mnejn tkun qed tirċievi għat-trattament tal-ITP tiegħek, dawn jistgħu jitnaqqsu jew jitwaqqfu meta jingħataw flimkien ma' Nplate.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Nplate mhux rakkomandat jekk inti tqila sakemm mhux indikat mit-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk romiplostim jinstabx fil-ħalib tal-omm. Nplate mhux rakkomandat għall-użu jekk qed tredda'. Deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf it-terapija b'romiplostim għandha tittiehed b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju ta' terapija b'romiplostim għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel issuq jew thaddem magni peress li xi effetti sekondarji (eż. attakki temporanji ta' sturdament) jistgħu jnaqqsu l-ħila tiegħek biex tagħmel dan b'mod sikur.

3. Kif għandek tuża Nplate

Adulti u tfal (1 sa 17-il sena):

Nplate se jingħata taht is-supervizjoni diretta tat-tabib tiegħek, li se jikkontrolla mill-viċin l-ammont ta' Nplate li se jingħatalek.

Nplate jingħata bhala injezzjoni taht il-ġilda darba fil-ġimgħa.

Id-doża tal-bidu hija mikrogramma ta' Nplate kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek darba fil-ġimgħa. It-tabib se jgħidlek kemm għandek tiehu. Nplate għandu jiġi injettat darba fil-ġimgħa biex iżomm l-għadd tal-plejtlits tiegħek għoli. It-tabib se jiehu kampjuni tad-demmi b'mod regolari biex ikejjel kif qed jirrispondu l-plejtlits u jista' jaġġusta d-doża skont il-bżonn.

Ladarba l-għadd ta' plejtlits tiegħek huwa kkontrollat it-tabib se jkompli jiċċekkja d-demmi tiegħek b'mod regolari. Id-doża tiegħek tista' tiġi aġġustata aktar biex jinżamm kontroll tal-għadd ta' plejtlits fit-tul.

Tfal (minn 1 sa 17-il sena): minbarra l-aġġustament tad-doża tiegħek abbażi tal-għadd tal-plejtlits, it-tabib tiegħek se jerġa' jevalwa mill-ġdid b'mod regolari l-piż tal-ġisem tiegħek sabiex jaġġusta d-doża tiegħek.

Jekk tuża Nplate aktar milli suppost

It-tabib tiegħek se jiżgura li tirċievi l-ammont xieraq ta' Nplate. Jekk ingħatajt Nplate aktar milli suppost, tista' ma thossx sintomi fiżiċi iżda l-għadd ta' plejtlits fid-demmi tiegħek jista' jiżdied għal-livelli għolja ħafna u dan jista' jżid ir-riskju ta' tagħqid tad-demmi. Għalhekk jekk it-tabib tiegħek jissuspetta li ngħatajt aktar Nplate milli suppost huwa rrakkomandat li tiġi ssorveljat għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji u li tingħata t-trattament xierqa immedjatament.

Jekk tuża Nplate inqas milli suppost

It-tabib tiegħek se jiżgura li inti tirċievi l-ammont korrett ta' Nplate. Jekk ġejt mogħti inqas Nplate milli suppost, jista' ma jkollokx esperjenza ta' sintomi fiżiċi iżda l-għadd ta' plejtlits fid-demmi tiegħek jista' jitbaxxa u dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada. Għalhekk, jekk it-tabib tiegħek jissuspetta li ngħatalek inqas Nplate milli suppost, huwa rrakkomandat li tkun immonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji u li inti tingħata t-trattament xieraq minnufih.

Jekk tinsa tuża Nplate

Jekk insejt doża ta' Nplate, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek meta għandek tiegħu d-doża li jmiss.

Jekk tieqaf tuża Nplate

Jekk tieqaf tuża Nplate x'aktarx li jerga' jkollok għadd baxx ta' plejtlits fid-demm (tromboċitopenija). It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tuża Nplate.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji possibbli f'adulti b'ITP

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- uġiġh ta' ras;
- reazzjoni allergika;
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- disturb fil-mudullun tal-għadam, inkluż żieda fil-fibri tal-mudullun tal-għadam (*reticulin*);
- diffikultà biex torqod (insomnja);
- sturdament;
- tingiż jew tnefnim fl-idejn u s-saqajn (parasteżija);
- emigranja;
- ħmura fil-gilda (fwawar);
- demm magħqud f'arterja tal-pulmun (emboliżmu pulmonari);
- tqalligħ;
- dijarea;
- uġiġh ta' żaqq;
- indigestjoni (dispepsja);
- stitikezza;
- ħakk fil-gilda (prurite);
- fsada taht il-gilda (ekkimosi);
- tbengi (kontużjoni);
- raxx;
- uġiġh fil-gogi (artralġja);
- uġiġh jew debbulizza fil-muskoli (majalġja);
- uġiġh f'idejk u f'saqajk;
- spażmi fil-muskoli;
- uġiġh fid-dahar;
- uġiġh fl-għadam;
- għeja;
- reazzjonijiet fil-lok tal-injezzjoni;
- nefha fl-idejn u s-saqajn (edima periferali);
- sintomi li jixbħu lill-influenza (marda li tixbaħ lill-influenza);
- uġiġh;
- debbulizza (astenja);
- deni;
- sirda;
- tbengi;

- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew griżmejn li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs (anġioedima);
- gastroenterite;
- palpitazzjonijiet;
- infjammazzjoni tas-sinus (sinużite);
- infjammazzjoni tal-passaġġi li jgħorru l-arja lill-pulmun (bronkite);
- embolu tad-demm fil-vini (trombozi fil-vini tal-fond).

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 (jistgħu jfegġu fit-testijiet tad-demm jew tal-awrina)

- għadd ta' plejtlits fid-demm baxx (tromboċitopenija), u għadd ta' plejtlits fid-demm baxx (tromboċitopenija) wara li jitwaqqaf Nplate;
- għadd ta' plejtlits oġġla min-normal (tromboċitosi);
- anemija.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- insuffiċjenza tal-mudullun; disturb tal-mudullun li jikkawża ċikatriċi (mijelofibrozi); milsa kbira (splenomegalija); fsada mill-vaġina (emorraġija mill-vaġina), fsada mir-rektum (emorraġija mir-rektum); fsada mill-ħalq (emorraġija mill-ħalq); fsada mil-lok tal-injezzjoni fsada (emorraġija mil-lok tal-injezzjoni);
- attakk tal-qalb (infart mijokardijaku); il-qalb tħabbat aktar mis-soltu;
- sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertigo);
- problemi fl-ġhajnejn inkluż: fsada fl-ġhajn (emorraġija fil-konguntiva); diffikultà biex tiffoka jew vista mċajpra (disturb fl-akkomodazzjoni, papilledima jew disturb fl-ġhajnejn); telf tal-vista; ħakk fl-ġhajnejn; żieda fid-dmugħ, jew disturbi fil-vista;
- problemi fis-sistema diġestiva inklużi: rimettar; riħa fil-ħalq; diffikultà biex tibla (disfaġija); indigestjoni jew ħruq fl-istonku (marda ta' rifluss gastro-esofagali); demm fl-ippurgar (ematokeżja); skumdità fl-istonku; ulċeri fil-ħalq jew infafet fil-ħalq (stomatite); bidla fil-kulur tas-sniien;
- tnaqqis fil-piż; żieda fil-piż; intolleranza għall-alkohol; telf t'aptit (anoreksja jew nuqqas ta' aptit); deidrazzjoni;
- thossok ma tiflahx (telqa); uġiġħ fis-sider; irritabilità; nefha fil-wiċċ (edima fil-wiċċ); thoss is-shana; żieda fit-temperatura tal-ġisem; thossok nervuż;
- influwenza; infezzjoni lokalizzata; infjammazzjoni tal-passaġġi fl-imnieher u fil-griżmejn (nażofaringite);
- problemi fl-imnieher u fil-griżmejn li jinkludu: sogħla; imnieher inixxi (rinorreja); griżmejn xotti; qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs (dispneja); kongestjoni fl-imnieher; uġiġħ man-nifs (respirazzjoni bl-uġiġħ)
- ġogi minfuħin u juġġu ikkawżati minn uric acid (sustanza ffurmata meta l-ikel jiġi mmetabolizzat) (gota);
- ebusija fil-muskoli; dgħjufija fil-muskoli; uġiġħ fl-ispalla; kontrazzjonijiet fil-muskoli;
- problemi fis-sistema nervuża tiegħek inklużi kontrazzjonijiet mhux volontarji tal-muskoli (klonus); bidla fit-togħma (disġewżja); tnaqqis fis-sens tat-togħma (ipoġewżja); sensazzjoni ta' sensitività mnaqqsa, speċjalment fil-ġilda (ipoesteżja); bidla fil-funzjonijiet tan-nervituri fid-dirġhajin u r-riġlejn (newropatija periferali); embolu fis-sinus trasversali (trombozi fis-sinus trasversali);
- dipressjoni; ħolm mhux normali;
- jaqa' x-xaġġar (alopecja); sensitività għad-dawl (reazzjoni ta' fotosensittività); akne; reazzjoni allergika fil-ġilda wara kuntatt ma' allergen (dermatite tal-kuntatt); manifestazzjoni fil-ġilda b'raxx u nfafet (ekzema); ġilda xotta; ħmura fil-ġilda (eritema); raxx bi tqaxxir sever (raxx bil-qxur); tkabbir tax-xaġġar mhux normali; ħakk tal-ġilda u tħaxxin minħabba ħakk ripetut (marda tal-ħakk); fsada taħt il-wiċċ tal-ġilda jew tbenġil taħt il-ġilda (purpura); raxx fil-ġilda bl-ghoqiedi (raxx papulari); raxx fil-ġilda bil-ħakk (raxx pruritiku); raxx ġeneralizzat bil-ħakk (urtikarja); għoqda fil-ġilda (ghoqiedi fil-ġilda); riħa mhux normali tal-ġilda (riħa tal-ġilda mhux normali);

- problemi biċ-ċirkulazzjoni li jinkludu embolu tad-demm fil-vina prinċipali tal-fwied (trombozi fil-vina portali); pressjoni tad-demm baxxa (ipotensjoni); żieda fil-pressjoni tad-demm; imblukkar ta' kanal tad-demm jew (emboliżmu periferali); tnaqqis fil-fluss tad-demm fl-idejn, għekiesi jew saqajn (iskemija periferali); nefha u tagħqid ġo vina, li jistgħu jkunu estremament sensitivi meta tmisshom (flebite jew tromboflebite superfiċjali); embolu tad-demm (trombozi);
- disturb rari kkaratterizati minn perijodi ta' uġiġħ bi ħruq, ħmura u šana fis-saqajn u idejn (eritromelalġja).

