

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluția injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține romiplostim 125 mcg. După reconstituire, un volum administrabil de 0,25 ml soluție conține romiplostim 125 mcg (500 mcg/ml). În plus, o cantitate suplimentară este adăugată în fiecare flacon pentru a asigura ca 125 mcg de romiplostim să poată fi administrate.

Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține romiplostim 250 mcg. După reconstituire, un volum administrabil de 0,5 ml soluție conține romiplostim 250 mcg (500 mcg/ml). În plus, o cantitate suplimentară este adăugată în fiecare flacon pentru a asigura ca 250 mcg de romiplostim să poată fi administrate.

Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluția injectabilă

Fiecare flacon conține romiplostim 500 mcg. După reconstituire, un volum administrabil de 1 ml soluție conține romiplostim 500 mcg (500 mcg/ml). În plus, o cantitate suplimentară este adăugată în fiecare flacon pentru a asigura ca 500 mcg de romiplostim să poată fi administrate.

Romiplostim este produs cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant în *Escherichia coli* (*E. coli*).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere utilizată pentru administrare injectabilă)

Pulberea este de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Nplate este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Copii și adolescenți:

Nplate este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare cronice (PTI) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să rămână sub supravegherea unui medic care are experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Doze

Nplate poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială

Doza inițială de romiplostim este de 1 mcg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Calcularea dozei

Volumul de romiplostim care trebuie administrat se calculează în funcție de greutatea corporală, doza necesară și concentrația medicamentului.

Tabelul 1. Ghid pentru calcularea dozei individuale a pacientului și a volumului de romiplostim care trebuie administrat

Doza individuală a pacientului (mcg)	Doza individuală a pacientului (mcg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în mcg/kg La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală. • La adulți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează exclusiv în funcție de modificările numărului de trombocite. • La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni.
Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 mcg	A se reconstitui medicamentul liofilizat așa cum este descris la pct. 6.6. Concentrația rezultată este 500 mcg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = Doza individuală a pacientului (mcg)/500 mcg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)
Dacă doza individuală a pacientului este < 23 mcg	Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea. A se reconstitui medicamentul liofilizat și ulterior a se dilua medicamentul așa cum este descris la pct. 6.6. Concentrația rezultată este 125 mcg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = Doza individuală a pacientului (mcg)/125 mcg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)

Exemplu	În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 mcg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Întrucât doza este < 23 mcg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. A se reconstitui medicamentul liofilizat și ulterior a se dilua medicamentul așa cum este descris la pct. 6.6. Concentrația rezultată este 125 mcg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 mcg/125 mcg/ml = 0,08 ml
---------	---

Ajustarea dozelor

La inițierea tratamentului trebuie folosită greutatea corporală actuală pentru a calcula doza. Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 mcg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună, iar ajustările corespunzătoare ale dozei trebuie efectuate în conformitate cu tabelul pentru ajustarea dozei (tabelul 2), în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate. Vezi tabelul 2 de mai jos pentru ajustarea dozei și monitorizare. Doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg nu trebuie depășită.

Tabelul 2. Ghid pentru ajustarea dozei în funcție de numărul trombocitelor

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/l$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 mcg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 mcg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/l$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 mcg/kg

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/l$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/l$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/l$), conform raționamentului clinic.

Pierderea răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns plachetar cu romiplostim administrat în intervalul de doze recomandate trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali (vezi pct. 4.4, pierderea răspunsului la romiplostim).

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu romiplostim trebuie întrerupt după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic.

Pacienții trebuie evaluați clinic în mod periodic și continuarea tratamentului trebuie decisă pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant iar la pacienții nesplenectomizați aceasta trebuie să includă evaluarea privind splenectomia. Reapariția trombocitopeniei este probabilă după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost observate diferențe globale privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârste < 65 ani și ≥ 65 ani (vezi pct. 5.1). Deși în urma acestor date nu este necesară o ajustare a schemei de administrare în cazul pacienților vârstnici, este necesară o atenție sporită luând în considerare numărul redus de pacienți vârstnici incluși în studii clinice până la acest moment.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea romiplostim la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agonști ai trombopoetinei (TPO) (vezi pct. 4.4).

Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice la aceste grupe de pacienți. Nplate trebuie folosit cu grijă în cadrul acestor grupe de pacienți.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

După reconstituirea pulberii, soluția injectabilă Nplate este administrată subcutanat. Volumul injectat poate fi foarte mic. Este necesară precauție în ceea ce privește calcularea dozei și reconstituirea cu volumul corect de apă sterilă pentru injecții, în timpul preparării Nplate. Dacă doza individuală calculată a pacientului este mai mică de 23 mcg, este necesară diluarea cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți, pentru a asigura administrarea unei doze exacte (vezi pct. 6.6). O atenție deosebită trebuie acordată pentru a se asigura că volumul adecvat de Nplate este extras din flacon pentru administrare subcutanată – trebuie utilizată o seringă cu gradaj de 0,01 ml.

Auto-administrarea Nplate nu este permisă în cazul copiilor și adolescenților.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele derivate din *E. coli*.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reaparitia trombocitopeniei și a hemoragiei după întreruperea tratamentului

Este probabil să reapară trombocitopenia după întreruperea tratamentului cu romiplostim. Există un risc crescut de hemoragie dacă tratamentul cu romiplostim este întrerupt în prezența anticoagulantelor și antiagregantelor plachetare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește scăderea numărului trombocitelor și trebuie monitorizați din punct de vedere medical pentru a se evita hemoragia în urma întreruperii tratamentului cu romiplostim. Se recomandă ca, dacă tratamentul cu romiplostim este întrerupt, tratamentul pentru PTI trebuie reînceput conform ghidurilor actuale de tratament. Monitorizarea medicală suplimentară poate include întreruperea tratamentului cu anticoagulanți și/sau antiagreganți plachetari, refacerea activității coagulante, sau susținerea trombocitară.

Creșterea cantității de reticulină din măduva osoasă

Se consideră că o creștere a cantității de reticulină din măduva osoasă este rezultatul stimulării receptorului TPO, care determină un număr crescut de megacariocite la nivelul măduvei osoase, care la rândul lor pot elibera citokine. Creșterea cantității de reticulină poate fi sugerată de către modificările morfologice la nivelul celulelor sanguine periferice și poate fi depistată prin biopsia măduvei osoase. Prin urmare, se recomandă efectuarea de examinări privind anomaliile morfologice celulare folosind frotiuri din sângele periferic și hemoleucograma completă (HLG), înainte și în timpul tratamentului cu romiplostim. Pentru informații cu privire la creșterile reticulinei observate în studiile clinice cu romiplostim vezi pct. 4.8.

Dacă se observă o pierdere a eficacității și un frotiu anormal din sângele periferic la pacienți, trebuie întrerupt tratamentul cu romiplostim, trebuie efectuat un examen fizic și trebuie luată în considerare efectuarea unei biopsii a măduvei osoase folosind o colorație adecvată pentru reticulină. Dacă este posibil, trebuie făcută comparația cu o biopsie anterioară din măduva osoasă. Dacă eficacitatea se menține și se observă un frotiu anormal din sângele periferic la pacienți, medicul trebuie să urmeze o conduită clinică adecvată, inclusiv să ia în considerare efectuarea unei biopsii din măduva osoasă, să evalueze raportul risc-beneficiu al tratamentului cu romiplostim și trebuie reevaluate alte alternative de tratament al PTI.

Complicațiile trombotice/tromboembolice

Evenimentele trombotice/tromboembolice, inclusiv tromboza venoasă profundă, embolismul pulmonar și infarctul miocardic, au fost observate ca urmare a utilizării romiplostim la populația cu PTI. Aceste evenimente au apărut indiferent de numărul de trombocite (vezi pct. 4.8). Incidența evenimentelor trombotice/tromboembolice observate în cadrul studiilor clinice a fost 6,0% pentru romiplostim și 3,6% pentru placebo. Este necesară precauție când se administrează romiplostim la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism, inclusiv, dar nelimitându-se, la factori de risc moșteniți (de exemplu Factor V Leiden) sau dobândiți (de exemplu deficit de ATIII, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienții cu perioade lungi de imobilizare, afecțiunile maligne, contraceptivele și terapia de substituție hormonală, intervențiile chirurgicale/traumatismele, obezitatea și fumatul. Se recomandă să monitorizați pacienții cu privire la semne și simptome de evenimente trombotice/tromboembolice și să îi tratați prompt conform orientărilor la nivel instituțional și a practicii standard în domeniul medical.