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100 (jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm jew tal-awrina)

- tip rari ta' anemija fejn ikun hemm tnaqqis taċ-ċelluli ħomor tad-demm, ċelloli bojod tad-demm u plejtlits (anemija aplastika);
- għadd mizjud taċ-ċelluli tad-demm bojod (lewkoċitosi);
- produzzjoni żejda ta' plejtlits (tromboċitemja); żieda fl-għadd tal-plejtlits; għadd mhux normali ta' ċelluli tad-demm li jipprevjenu fsada (għadd ta' plejtlits mhux normali);
- bidliet f'xi testijiet tad-demm (żieda fit-transaminase; żieda f'lactate dehydrogenase fid-demm);
- jew kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm (majeloma multipla);
- proteina fl-awrina.

Effetti sekondarji possibbli fi tfal b'ITP

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10

- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq;
- uġiġħ fil-ħalq u fil-grizmejn (uġiġħ orofaringali);
- ħakk fl-immieher, imnieher iqattar jew imblukkar (rinite);
- sogħla;
- uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome;
- dijarea;
- raxx;
- deni;
- tbenġila (kontużjoni).

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10 persuni

- gastroenterite;
- grizmejn juġġħu u skumdità meta tibra' (faringite);
- infjammazzjoni tal-ġħajn (konguntivite);
- infezzjoni tal-widna;
- infjammazzjoni tas-sinus (sinużite);
- nefha fir-riglejn/idejn/saqajn;
- fsada taħt il-wiċċ tal-ġilda jew tbenġil taħt il-ġilda (purpura);
- raxx bil-ħakk (urtikarja).

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100

- għadd tal-plejtlits oġħla min-normal (tromboċitosi).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahżen Nplate

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Din il-mediċina tista' titneħħa mill-friġġ għal perijodu ta' 30 ġurnata f' temperatura tal-kamra (sa 25°C) meta maħżuna fil-kartuna oriġinali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nplate

- Is-sustanza attiva hija romiplostim.

Kull kunjett ta' Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih total ta' 230 mikrogramma ta' romiplostim. Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li jistgħu jingħataw 125 mikrogramma ta' romiplostim. Wara li jinħall, l-ammont li jista' jingħata ta' 0.25 mL ta' soluzzjoni fih 125 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

Kull kunjett ta' Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih total ta' 375 mikrogramma ta' romiplostim. Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li tistgħu jingħataw 250 mikrogramma ta' romiplostim. Wara li jinħall, l-ammont li jista' jingħata ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fih 250 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

Kull kunjett ta' Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih total ta' 625 mikrogramma ta' romiplostim. Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li jistgħu jingħataw 500 mikrogramma ta' romiplostim. Wara li jinħall, l-ammont li jista' jingħata ta' 1 mL ta' soluzzjoni fih 500 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), sucrose, L-histidine, hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.

Kif jidher Nplate u l-kontenut tal-pakkett

Nplate huwa trab abjad għal soluzzjoni għall-injezzjoni pprovdut f' kunjett tal-ħġieġ b' doża waħda.

Kartuna fiha kunjett wieħed 1 jew 4 kunjetti ta' 125 mikrogramma (għatu kannella fl-isfar), 250 mikrogramma (għatu aħmar) jew 500 mikrogramma romiplostim (għatu blu).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Manifattur

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
L-Irlanda

Manifattur

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**Rikostituzzjoni:**

Nplate huwa prodott sterili iżda mhux ippreservat u huwa maħsub biex jintuża darba biss. Nplate għandu jiġi rrikostitwit skont Prattika Asettika Tajba.

- **Nplate 125 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni** għandu jiġi rikostitwit b'0.44 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'volum li jista' jingħata ta' 0.25 mL. Kull

kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jistgħu jingħataw 125 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taħt).

jew

- **Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni** għandu jiġi rrikostitwit b'0.72 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'volum li jista' jingħataw ta' 0.5 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jista' jingħataw 250 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taħt).

jew

- **Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni** għandu jiġi rrikostitwit b'1.2 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'volum li jista' jingħataw ta' 1 mL. Kull kunjett fih spażju żejjed li jista' jimtela sabiex jiġi żgurat li jista' jingħataw 500 mcg ta' romiplostim (ara t-tabella tal-kontenut tal-kunjett hawn taħt).

Kontenut tal-Kunjett:

Kunjett għall-użu ta' darba ta' Nplate	Kontenut totali ta' romiplostim fil-kunjett		Volum ta' ilma għall-injezzjoni sterili		Prodott u volum li jistgħu jingħataw	Konċentrazzjoni finali
125 mcg	230 mcg	+	0.44 mL	=	125 mcg f'0.25 mL	500 mcg/mL
250 mcg	375 mcg	+	0.72 mL	=	250 mcg f'0.50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1.20 mL	=	500 mcg f'1.00 mL	500 mcg/mL

Meta jiġi rrikostitwit il-prodott mediċinali għandu jintuża biss ilma għall-injezzjonijiet sterili. Soluzzjonijiet ta' sodium chloride jew ilma batterjostatiku m'għandhomx jintużaw biex tiġi rrikostitwita il-mediċina.

Ilma għall-injezzjonijiet għandu jiġi njetat għal-kunjett. Il-kontenut tal-kunjett jista' jithallat bil-mod u jinqaleb ta' taħt fuq waqt id-dissoluzzjoni. **Il-kunjett m'għandux jithawwad jew jiċċaqlaq b'mod vigoruż.** Generalment, id-dissoluzzjoni ta' Nplate tiegħu inqas minn żewġ minuti. Qabel l-ġoti ifli s-soluzzjoni viżwalment għal xi frak u bidla fil-kulur. Is-soluzzjoni rrikostitwita għandha tkun ċara u bla kulur u m'għandhiex tingħata jekk ikun osservat xi frak u/jew bidla fil-kulur.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-mediċina għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih il-perijodu u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużaha u normalment m'humex aktar minn 24 siegħa f'25°C jew 24 siegħa fi friġġ (2°C – 8°C), meta protett mid-dawl.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Dilwizzjoni (mehtieġa meta d-doża kkalkulata tal-pazjent individwali hija inqas minn 23 mcg)

Ir-rikostituzzjoni inizjali ta' romiplostim b'volumi indikati ta' ilma għal injezzjonijiet sterili tagħti konċentrazzjoni ta' 500 mcg/mL f'kull daqs ta' kunjett. Jekk id-doża kkalkulata tal-pazjent individwali hija anqas minn 23 mcg, huwa mehtieġ pass ieħor ta' dilwizzjoni għal 125 mcg/mL b'**soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride** biex jiġi żgurat volum preċiż (ara t-tabella hawn taħt).

Linji Gwida għad-Dilwizzjoni:

Nplate kunjett għall-użu ta' darba	Żid dan il-volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride mal- kunjett rikostitwit	Konċentrazzjoni wara d-dilwizzjoni
125 mcg	1.38 mL	125 mcg/mL
250 mcg	2.25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3.75 mL	125 mcg/mL

Għad-dilwizzjoni għandha tintuża biss soluzzjoni għall-injezzjoni mingħajr preservattivi u sterili ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Dextrose (5%) fl-ilma jew ilma sterili għall-injezzjoni m'għandhomx jintużaw għad-dilwizzjoni. L-ebda dilwent ieħor ma gie ittestjat.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żminijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C f'siringi li jintużaw darba u jintremew, jew 4 sigħat fil-frigġ (2°C - 8°C) fil-kunjetti oriġinali, protetti mid-dawl.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Nplate 250 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Nplate 500 mikrogramma trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Romiplostim

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Nplate u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nplate
3. Kif għandek tuża Nplate
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Nplate
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti ta' injezzjoni ta' Nplate

1. X'inhum Nplate u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Nplate hija romiplostim, li hija proteina użata għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejtlits f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni primarja (msejha ITP). ITP hija marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tiegħek tiddistruġgi l-plejtlits tagħha stess. Plejtlits huma ċ-ċelluli fid-demm tiegħek li jgħinu jagħlu feriti u jiffurmaw demm magħqud. Għadd ta' plejtlits baxx ħafna jista' jikkawża tbenġil u fsada ta' natura serja.

Nplate jintuża għat-trattament ta' pazjenti adulti (b'età minn 18-il sena 'l fuq) b'ITP li tista' tkun tneħħilhom il-milsa jew le u li kienu ttrattati minn qabel b'kortikosteroidi jew immunoglobulini, meta dawn it-tipi ta' trattamenti ma jaħdmux.

Nplate jaħdem billi jstimola l-mudullun tal-ghadam (parti tal-ghadam li tagħmel ċelluli tad-demm) biex jipproduci aktar plejtlits. Dan għandu jgħin biex jevita tbenġil u fsada assoċjati ma' ITP.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Nplate

Tużax Nplate:

- jekk inti allergiku għal romiplostim jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku/a għall-medicini oħra magħmula minn teknoloġija tad-DNA bl-użu tal-mikro-organizmu *Escherichia coli* (*E. coli*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Jekk tieqaf tiehu Nplate x'aktarx li jerga' jkun hemm għadd ta' plejtlits tad-demm baxx (tromboċitopenija). Jekk tieqaf tiehu Nplate l-għadd tal-plejtlits tiegħek se jkollu jiġi ssorveljat, u t-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek prekawzjonijiet xierqa.

- Jekk għandek riskju ta' tagħqid tad-demmm jew jekk tagħqid tad-demmm huwa komuni fil-familja tiegħek. Ir-riskju li jagħqad id-demmm jista' jżied wkoll jekk inti:
 - għandek problemi fil-fwied;
 - anzjan/anzjana (≥ 65 sena);
 - qieghed fis-sodda b'mod permanenti;
 - għandek kanċer;
 - qed tieħu l-pillola kontraċettiva jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni;
 - dan l-aħħar kellek xi operazzjoni jew xi korriment;
 - għandek piż żejjed;
 - tpejjep.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Nplate.

Jekk għandek għadd ta' plejtlits tad-demmm għoli ħafna dan jista' jżid ir-riskju li jagħqad id-demmm. It-tabib tiegħek se jaġġusta d-doża tiegħek ta' Nplate sabiex jassigura li l-għadd tal-plejtlits ma jsirx għoli wisq.

Bidliet fil-mudullun tal-għadam (żieda f'*reticulin* u possibbiltà ta' fibrozi fil-mudullun tal-għadam)

Użu fit-tul ta' Nplate jista' jwassal għall-bidliet fil-mudullun tal-għadam tiegħek. Dawn il-bidliet jistgħu jwasslu għal ċelluli tad-demmm mhux normali jew li ġismek jagħmel inqas ċelluli tad-demmm. Il-forma ħafifa ta' dawn il-bidliet fil-mudullun tal-għadam hija msejja "żieda fir-*reticulin*" u kienet osservata fil-provi kliniċi ta' Nplate. Mhux magħruf jekk din tistax tavanza għall-forma aktar severa msejja "fibrozi." Sinjali ta' bidliet fil-mudullun tal-għadam jistgħu jidhru bħala anormalitajiet fit-testijiet tad-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk testijiet tad-demmm mhux normali jfissirx li għandek bżonn testijiet tal-mudullun tal-għadam jew jekk għandekx twaqqaf Nplate.

Irkadar ta' kanċers tad-demmm

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jieħu bijopsija tal-mudullun jekk jiġi deċiż li dan huwa neċessarju biex jiġi żgurat li għandek ITP, u mhux xi kondizzjoni oħra bħal Sindrome Mijelodisplastika (MDS). Jekk għandek MDS u tirċievi Nplate jista' jkollok żieda fl-għadd ta' ċelluli blast u l-kondizzjoni ta' MDS tiegħek tista' taggrava u ssir lewkimja majelojda akuta, li huwa tip ta' kanċer tad-demmm.

Telf ta' rispons għal romiplostim

Jekk ikollok esperjenza ta' telf ta' rispons jew falliment li żżomm rispons tal-plejtlits bi trattament b'romiplostim, it-tabib tiegħek se jinvestiga r-raġunijiet ta' dan, inkluż jekk għandekx żieda fil-fibri fil-mudullun tal-għadam (*reticulin*) jew jekk żviluppajtx antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività ta' romiplostim.

Tfal u adolexxenti

Nplate mhux rakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Nplate

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Jekk qed tieħu wkoll mediċini li jipprevjenu tagħqid tad-demmm (sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmm jew terapija kontra l-plejtlits) hemm riskju akbar ta' fsada. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

Jekk qed tieħu kortikosteroidi, danazol, u/jew azathioprine, li għandek mnejn tkun qed tirċievi għat-trattament tal-ITP tiegħek, dawn jistgħu jitnaqqsu jew jitwaqqfu meta jingħataw flimkien ma' Nplate.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Nplate mhux rakkomandat jekk inti tqila sakemm mhux indikat mit-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk romiplostim jinstabx fil-ħalib tal-omm. Nplate mhux rakkomandat għall-użu jekk qed tredda'. Deċizzjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf it-terapija b'romiplostim għandha tittiehed b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju ta' terapija b'romiplostim għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel issuq jew thaddem magni peress li xi effetti sekondarji (eż. attacchi temporanji ta' sturdament) jistghu jnaqqsu l-ħila tiegħek biex tagħmel dan b'mod sikur.

3. Kif għandek tuża Nplate

Nplate se jingħata taħt is-superviżjoni diretta tat-tabib tiegħek, li se jikkontrolla mill-viċin l-ammont ta' Nplate li se jingħatalek.

Nplate jingħata bhala injezzjoni taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa.

Id-doża tal-bidu hija mikrogramma ta' Nplate kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek darba fil-ġimgħa. It-tabib se jgħidlek kemm għandek tiehu. Nplate għandu jiġi injettat darba fil-ġimgħa biex iżomm l-għadd tal-plejtlits tiegħek għoli. It-tabib se jiehu kampjuni tad-demem b'mod regolari biex ikejjel kif qed jirrispondu l-plejtlits tiegħek u jista' jaġġusta d-doża tiegħek skont il-bżonn.

Ladarba l-għadd ta' plejtlits tiegħek huwa kkontrollat it-tabib se jkompli jiċċekkja d-demem tiegħek b'mod regolari. Id-doża tiegħek tista' tiġi aġġustata aktar biex jinżamm kontroll tal-għadd ta' plejtlits fit-tul.

Dejjem għandek tuża Nplate skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek tiċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif għandek tuża Nplate.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti ta' injezzjoni ta' Nplate

Wara tahrig xieraq, it-tabib tiegħek għandu mnejn jippermetti wkoll li tinjetta Nplate inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet fl-aħħar ta' dan il-fuljett dwar kif tinjetta Nplate, kif diskuss mat-tabib tiegħek. Jekk it-tabib tiegħek ippermetta li tinjetta inti stess, għandek iżżur lit-tabib tiegħek kull xahar biex it-tabib jiddetermina jekk Nplate huwiex qed jaħdem għalik jew jekk hemmx bżonn li jiġi kkunsidrat trattament ieħor.

Wara l-ewwel xahar ta' għoti ta' Nplate lilek innifsek, se jkollok bżonn turi li għadek taf tipprepara u tinjetta Nplate b'mod korrett.

Jekk tuża Nplate aktar milli suppost

It-tabib tiegħek se jiżgura li tirċievi l-ammont xieraq ta' Nplate. Jekk ingħatajt Nplate aktar milli suppost, tista' ma thossx sintomi fiżiċi iżda l-għadd ta' plejtlits fid-demem tiegħek jista' jiżdied għal-livelli għolja hafna u dan jista' jżid ir-riskju ta' tagħqid tad-demem. Għalhekk jekk it-tabib tiegħek jissuspetta li ngħatajt aktar Nplate milli suppost huwa rrakkomandat li tiġi ssorveljat għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji u li tingħata t-trattament xieraq immedjatament.

Jekk it-tabib tiegħek ippermetta li tinjetta Nplate inti stess u tuża Nplate aktar milli suppost, għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tuża Nplate inqas milli suppost

It-tabib tiegħek se jiżgura li inti tirċievi l-ammont korrett ta' Nplate. Jekk ġejt mogħti inqas Nplate milli suppost, jista' ma jkollokx esperjenza ta' sintomi fiżiċi iżda l-ghadd ta' plejtlits fid-demmi tiegħek jista' jibbaxxa u dan jista' jżid ir-riskju ta' fsada. Għalhekk, jekk it-tabib tiegħek jissuspetta li ngħatalek inqas Nplate milli suppost, huwa rrakkomandat li tkun immonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' effetti sekondarji u li inti tingħata trattament xieraq minnufih.

Jekk it-tabib tiegħek ippermetta li tinjetta Nplate inti stess u tuża Nplate inqas milli suppost, għarraf lit-tabib tiegħek immedjament.

Jekk tinsa tuża Nplate

Jekk insejt doża ta' Nplate, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek meta għandek tiehu d-doża li jmiss.

Jekk it-tabib tiegħek ippermetta li tinjetta inti stess u tinsa tagħti l-injezzjoni lilek innifsek, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjament.

Jekk tieqaf tuża Nplate

Jekk tieqaf tuża Nplate x'aktarx li jerga' jkollok għadd baxx ta' plejtlits fid-demmi (tromboċitopenija). It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tuża Nplate.

Kif tinjetta Nplate inti stess

It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li huwa aħjar għalik li tinjetta Nplate inti stess. It-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek se juruk kif tinjetta lilek innifsek b'Nplate. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma ġejtx imħarreġ. Huwa importanti ħafna li tipprepara Nplate sew u li tiehu d-doża korretta (ara sezzjoni 7. Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti ta' injezzjoni ta' Nplate, fl-aħħar ta' dan il-fuljett).

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10

- uġiġh ta' ras;
- reazzjoni allergika;
- infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq.

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- disturb fil-mudullun tal-ghadam, inkluż żieda fil-fibri tal-mudullun tal-ghadam (*reticulin*);
- diffikultà biex torqod (insomnija);
- sturdament;
- tingiż jew tnefnim fl-idejn u s-saqajn (parasteżija);
- emigranja;
- ħmura fil-ġilda (fwawar);
- demm magħqud f'arterja tal-pulmun (emboliżmu pulmonari);
- tqalligħ;
- dijarea;
- uġiġh ta' żaqq;
- indigestjoni (dispepsja);
- stitikezza;

- ħakk fil-ġilda (prurite);
- fsada taħt il-ġilda (ekkimosi);
- tbengil (kontużjoni);
- raxx;
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja);
- uġiġħ jew debbulizza fil-muskoli (majalġja);
- uġiġħ f'idejk u f'saqajk;
- spażmi fil-muskoli;
- uġiġħ fid-dahar;
- uġiġħ fl-ġhadam;
- għeja;
- reazzjonijiet fil-lok tal-injezzjoni;
- nefha fl-idejn u s-saqajn (edima periferali);
- sintomi li jixbħu lill-influenza (marda li tixbah lill-influenza);
- uġiġħ;
- debbulizza (astenja);
- deni;
- sirda;
- tbengil;
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew griżmejn li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tieħu n-nifs (angjoedima);
- gastroenterite;
- palpitazzjonijiet;
- infjammazzjoni tas-sinus (sinużite);
- infjammazzjoni tal-passaġġi li jgħorru l-arja lill-pulmun (bronkite);
- embolu tad-demem fil-vini (trombozi fil-vini tal-fond).

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 (jistgħu jfeġġu fit-testijiet tad-demem jew tal-awrina)

- għadd ta' plejtlits fid-demem baxx (tromboċitopenija), u għadd ta' plejtlits fid-demem baxx (tromboċitopenija) wara li jitwaqqaf Nplate;
- għadd ta' plejtlits oġġla min-normal (tromboċitosi);
- anemija.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- insuffiċjenza tal-mudullun; disturb tal-mudullun li jikkawża ċikatriċi (mijelofibrozi); milsa kbira (splenomegalija); fsada mill-vaġina (emorraġija mill-vaġina), fsada mir-rektum (emorraġija mir-rektum); fsada mill-ħalq (emorraġija mill-ħalq); fsada mil-lok tal-injezzjoni fsada (emorraġija mil-lok tal-injezzjoni);
- attakk tal-qalb (infart mijokardijaku); il-qalb tħabbat aktar mis-soltu;
- sturdament jew sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertigo);
- problemi fl-ġhajnejn inkluż: fsada fl-ġhajn (emorraġija fil-konguntiva); diffikultà biex tiffoka jew vista m'ajpra (disturb fl-akkomodazzjoni, papilledima jew disturb fl-ġhajnejn); telf tal-vista; ħakk fl-ġhajnejn; zieda fid-dmugħ, jew disturbi fil-vista;
- problemi fis-sistema diġestiva inklużi: rimettar; riħa fil-ħalq; diffikultà biex tibla (disfaġija); indigestjoni jew ħruq fl-istonku (marda ta' rifluss gastro-esofagali); demem fl-ippurgar (ematokeżja); skumdità fl-istonku; ulċeri fil-ħalq jew infafet fil-ħalq (stomatite); bidla fil-kulur tas-snien;
- tnaqqis fil-piż; zieda fil-piż; intolleranza għall-alkoħol; telf t'aptit (anoreksja jew nuqqas ta' aptit); deidrazzjoni;
- thossok ma tiflaħx (telqa); uġiġħ fis-sider; irritabilità; nefha fil-wiċċ (edima fil-wiċċ); thoss is-shana; zieda fit-temperatura tal-ġisem; thossok nervuż;
- influwenza; infezzjoni lokalizzata; infjammazzjoni tal-passaġġi fl-immieher u fil-griżmejn (nażofaringite);