Cazuri de evenimente tromboembolice (ETE), incluzând tromboza de venă portă, au fost raportate la pacienții cu afecțiuni hepatice cărora li s-a administrat romiplostim. Romiplostimul trebuie utilizat cu

precauție la această categorie de pacienți. Trebuie urmate ghidurile de ajustare a dozelor (vezi pct. 4.2).

Erori de medicație

La pacienții cărora li s-a administrat Nplate s-au raportat erori de medicație, inclusiv supradozajul și subdozajul; trebuie respectate recomandările privind calcularea și ajustarea dozei. La unii copii și adolescenți, administrarea dozei exacte depinde de o etapă suplimentară de diluare efectuată după reconstituire, ceea ce este posibil să crească riscul de producere a erorilor de medicație (vezi pct. 4.2).

Supradozajul poate duce la o creștere excesivă a numărului de trombocite asociată cu complicații trombotice/tromboembolice. Dacă numărul de trombocite este crescut excesiv, administrarea Nplate trebuie întreruptă și trebuie monitorizat numărul de trombocite. Reinițierea tratamentului cu Nplate se va realiza în acord cu recomandările de dozare și de administrare. Subdozajul poate duce la scăderea sub nivelul așteptat a numărului de trombocite și la potențial de sângerare. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la pacienții cărora li se administrează Nplate (vezi pct 4.2, 4.4 și 4.9).

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Un raport beneficiu/risc pozitiv al romiplostim a fost stabilit numai pentru tratamentul trombocitopeniei asociate PTI (vezi pct. 4.1) și romiplostim nu trebuie utilizat pentru alte afecțiuni clinice asociate cu trombocitopenie.

Diagnosticul de PTI la pacienții adulți și vârstnici trebuie să fie confirmat prin excluderea altor entități clinice care se prezintă cu trombocitopenie, în mod particular trebuie exclus diagnosticul de SMD. Biopsia și aspiratul de măduvă osoasă hematogenă ar trebui efectuate în mod uzual în cursul bolii și al tratamentului la pacienții care au simptome sistemice sau semne anormale de exemplu creșterea numărului celulelor blastice periferice.

În studiile clinice la adulți, ce au inclus pacienții cu SMD tratați cu romiplostim au fost observate cazuri de creștere tranzitorie a numărului celulelor blastice și s-au raportat cazuri de progresie a SMD către LAM. Într-un studiu randomizat placebo-controlat, la subiecții cu SMD tratamentul cu romiplostim a fost întrerupt prematur ca urmare a unui exces numeric de progresie a bolii către LAM și a unei creșteri mai mare de 10% a numărului celulelor blastice circulante la pacienții cărora li se administrează , romiplostim. Dintre cazurile observate de progresie a SMD către LAM, pacienții clasificați inițial RAEB-1 în cadrul SMD au fost mai susceptibili la progresia bolii către LAM comparativ cu pacienții cu SMD cu risc mai mic.

Romiplostim nu trebuie utilizat în afara studiilor clinice în tratamentul trombocitopeniei datorate SMD sau oricărei alte cauze a trombocitopeniei alta decât PTI.

Pierderea răspunsului la romiplostim

Pierderea răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns plachetar cu romiplostim administrat în intervalul de doze recomandate trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali, inclusiv imunogenitatea (vezi pct. 4.8) și creșterea cantității de reticulină din măduva osoasă (vezi mai sus).