- problemi fl-immnieher u fil-grizmejn li jinkludu: sogħla; immnieher inixxi (rinorreja); grizmejn xotti; qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs (dispneja); kongestjoni fl-immnieher; uġiħ man-nifs (respirazzjoni bl-uġiħ)
- ġogi minfuħin u juġġu ikkawżati minn uric acid (sustanza ffurmata meta l-ikel jiġi mmetabolizzat) (gota);
- ebusija fil-muskoli; dgħjufija fil-muskoli; uġiħ fl-ispalla; kontrazzjonijiet fil-muskoli;
- problemi fis-sistema nervuża tiegħek inklużi kontrazzjonijiet mhux volontarji tal-muskoli (klonus); bidla fit-togħma (disġewżja); tnaqqis fis-sens tat-togħma (ipoġewżja); sensazzjoni ta' sensitività mnaqqsa, speċjalment fil-ġilda (ipoesteżja); bidla fil-funzjonijiet tan-nervituri fid-dirgħajn u r-riġlejn (newropatija periferali); embolu fil-sinus trasversali (trombożi fis-sinus trasversali);
- dipressjoni; holm mhux normali;
- jaqa' x-xagħar (alopecja); sensitività għad-dawl (reazzjoni ta' fotosensittività); akne; reazzjoni allergika fil-ġilda wara kuntatt ma' allergen (dermatite tal-kuntatt); manifestazzjoni fil-ġilda b'raxx u nfafet (ekżema); ġilda xotta; ħmura fil-ġilda (eritema); raxx bi tqaxxir sever (raxx bil-qxur); tkabbir tax-xagħar mhux normali; ħakk tal-ġilda u thaxxin minħabba ħakk ripetut (marda tal-ħakk); fsada taħt il-wieċ tal-ġilda jew tbengil taħt il-ġilda (purpura); raxx fil-ġilda bl-ghoqiedi (raxx papulari); raxx fil-ġilda bil-ħakk (raxx pruritiku); raxx ġeneralizzat bil-ħakk (urtikarja); għoqda fil-ġilda (ghoqiedi fil-ġilda); riħa mhux normali tal-ġilda (riħa tal-ġilda mhux normali);
- problemi biċ-ċirkulazzjoni li jinkludu embolu tad-demmi fil-vina prinċipali tal-fwied (trombożi fil-vina portali); pressjoni tad-demmi baxxa (ipotensjoni); żieda fil-pressjoni tad-demmi; imblukkar ta' kanal tad-demmi jew (emboliżmu periferali); tnaqqis fil-fluss tad-demmi fl-idejn, għekiesi jew saqajn (iskemija periferali); nefha u tagħqid ġo vina, li jistgħu jkunu estremament sensittivi meta tmisshom (flebite jew tromboflebite superfiċjali); embolu tad-demmi (trombożi);
- disturb rari kkaratterizzati minn perijodi ta' uġiħ bi ħruq, ħmura u shana fis-saqajn u idejn (eritromelalġja).

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100 (jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmi jew tal-awrina)

- tip rari ta' anemija fejn ikun hemm tnaqqis taċ-ċelluli ħomor tad-demmi, ċelloli bojod tad-demmi u plejtlits (anemija aplastika);
- għadd miżjud taċ-ċelluli tad-demmi bojod (leukoċitosi);
- produzzjoni żejda ta' plejtlits (tromboċitemja); żieda fl-għadd tal-plejtlits; għadd mhux normali ta' ċelluli tad-demmi li jipprevjenu fsada (għadd ta' plejtlits mhux normali);
- bidliet f'xi testijiet tad-demmi (żieda fit-transaminase; żieda f'lactate dehydrogenase fid-demmi);
- jew kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demmi (majeloma multipla);
- proteina fl-awrina.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nplate

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Din il-medicina tista' titneħħa mill-friġġ għal perijodu ta' 30 ġurnata f' temperatura tal-kamra (sa 25°C) meta maħżuna fil-kartuna oriġinali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**X'fih Nplate**

- Is-sustanza attiva hija romiplostim.

Kull kunjett ta' Nplate 250 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih total ta' 375 mikrogramma ta' romiplostim. Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li jistgħu jingħataw 250 mikrogramma ta' romiplostim. Wara li jinħall, l-ammont li jista' jingħata ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fih 250 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

Kull kunjett ta' Nplate 500 mikrogramma trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fih total ta' 625 mikrogramma ta' romiplostim. Spazju żejjed li jista' jimtela huwa inkluż f'kull kunjett sabiex jiġi żgurat li jistgħu jingħataw 500 mikrogramma ta' romiplostim. Wara li jinħall, l-ammont li jista' jingħata ta' 1 mL ta' soluzzjoni fih 500 mikrogramma ta' romiplostim (500 mikrogramma/mL).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Trab: mannitol (E421), sucrose, L-histidine, hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH) u polysorbate 20.
Solvent: ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Nplate u l-kontenut tal-pakkett

Nplate huwa trab abjad għal soluzzjoni għall-injezzjoni pprovdut f' kunjett tal-ħġieg għall-użu ta' darba ta' 5 mL.

Nplate huwa fornut bħala pakkett ta' wieħed jew multipack li fih 4 pakketti. Kull pakkett fih: Kunjett wieħed b'250 mikrogramma jew b'500 mikrogramma ta' romiplostim.

Siringa mimlija għal-lest waħda li fiha 0.72 jew 1.2 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għar-rikostituzzjoni.

Plunger rod għas-siringa mimlija għal-lest.

Adattatur sterili tal-kunjett.

Siringa sterili ta' 1 mL b'Luer lock.

Labra sterili tas-sigurtà.

4 imsielaħ tal-alkohol.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

L-Olanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

Manifattur

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
L-Irlanda

Manifattur

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

7. Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti ta' injezzjoni ta' Nplate

Din is-sezzjoni fiha tagħrif dwar kif tagħti injezzjoni ta' Nplate lilek innifsek. Huwa importanti li ma tippruvax tagħti injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejt taħriġ mit-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar għall-ghajnuna. Huwa importanti hafna li l-prodott jiġi ppreparat b'mod korrett u li tittiehed id-doża korretta.

Din is-sezzjoni hija mqassma fis-sottosezzjonijiet li ġejjin:

Qabel tibda

L-Ewwel Pass. Ipprepara l-materjal għall-injezzjoni
It-Tieni Pass. Ipprepara kunjett għall-użu, ehmeż l-adattatur tal-kunjett
It-Tielet Pass. Ipprepara s-siringa tal-ilma sterili
Ir-Raba' Pass. Holl Nplate billi tinjetta l-ilma ġol-kunjett
Il-Hames Pass. Ipprepara siringa ġdida għall-injezzjoni
Is-Sitt Pass. Ipprepara l-labra tal-injezzjoni
Is-Seba' Pass. Aghżel u pprepara sit għall-injezzjoni

It-Tmin Pass. Kif tinjetta l-likwidu ta' Nplate
Id-Disa' Pass. Rimi tal-provvisti

Qabel tibda

Aqra sew l-istruzzjonijiet kollha dwar l-użu. Dawn l-istruzzjonijiet huma għall-pazjenti li diġà gew imharrġa dwar kif jagħtu l-injezzjoni lilhom infushom mill-professjonist fil-qasam mediku tagħhom, bħal tabib, infermier, jew spiżjar. Jekk ma ġejtx imharreġ, jekk jogħġbok ikkuntattja lill-professjonist fil-qasam mediku tiegħek.

Il-kit biex tinjetta lilek innifsek ta' Nplate għandha tinżamm fil-pakkett originali sakemm tintuża sabiex tipproteġi l-kunjett ta' Nplate mid-dawl. Żomm il-kit biex tinjetta lilek innifsek ta' Nplate fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Ladarba Nplate jinhall, injetta minnufih.

Jista' jkun li jkollok Nplate żejjed wara li tagħti d-doża preskritta. Tergax tuża Nplate! Kwalunkwe Nplate mahlul żejjed għandu jintrema immedjatement wara li titlesta l-proċedura tal-injezzjoni. Nplate li jkun baqa' żejjed fil-kunjett m'għandu QATT jerga' jintuża mill-ġdid għall-injezzjoni oħra.

L-Ewwel Pass. Ipprepara l-materjal għall-injezzjoni

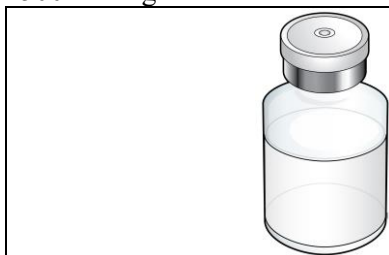
Għamel dan li ġej:

- Għażel post imdawwal sew u ċatt biex taħdem fuqu, bħal mejda.
- Ohroġ il-kit biex tinjetta lilek innifsek ta' Nplate mill-frigġ. **Tużax jekk iffriżat.** Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar il-ħażna, ikkuntattja lill-professjonist fil-qasam mediku tiegħek għal aktar istruzzjonijiet. **Iċċekkja d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kit biex tinjetta lilek innifsek. Jekk id-data ta' meta tiskadi tkun għaddiet, tużahx.** Ieqaf u kkuntattja l-professjonist fil-qasam mediku tiegħek.
- **Nota:** Jekk il-professjonist fil-qasam mediku tiegħek għarfek li d-doża ta' Nplate tiegħek teħtieġ aktar minn injezzjoni waħda ta' Nplate, se jkollok bżonn tuża aktar minn kit waħda biex tinjetta lilek innifsek. Segwi l-passi kif deskritt f'dan il-fuljett u uża n-numru ta' kits biex tinjetta lilek innifsek li għandek bżonn biex tilhaq id-doża preskritta ta' Nplate.
- **Kun żgur li għandek l-oġġetti li ġejjin:**

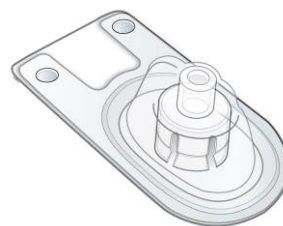
Pakkett ta' imsielah tal-alkohol x4



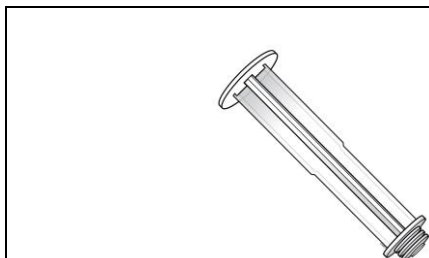
Kunjett ta' trab, ta' 250 mikrogramma JEW ta' 500 mikrogramma **x1**



Adattatur tal-kunjett ta' 13 mm **x1**



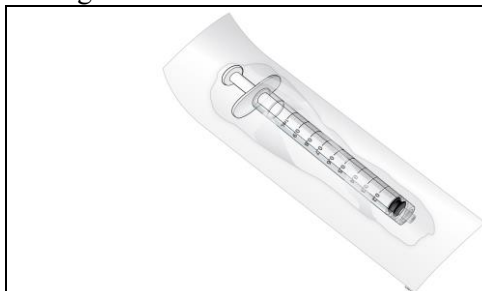
Bastun tal-planger għas-siringa mimlija għal-lest b'ilma sterili **x1**



Siringa mimlija għal-lest b'ilma sterili **x1**



Siringa b'tarf Luer-lock ta' 1 ml **x1**



Labra sikura biex tinjetta **x1**



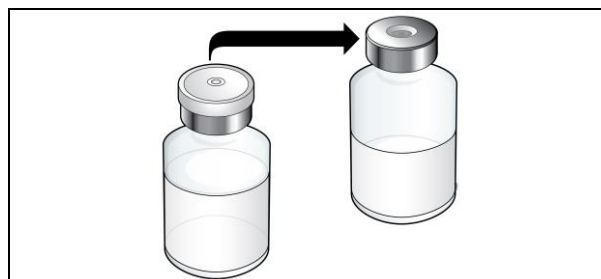
- **Tiftaħx** l-oġġetti qabel ordnat biex tagħmel dan fl-istruzzjonijiet.
- **Tużax** komponenti li għandhom evidenza ta' tbaġħ jew ħsara.
- **Terġax** tuża oġġetti użati.

It-Tieni Pass. Ipprepara kunjett għall-użu, ehmeż l-adattatur tal-kunjett

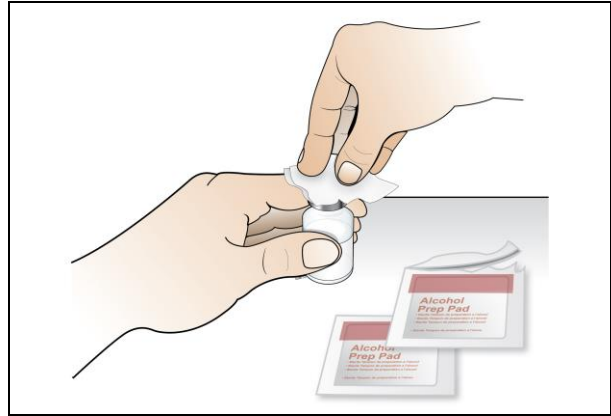
X'għandek tuża: 2 pakketti ta' imsielaħ tal-alkoħol, kunjett wiehed, u pakkett ta' adattatur tal-kunjett wiehed.

Għamel li ġej:

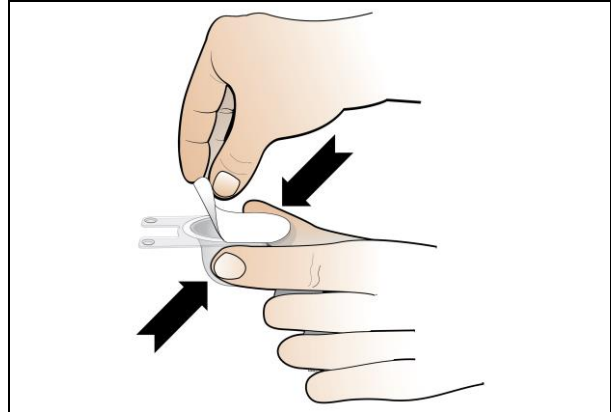
- **Aħsel idejk** bis-sapun u ilma sħun.
- **Naddaf il-wieċ** ċatt li se taħdem fuqu b'imselha tal-alkoħol ġdida.
- **Nehhi l-ghatu tal-plastik aħmar** (250 mikrogramma) jew blu (500 mikrogramma) mill-kunjett.



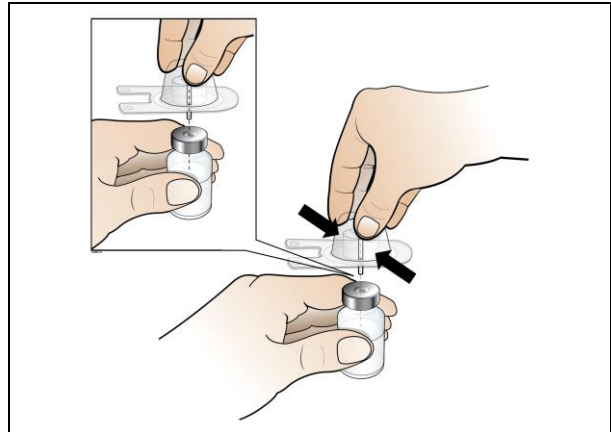
- Bl-użu ta' imselha tal-alkoħol ġdida **naddaf it-tapp tal-kunjett.**
- **Tmissx** it-tapp tal-kunjett wara li tkun naddaftu.



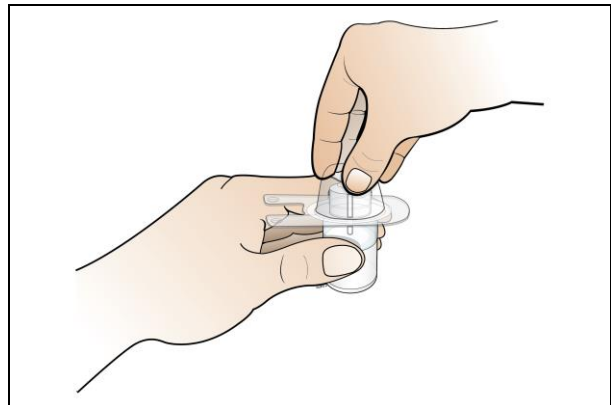
- **Qaxxar ir-rinforz tal-karta bil-mod mill-adattatur tal-kunjett waqt li żżomm l-adattatur tal-kunjett fil-pakkett tal-plastik.**
- **Tmissx** it-tapp tal-kunjett jew it-tarf tal-adattatur tal-kunjett.



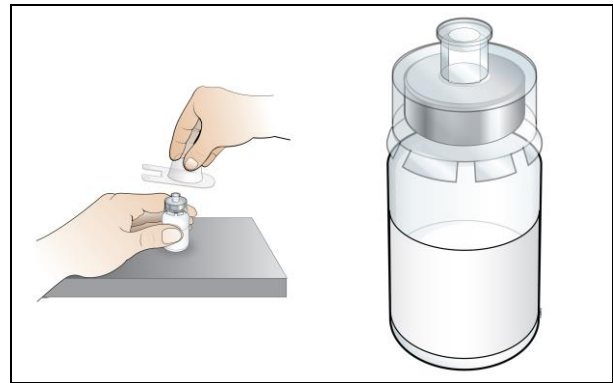
- Waqt li żżomm il-kunjett **fuq mejda**, u l-adattatur tal-kunjett fil-pakkett tal-plastik, **ġib it-tarf tal-adattatur tal-kunjett maċ-ċentru tat-tapp fuq il-kunjett.**



- **Imbotta l-adattatur tal-kunjett l-isfel fuq il-kunjett sakemm jehel sod fil-postu u inti ma tkunx tista' timbotta aktar l-isfel.**



- **Nehhi l-pakkett tal-plastik tal-adattatur tal-kunjett, waqt li thalli l-adattatur tal-kunjett fuq il-kunjett.**
- **Tmissx il-parti ta' fuq tal-adattatur tal-kunjett.**



It-Tielet Pass. Ipprepara s-siringa tal-ilma sterili

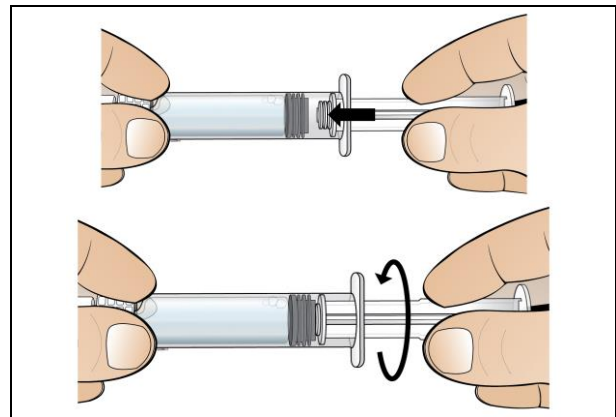
X'ghandek tuża: Siringa mimlija għal-lest b'ilma sterili u bastun tal-planger.

Qabel tibda it-tielet pass jekk jogħġbok innota dan li ġej:

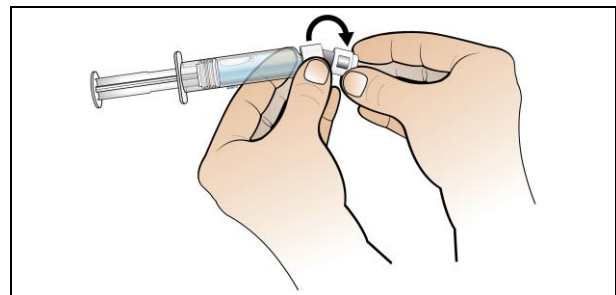
- Il-bastun tal-planger magħmul minn plastik ċar **DEJJEM GĦANDU** jitwaħħal l-ewwel qabel tqaċċat it-tarf abjad tas-siringa mimlija għal-lest bl-ilma. Wettaq pass 3a qabel pass 3b.

Ghamel li ġej:

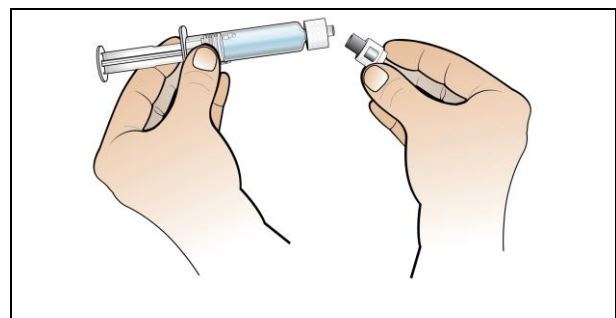
- **Pass 3a: Waħħal il-bastun tal-planger magħmul minn plastik ċar mas-siringa mimlijagħal-lest b'ilma sterili billi tpoġġi t-tarf bil-kamin tal-bastun tal-planger fis-siringa u b'attenzjoni ddawwar il-bastun lejn il-lemin għal fuq il-planger griż tas-siringa, sakemm thoss ftit reżistenza. Tissikkax iżżejjed.**



- **Pass 3b: Waqt li żzomm is-siringa b'id waħda, bl-id l-oħra ilwi it-tarf tal-ghatu tal-plastik abjad l-isfel. Dan se jikser is-sigill tal-ghatu tal-plastik abjad.**



- Ladarba s-sigill jinkiser, **nehhi l-ghatu tal-plastik abjad billi tiġbed. Se tara lasktu griż ġol-ghatu.**



Ir-Raba' Pass. Holl Nplate billi tinjetta l-ilma ġol-kunjett

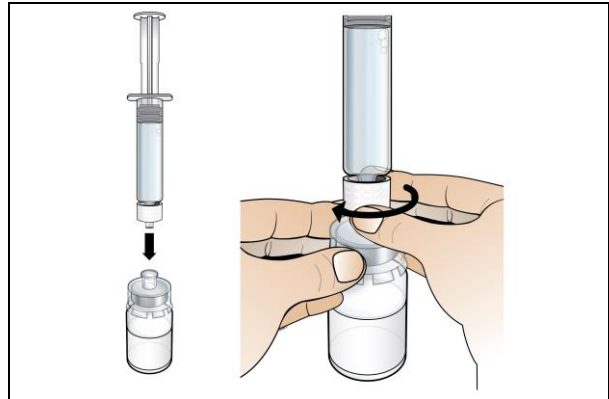
X'ghandek tuża: Siringa mimlija għal-lest b'ilma sterili u kunjett bl-adattatur tal-kunjett imwahaħħal.