Efectele romiplostim asupra liniilor celulare roșii și albe

Modificările numărului de celule roșii (scăderea) și a numărului de celule albe (creșterea) au fost observate în studiile toxicologice non-clinice (șobolani și maimuțe), precum și la pacienții cu PTI. La pacienți pot să apară anemie și leucocitoză concomitente (într-o fereastră de 4 săptămâni) indiferent de statusul splenectomiei, dar au fost observate mai frecvent la pacienții la care s-a efectuat o splenectomie în prealabil. Monitorizarea acestor parametri ar trebui luată în considerare la pacienții tratați cu romiplostim.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Datorită legării de proteinele plasmatică, potențialele interacțiuni dintre romiplostim și medicamentele administrate concomitent rămân necunoscute.

Medicamentele utilizate pentru PTI folosite în asociere cu romiplostim în cadrul studiilor clinice au inclus corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, imunoglobuline intravenoase (IgIV) și imunoglobuline anti-D. Trebuie monitorizat numărul trombocitelor atunci când romiplostim este asociat cu alte medicamente pentru tratamentul PTI, pentru a evita obținerea unui număr al trombocitelor aflat în afara intervalului recomandat (vezi pct. 4.2).

Utilizarea corticosteroizilor, danazolului și azatioprinei poate fi redusă sau întreruptă atunci când sunt folosite în asociere cu romiplostim (vezi pct. 5.1). Numărul trombocitelor trebuie monitorizat la reducerea dozei sau la întreruperea altor tratamente pentru PTI pentru a evita scăderea numărului de trombocite sub intervalul recomandat (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice sau datele referitoare la utilizarea romiplostim la femeile gravide sunt limitate.

Studiile efectuate la animale au evidențiat faptul că romiplostim traversează bariera placentară precum și un număr crescut de trombocite la nivel fetal. De asemenea, în studiile la animale s-au observat pierderi post-implantare și o ușoară creștere a mortalității puilor în perioada perinatală (vezi pct. 5.3).

Romiplostim nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă romiplostim/metabolitii sunt eliminați în laptele uman. Riscul pentru nou-nascuți/sugari nu poate fi exclus. O decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului/abținerea de la utilizarea romiplostim trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu romiplostim pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt date disponibile privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nplate are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În studiile clinice unii pacienți au avut accese tranzitorii de amețală ușoare până la moderate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza analizei tuturor pacienților adulți cu PTI la care s-a administrat romiplostim în 4 studii clinice controlate și 5 studii clinice fără lot control, incidența globală a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu romiplostim a fost de 91,5% (248/271). Durata medie a tratamentului cu romiplostim în populația studiată a fost de 50 săptămâni.

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Nplate includ: reapariția trombocitopeniei și a sângerărilor după oprirea tratamentului, creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă, complicațiile trombotice/tromboembolice, erorile de medicație și progresia SMD

existent la LAM. Cele mai frecvente reacții adverse observate includ reacții de hipersensibilitate (inclusiv cazuri de erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem) și cefalee.

Tabelul cu reacțiile adverse

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe MedDRA pe aparate, sisteme și organe și al grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior Rinită***	Gastroenterită Faringită*** Conjunctivită*** Infecție otică*** Sinuzită***/**** Bronșită****	Gripă Infecție localizată Nazofaringită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Mielom multiplu Mielofibroză
Tulburări hematologice și limfatice		Afectare a măduvei osoase* Trombocitopenie* Anemie	Anemie aplastică Insuficiență a măduvei osoase hematogene Leucocitoză Splenomegalie Trombocitemie Creșterea numărului de trombocite Număr anormal de trombocite
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate**	Angioedem	
Tulburări metabolice și de nutriție			Intoleranță la alcool etilic Anorexie Scăderea apetitului alimentar Deshidratare Gută
Tulburări psihice		Insomnie	Depresie Vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameteli Migrena Parestezii	Clonus Disgeusie Hipoestezie Hipogeusie Neuropatie periferică Tromboză a sinusului transvers