Qabel tibda r-raba' pass jekk jogħġbok innota dan li ġej:

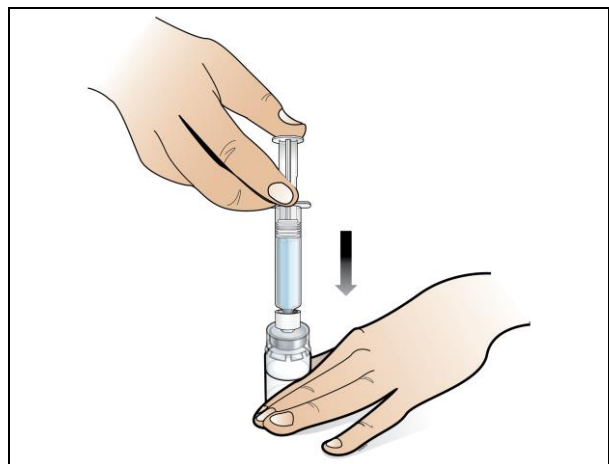
- **Dewweb** bil-mod u bir-reqqa. Dan il-prodott huwa proteina u l-proteini faċilment jista' jiġrilhom il-ħsara jekk jiġhaltu mhux kif suppost u jekk jiġhawdu b'mod eċċessiv.

Għamel li ġej:

- **Waqt li żżomm il-kunjett fuq il-mejda, wahaħħal is-siringa mimlija bl-ilma mal-adattatur tal-kunjett** billi żżomm il-ġenb tal-adattatur tal-kunjett b'id waħda u bl-id l-oħra ddawwar it-tarf tas-siringa bil-mod lejn il-lemin għal fuq l-adattatur sakemm thoss f'tit reżistenza.



- **Bil-mod hafna u b'attenzjoni imbotta l-bastun tal-plaġer l-isfel biex tinjetta l-ilma kollu tas-siringa fil-kunjett.** L-ilma għandu jinżel bil-mod fuq trab.
- **Tisfurzax l-ilma għal ġol-kunjett.**
- **Nota:** Wara li tinjetta l-ilma fil-kunjett huwa komuni li l-plaġer jerġa' jitla' 'l fuq. M'għandekx għalfejn tkompli tagħfas il-plaġer għall-bqija tar-Raba' Pass

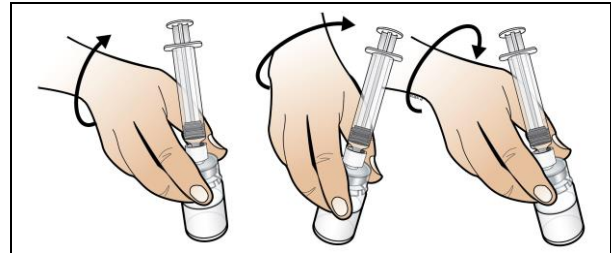


Imbotta bil-mod u b'attenzjoni

Qabel tkompli:

- **Kun ċert** li l-ilma kollu jiġi injettat mis-siringa għal ġol-kunjett qabel tholl.

- **Waqt** li żżomm il-parti fejn il-kunjett u l-adattatur tal-kunjett jehlu flimkien bejn subajk, bil-mod dawwar il-kunjett billi ddawwar il-polz tiegħek sakemm it-trab ikun inhall kollu u l-likwidu fil-kunjett ikun ċar u bla kulur.



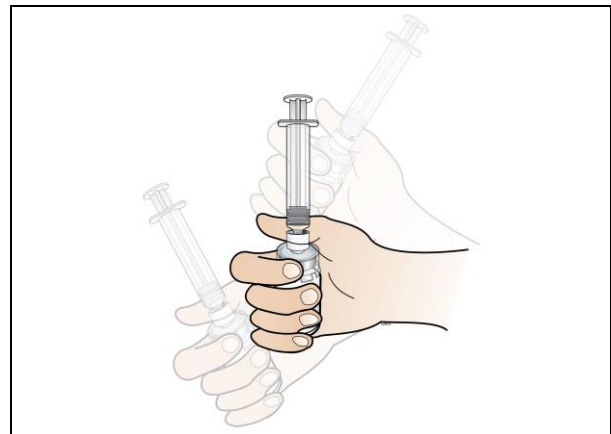
Korrett

- **Dawwar** il-kunjett bil-mod

- **Thawwadx** il-kunjett.

- **M'għandekx** tgerbeb il-kunjett bejn il-pali ta' idejk

- **Nota:** Jista' jieħu sa 2 minuti biex it-trab jinhall għal kollox.



Mhux korrett

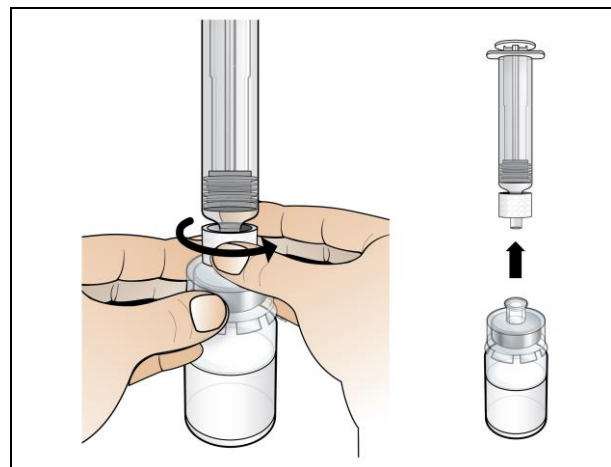
Qabel tkompli:

- **Spezzjona** viżwalment il-likwidu mahlul għall-frak u/jew tibdil fil-kulur. Għandu jkun ċar u bla kulur u mahlul kompletament.

- **Nota:** Jekk ikun **hemm xi kulur jew xi frak fil-likwidu**, ikkuntattja lill-professjonist fil-qasam mediku tiegħek.

- **Kun ċert** li l-likwidu ikun inhall għal kollox qabel tneħhi s-siringa.

- **Meta Nplate jinhall kompletament, nehhi s-siringa vojta minn mal-adattatur tal-kunjett billi ddawwar lejn ix-xellug.**



- **Armi s-siringa vojta** f'kontenitur għall-affarijiet li jaqtgħu jew perikolużi. Żomm il-Kunjett ta' Nplate mahlul. Ipprepara siringa ġdida għall-injezzjoni minnufih.

- **Iddumx** ma tinjetta Nplate.

Il-Hames Pass. Ipprepara siringa ġdida għall-injezzjoni

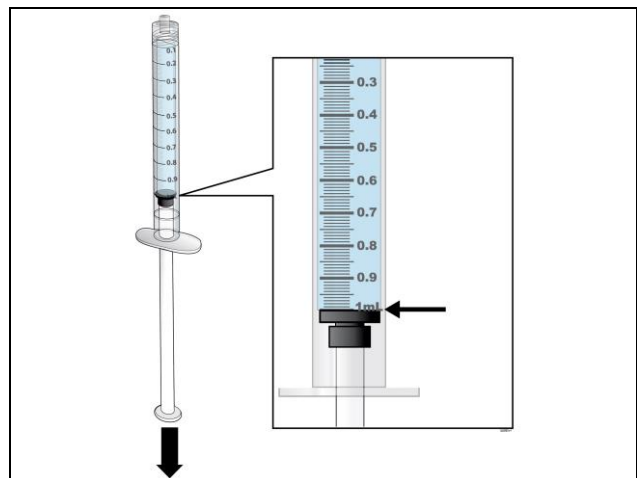
X'għandek tuża: Pakkett ġdid b'siringa ta' 1 mL u l-kunjett ta' Nplate mahlul u ċar.

Qabel tkompli:

- **Iċċekkja** d-doża tiegħek qabel tibda dan il-pass.
- **Nota:** Il-likwidu ta' Nplate huwa qawwi ħafna, għalhekk il-preċiżjoni u l-kejl tad-doża huma importanti.
- **Kun** ċert li l-bżieġaq kollha tal-arja jitneħħew qabel l-injezzjoni.

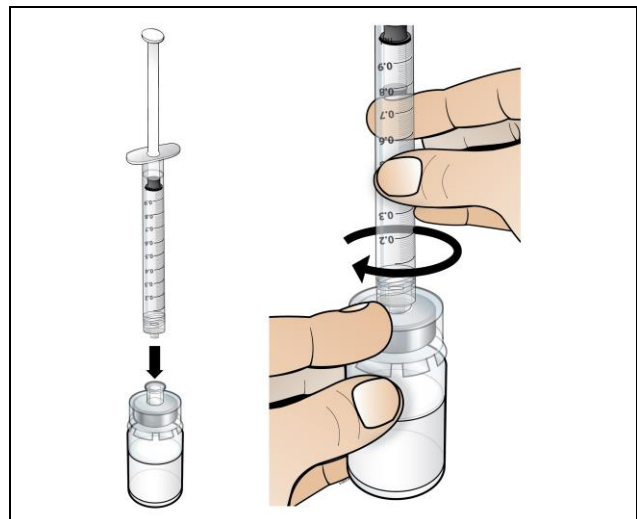
Għamel li ġej:

- **Nehhi siringa ta' 1 mL mill-pakkett tagħha.**
- **Igħbed arja ġos-siringa sal-marka ta' 1 mL.**
- **Tigħbidx** il-plaġer lura aktar minn 1 mL.

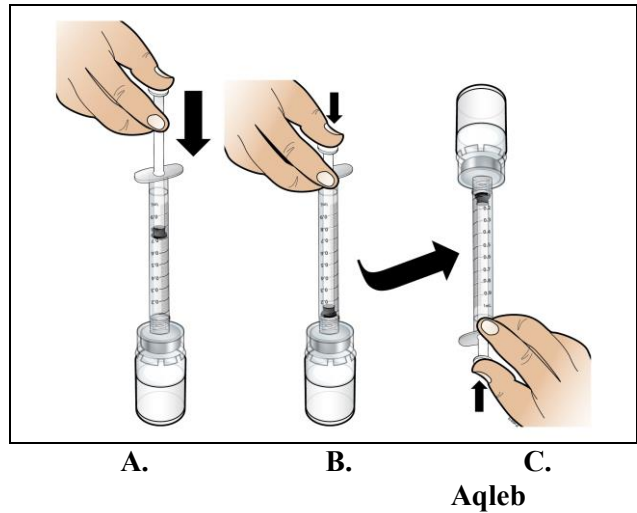


Igħbed arja ġos-siringa sal-marka ta' 1 mL

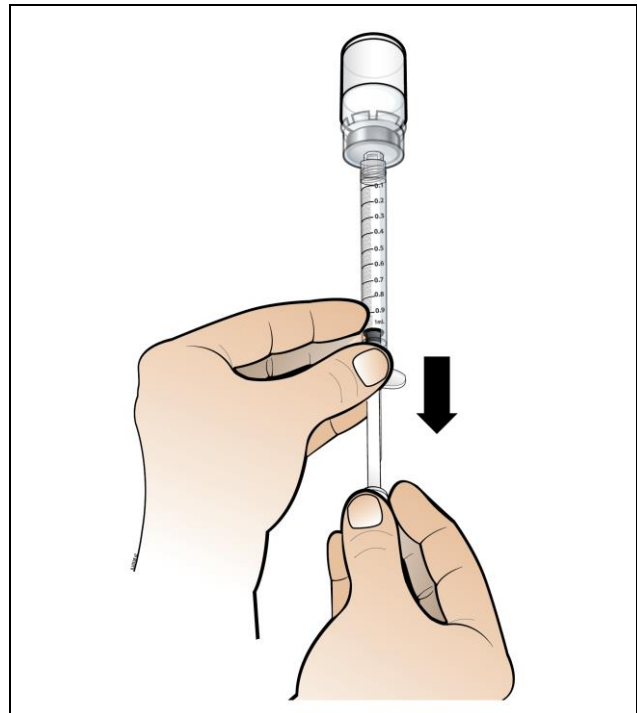
- **Wahhal siringa ta' 1 mL mal-adattatur tal-kunjett ta' Nplate mahlul billi ddawwar it-tarf tas-siringa lejn il-lemin għal fuq l-adattatur tal-kunjett sakemm thoss fiit reżistenza.**



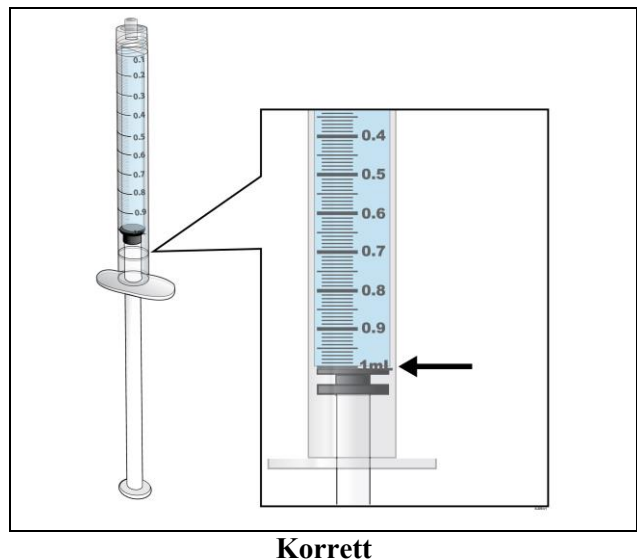
- A. Imbotta l-arja ġol-kunjett.
- B. Żomm pressjoni fuq il-planġer.
- C. Dawwar il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq, biex il-kunjett ikun direttament fuq is-siringa.



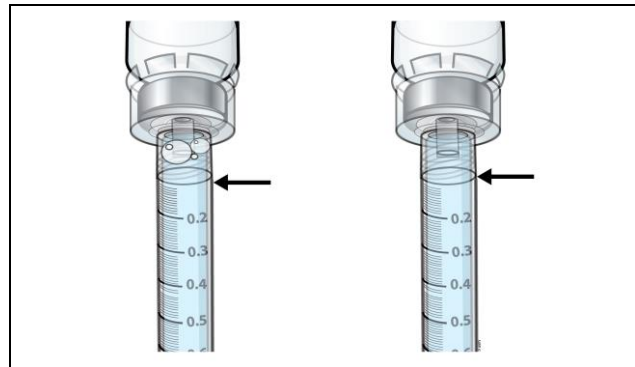
- Iġbed l-ammont kollu ta' likwidu ġos-siringa.
 - Il-volum massimu li jista' jingħata għall-kunjett ta' 250 mikrogramma huwa ta' 0.5 mL u għall-kunjett ta' 500 mikrogramma huwa ta' 1 mL.
- Tiġbidx il-planġer il-barra min-naħa ta' wara tas-siringa.



- Kun ċert li l-planġer jibqa' fis-siringa.



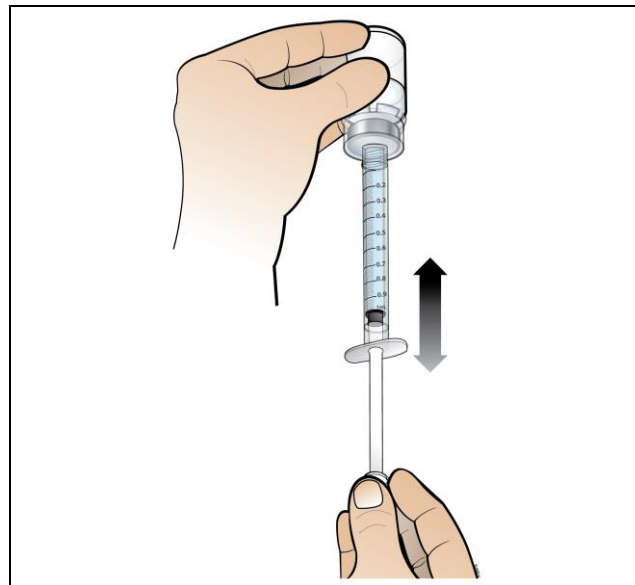
- **Iċċekkja u nehhi l-bżieġaq kollha tal-arja fis-siringa.**
 - Tektek is-siringa bil-mod b'subajk biex tissepara l-bżieġaq minn mal-likwidu.
 - **Imbotta l-plaġer 'l fuq bil-mod** biex timbotta l-bżieġaq tal-arja barra mis-siringa.



Bżieġaq tal-arja: Mhux korrett

Korrett

- **Imbotta l-plaġer lura bil-mod biex thalli biss l-ammont preskritt mill-professionist fil-qasam mediku tiegħek.**
- **Kun ċert li l-parti ta' fuq tar-ras tal-plaġer tasal eżatt sal-marka fuq is-siringa li taqbel mad-doża preskritta tiegħek.** Jekk ikun meħtieġ imbotta likwidu lura fil-kunjett biex tintlaħaq id-doża mixtieqa.



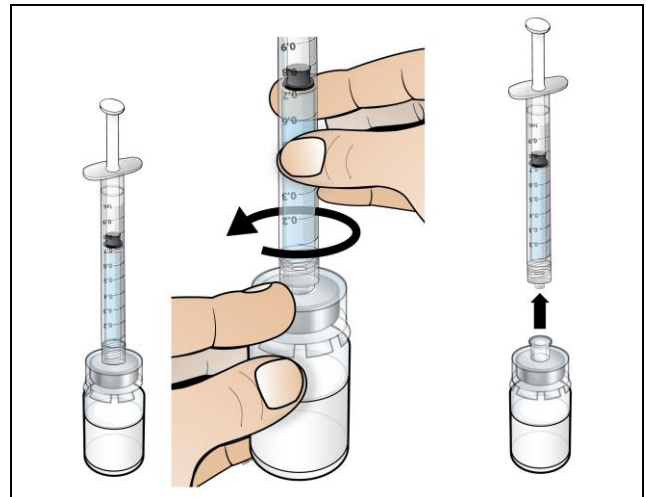
Aġġusta l-ammont biex ikollok id-doża preskritta għalik

- **Iċċekkja għall-ahhar darba biex tkun ċert li fis-siringa hemm l-ammont korrett ta' likwidu għad-doża tiegħek u li l-bżieġaq tal-arja jkunu tneħħew kollha.**

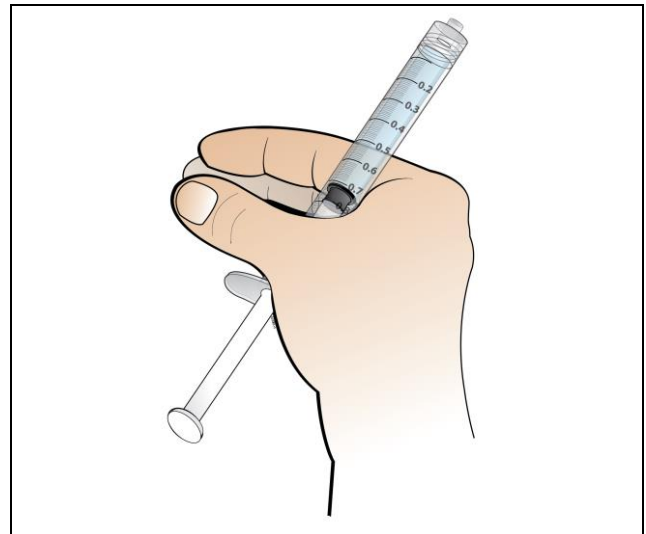
Qabel tkompli:

- **Kun ċert li fis-siringa jibqa' l-ammont korrett ta' likwidu għad-doża tiegħek.**
- **Kun ċert li l-bżieġaq tal-arja kollha jkunu tneħħew mis-siringa.**

- Ladarba l-bżieġaq tal-arja jitneħħew kollha u s-siringa hija mimlija bid-doża korretta tiegħek, **aqla' is-siringa minn mal-adattatur tal-kunjett billi ddawwar.**



- **Żomm is-siringa mimlija fl-idejk u tmissx il-ponta tas-siringa.**
- **Titlaqx is-siringa mimlija wara li tneħħija minn mal-kunjett.**

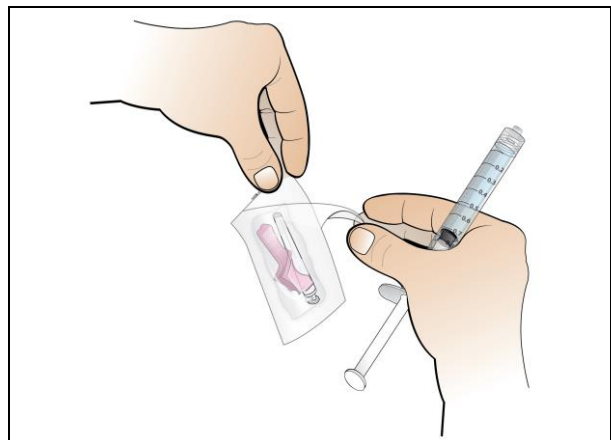


Is-Sitt Pass. Ipprepara labra għall-injezzjoni

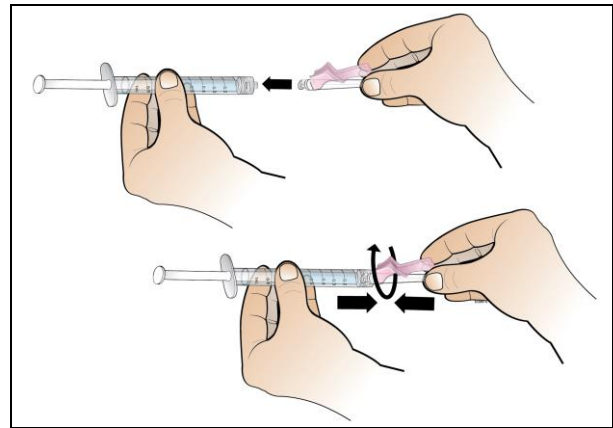
X'għandek tuża: Siringa mimlija bid-doża mkejila ta' Nplate u labra għall-injezzjoni sikura.