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare			Hemoragie conjunctivală Tulburări de acomodare Orbire Tulburări oculare Prurit ocular Hiperlacrimație Edem papilar Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij
Tulburări cardiace		Palpitații	Infarct miocardic Creșterea frecvenței cardiace
Tulburări vasculare		Hiperemie facială Tromboză venoasă profundă	Hipotensiune arterială Embolie periferică Ischemie periferică Flebită Tromboflebită superficială Tromboză Eritromelalgie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană***	Embolism pulmonar*	Tuse Rinoree Uscăciune a gâtului Dispnee Congestie nazală Respirație dureroasă
Tulburări gastro-intestinale	Durere în etajul abdominal superior***	Greață Diaree Durere abdominală Constipație Dispepsie	Vărsături Hemoragie rectală Halenă Disfagie Boală de reflux gastroesofagian Hematochezie Hemoragie bucală Disconfort stomacal Stomatită Modificări de culoare ale dinților
Tulburări hepatobiliare			Tromboză de venă portă Creștere a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Echimoze Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie Reacție de fotosensibilitate Acnee Dermatită de contact Xerodermie Eczemă Eritem Erupție exfoliativă Creștere anormală a părului Prurigo Purpură Erupție papulară Erupție pruriginoasă Nodul cutanat Miros anormal al pielii Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Mialgie Spasme musculare Dureri la nivelul extremității Dorsalgie Durere osoasă	Senzație de constricție musculară Slăbiciune musculară Durere la nivelul umărului Contracții musculare involuntare
Tulburări renale și ale căilor urinare			Proteine urinare prezente
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Hemoragie vaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Edeme periferice Sindrom pseudogripal Durere Astenie Pirexie Frisoane Reacție la locul de injectare Edeme periferice***	Hemoragie la locul de injectare Durere toracică Iritabilitate Stare generală de rău Edem facial Senzație de căldură Senzație de nervozitate
Investigații diagnostice			Creștere a tensiunii arteriale Creștere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei Creșterea temperaturii corpului Scădere ponderală Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Contuzie	

*vezi pct. 4.4

**Reacții de hipersensibilitate inclusiv cazuri de eritem, urticarie și angioedem

*** Reacții adverse suplimentare observate în studiile clinice la copii și adolescenți

**** Reacții adverse suplimentare observate la pacienții adulți cu PTI cu durată de evoluție de până la 12 luni

Populație adultă cu PTI cu durată de evoluție de până la 12 luni

Profilul de siguranță al romiplostim a fost similar la pacienții adulți, indiferent de durata de evoluție a PTI. Mai exact, în analiza integrată a PTI cu durată de evoluție ≤ 12 luni ($n = 311$), au fost incluși 277 de pacienți adulți cu PTI cu durată de evoluție ≤ 12 luni și care au primit cel puțin o doză de romiplostim dintre pacienții din 9 studii privind PTI (vezi și pct. 5.1). În această analiză integrată, următoarele reacții adverse (incidență de cel puțin 5% și cu cel puțin 5% mai frecvente în cazul Nplate comparativ cu placebo sau cu tratamentul standard) au apărut la pacienții tratați cu romiplostim având PTI cu durată de evoluție de până la 12 luni, dar nu au fost observate la pacienții adulți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni: bronșită, sinuzită (raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)).

Copii și adolescenți

În studiile efectuate la copii și adolescenți, 282 subiecți cu PTI au fost tratați cu romiplostim în 2 studii clinice controlate și 3 studii clinice necontrolate. Valoarea mediană a duratei expunerii a fost 65,4 săptămâni. Profilul global de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți.

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt derivate din fiecare set populațional randomizat de evaluare a siguranței în PTI (2 studii clinice controlate) și din setul populațional de evaluare a siguranței în PTI (2 studii clinice controlate și 3 studii clinice necontrolate), în care incidența individuală a fost cu minimum 5% mai mare în brațul de studiu cu romiplostim comparativ cu placebo, iar incidența individuală de minimum 5% la subiecții tratați cu romiplostim.