Għamel li ġej:

- Waqt li żżomm is-siringa fil-pala ta' idejk bit-tarf 'l fuq, **neħhi l-labra għall-injezzjoni sikura mill-pakkett.**



- **Wahhal il-labra għall-injezzjoni sikura** mas-siringa mimlija. **Applika forza qawwija waqt li ddawwar biex twahhal** il-labra għall-injezzjoni sikura fuq is-siringa. **Dawwar lejn il-lemin** biex issakkar fit-tarf tal-Luer lock.
- Il-prodott issa huwa lest għall-injezzjoni. Kompli MINNUFIH għas-seba' pass.

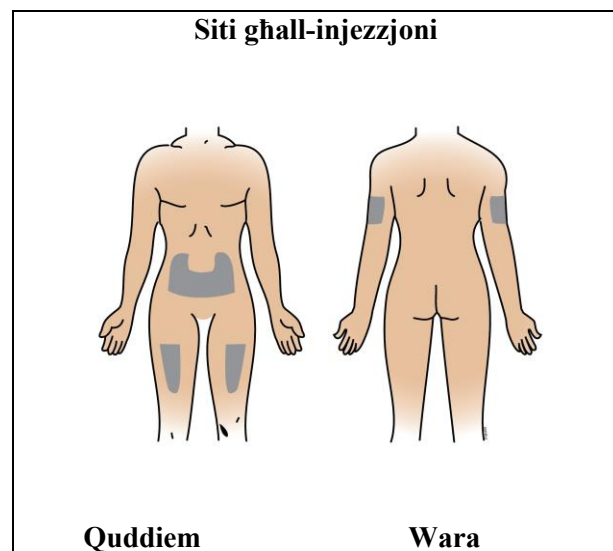


Is-Seba' Pass. Aghzel u pprepara sit għall-injezzjoni

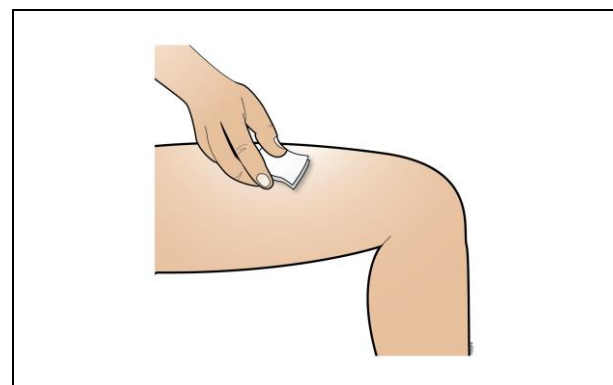
X'għandek tuża: Imselha tal-alkohol ġdida.

Għamel li ġej:

- **Għażel sit għall-injezzjoni.** Tliet siti għall-injezzjoni rrakkomandati għal Nplate jinkludu:
 - Il-parti ta' quddiem tan-nofs tal-koxox
 - L-addome, minbarra l-erja ta' 5 centimetri madwar iż-żokra
 - Jekk xi hadd ieħor se jagħtik l-injezzjoni, huma jistgħu jużaw ukoll il-parti ta' barra tan-naħa ta' fuq tad-dirġajn
 - **Tbiddilx** is-sit għal kull injezzjoni.



- **Tinjettax f'postijiet fejn il-ġilda tkun tuġġha, imbengla u iebsa.**
- **Tinjettax f'postijiet b'ċikatriċi jew stretch marks.**
- Imsah is-sit fejn se jiġi injettat Nplate b'imselha tal-alkohol, b'moviment ċirkolari.
- **Tergax tmiss** dan il-post qabel tagħti l-injezzjoni.

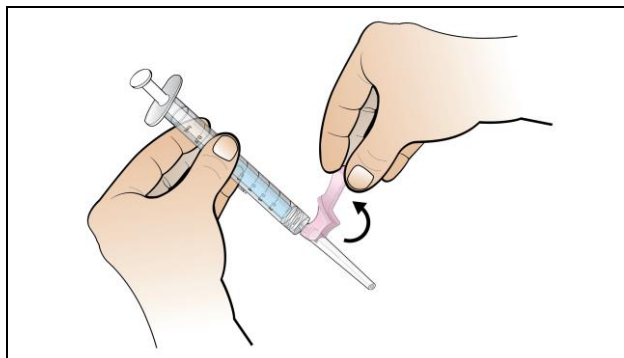


It-Tmin Pass. Injetta l-likwidu ta' Nplate

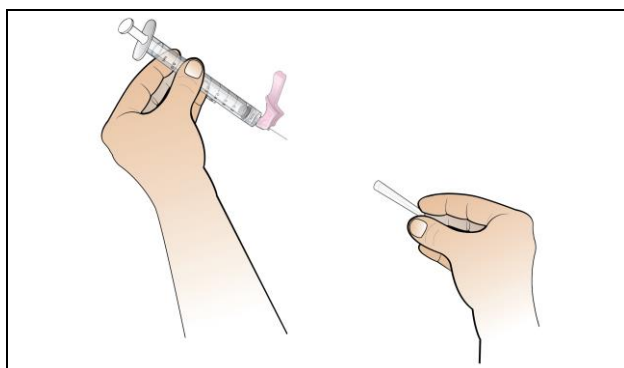
X'ghandek tuża: Immuntar tas-siringa mimlija u l-labra.

Ghamel li ġej:

- **Iġbed l-ghatu tas-sigurtà roża lura** (lejn is-siringa u l-bogħod mil-labra).

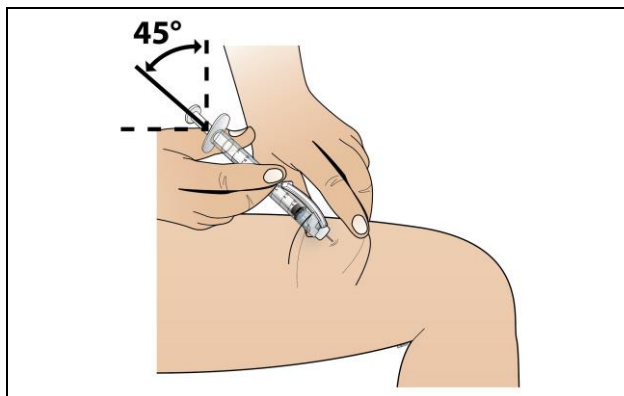


- **Nehhi l-ghatu trasparenti ta' protezzjoni tal-labra** billi żzomm is-siringa f'id waħda u b'attenzjoni tneħhi l-ghatu ta' protezzjoni billi tiġbed bl-id l-oħra.



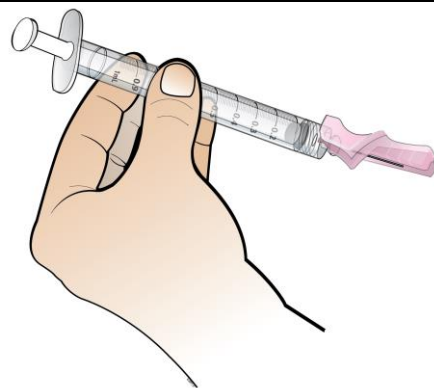
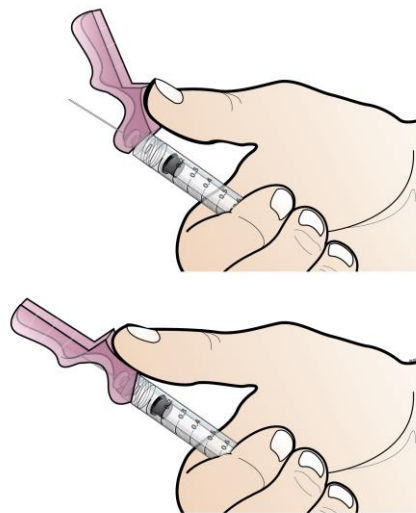
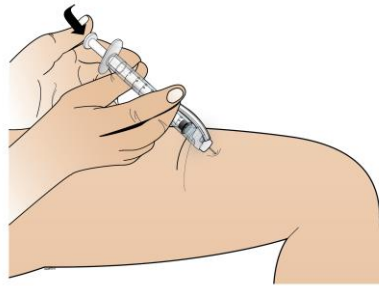
- **Tnehhix l-ghatu trasparenti ta' protezzjoni tal-labra qabel tinjetta.**

- B'id waħda, **oqros bil-mod il-parti tal-ġilda mnaddfa** u żommha sew. Bl-id l-oħra, **żomm is-siringa (bhalma żzomm lapes) f'angolu ta' 45-grad** mal-ġilda.



- B'moviment qasir u hafif, **imbotta l-labra fil-ġilda.**

- Injetta d-doża preskritta taht il-ġilda kif ordnat mit-tabib, mill-infermier jew mill-ispizjar tiegħek.
- Meta s-siringa tkun vojta, iġbed il-labra barra mill-ġilda, **oqgħod attent li żżommha fl-istess angolu kif dahhalta.**
- Jista' jkun hemm xi ftit demm fil-post tal-injezzjoni. Tista' tagħfas biċċa tajjar jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni għal 10 sekondi.
- **Toghroxx il-post tal-injezzjoni.** Jekk hemm bżonn, tista' tġhatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.
- **Wara li tinjetta, uża s-sebġha l-kbir (jew il-ponta ta' subġhajk) biex tattiva l-ġhatu tas-sigurtà roża** billi timbotta l-ġhatu l-quddiem bl-użu tal-istess id sakemm tisimghu u/jew thossu jikklikkja u jissakkar fil-post fuq il-labra.
- **Ikkonferma viżwalment** li l-ponta tal-labra hija mġhottija. Dejjem għatti l-labra bl-ġhatu tas-sigurtà roża qabel tarmi.



Id-Disa' Pass. Rimi tal-provvisti

Ghamel li ġej:

- **Armi minnufih is-siringa bil-labra mghottija** f'kontenitur għall-affarijiet li jaqtgħu.
- **Armi minnufih il-kunjett ta' Nplate użat** f'kontenitur għall-iskart xieraq.
- **Kun ċert li l-materjal l-iehor kollu jintrema f'kontenituri adattati.**

L-apparat għall-injezzjoni u l-kunjett ta' Nplate **QATT** m'għandhom jerġgħu jintużaw.

- **Armi** l-labra u s-siringa użati f'kontenitur li ma jittaqqabx.
- **Armi** kull Nplate li jibqa' f'kontenitur għall-iskart xieraq. **Nplate li jibqa' fil-kunjett QATT** m'għandu jerġa' jintuża għall-injezzjoni ohra.