Cele mai frecvente reacții adverse la copii și adolescenți cu PTI și vârsta de 1 an și peste au fost infecțiile de tract respirator superior, rinita, tusea, durerea orofaringiană, durerea localizată în etajul abdominal superior, diareea, erupția cutanată tranzitorie, febra, contuziile (raportate foarte frecvent ($\geq 1/10$)), precum și faringita, conjunctivita, infecția otică, gastroenterita, sinuzita, purpura, edemul din erupția urticariană și edemul periferic (raportat frecvent (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$)).

Durerea orofaringiană, durerea localizată în etajul abdominal superior, rinita, faringita, conjunctivita, infecția otică, sinuzita și edemul periferic au fost reacții adverse suplimentare observate în cadrul studiilor la copii și adolescenți comparativ cu reacțiile adverse observate în studiile la pacienți adulți.

Unele dintre reacțiile adverse observate la adulți au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți, ca de exemplu tusea, diareea, erupția cutanată tranzitorie, febra și contuziile, raportate foarte frecvent ($\geq 1/10$) la copii și adolescenți, iar purpura și urticaria au fost raportate frecvent (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$) la copii și adolescenți.

Descrierea reacțiilor adverse

În plus, reacțiile adverse menționate mai jos au fost considerate ca fiind în relație cu tratamentul cu romiplostim.

Evenimente hemoragice

Pe durata întregului program clinic desfășurat la pacienți cu PTI a fost observată o relație de inversă proporționalitate între evenimentele hemoragice și numărul de trombocite. Toate evenimentele hemoragice semnificative din punct de vedere clinic (grad ≥ 3) au apărut la concentrații plachetare $< 30 \times 10^9/l$. Toate evenimentele hemoragice grad ≥ 2 au apărut la concentrații plachetare $< 50 \times 10^9/l$. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între pacienții tratați cu Nplate și pacienții tratați cu placebo din perspectiva incidenței globale a evenimentelor hemoragice.

În două studii controlate cu placebo, efectuate la pacienți adulți, 9 pacienți au raportat un eveniment hemoragic care a fost considerat grav (5 [6,0%] la administrarea romiplostim, 4 [9,8%] la

administrarea placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59; Î 95% = (0,15; 2,31)). Evenimentele hemoragice de gradul 2 sau mai mare au fost raportate de pacienții tratați cu romiplostim în proporție de 15% și de pacienții la care s-a administrat placebo în proporție de 34% (Odds Ratio; [romiplostim/placebo] = 0,35; Î 95% = (0,14; 0,85)).

În studiul de fază 3 efectuat la copii și adolescenți, numărul mediu (DS) de evenimente hemoragice compuse (vezi pct. 5.1) a fost 1,9 (4,2) în brațul de tratament cu romiplostim și 4,0 (6,9) în brațul de studiu cu placebo.

Trombocitoză

Pe baza analizei tuturor pacienților adulți cu PTI la care s-a administrat romiplostim în 4 studii clinice controlate și 5 studii clinice fără lot control, au fost raportate 3 cazuri de trombocitoză, n = 271. Nu au fost raportate sechele clinice asociate numărului ridicat de trombocite în niciunul din cele 3 cazuri.

Trombocitoza la copii și adolescenți s-a manifestat mai puțin frecvent (de la $\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$), cu o incidență individuală de 1 (0,4%). Incidența individuală a fost 1 (0,4%) pentru trombocitoza de gradul ≥ 3 sau trombocitoza gravă.

Trombocitopenie după întreruperea tratamentului

Pe baza analizei tuturor pacienților adulți cu PTI la care s-a administrat romiplostim în 4 studii clinice controlate și 5 studii clinice fără lot control, au fost raportate 4 cazuri de trombocitopenie după întreruperea tratamentului, n = 271 de pacienți (vezi pct. 4.4).

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Într-un studiu clinic randomizat placebo-controlat la subiecții adulți cu SMD, tratamentul cu romiplostim a fost întrerupt prematur ca urmare a creșterii numerice a cazurilor de progresie a SMD către LAM și creșterilor tranzitorii ale numărului de celule blastice la pacienții tratați cu romiplostim comparativ cu placebo. Dintre cazurile observate de progresie a SMD către LAM, pacienții clasificați inițial RAEB-1 în cadrul SMD au fost mai susceptibili la progresia bolii către LAM (vezi pct. 4.4). Supraviețuirea globală a fost similară cu placebo.

Creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă

În cadrul studiilor clinice la subiecți adulți, tratamentul cu romiplostim a fost întrerupt la 4 din cei 271 pacienți datorită creșterii depozitelor de reticulină din măduva osoasă. La alți 6 pacienți, reticulina a fost observată la biopsia de măduvă osoasă (vezi pct. 4.4).

În cadrul unui studiu clinic la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1.), dintre subiecții cu biopsie medulară evaluabilă efectuată pe parcursul studiului, 5 din 27 subiecți (18,5%) (cohorta 1) au prezentat o creștere a cantității de reticulină din măduva osoasă în anul 1 după expunerea la romiplostim și 17 din 36 subiecți (47,2%) (cohorta 2) au prezentat o creștere a cantității de reticulină din măduva osoasă în anul 2 după expunerea la romiplostim. Cu toate acestea, niciun subiect nu a prezentat anomalii la nivelul măduvei osoase neconcordanțe cu un diagnostic preexistent de PTI la momentul inițial sau pe parcursul tratamentului.

Imunogenitate

Studiile clinice la pacienții adulți cu PTI au investigat anticorpii anti-romiplostim și TPO. În timp ce 5,7% (60/1046) și 3,2% (33/1046) dintre subiecți au fost pozitivi în ceea ce privește apariția anticorpilor de legare la romiplostim, respectiv, TPO, doar 4 subiecți au fost pozitivi pentru anticorpi neutralizanți ai romiplostim, dar acești anticorpi nu au reacționat încrucișat cu TPO endogen. Dintre cei 4 subiecți, 2 au avut teste negative de anticorpi neutralizanți ai romiplostim la ultima evaluare a subiectului (pozitiv tranzitoriu) și 2 subiecți au rămas pozitivi la ultima evaluare a subiectului

(anticorpi persistenți). Incidența anticorpilor preexistenți împotriva romiplostim și TPO a fost de 3,3% (35/1 046), respectiv, 3,0% (31/1 046).

În studiile efectuate la copii și adolescenți, incidența anticorpilor care se fixează pe romiplostim în orice moment a fost 9,6% (27/282). Dintre cei 27 subiecți, 2 subiecți au prezentat la momentul inițial anticorpi non-neutralizanți preexistenți, care se fixează pe romiplostim. În plus, 2,8% (8/282) au dezvoltat anticorpi neutralizanți anti-romiplostim. În total, 3,9% (11/282) dintre subiecți au prezentat anticorpi care se fixează pe TPO în orice moment pe parcursul tratamentului cu romiplostim. Dintre acești 11 subiecți, 2 subiecți au prezentat anticorpi non-neutralizanți preexistenți, care se fixează pe TPO. Un subiect (0,35%) a avut un rezultat slab pozitiv după momentul inițial în ceea ce privește neutralizarea anticorpilor anti-TPO pe durata participării la studiu (rezultat constant negativ pentru anticorpi anti-romiplostim) cu rezultat negativ la momentul inițial. Subiectul a prezentat un răspuns tranzitoriu pentru anticorpii neutralizanți împotriva TPO, cu rezultat negativ la ultima evaluare a subiectului testat pe perioada studiului.

În studiul de tip registru desfășurat după punerea pe piață, au fost incluse 19 cazuri confirmate la copii și adolescenți. Incidența anticorpilor care se fixează pe romiplostim, apăruti după tratament, a fost de 16% (3/19), dintre care 5,3% (1/19) au prezentat rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți anti-romiplostim. Nu au fost evidențiată prezența anticorpilor anti-TPO. În acest studiu au fost incluse în total 184 cazuri confirmate la pacienți adulți; la acești pacienți, incidența după tratament a anticorpilor care se fixează pe romiplostim a fost de 3,8% (7/184), dintre care 0,5% (1/184) au prezentat rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți anti-romiplostim. În total, 2,2% (4/184) dintre pacienții adulți au dezvoltat anticorpi non-neutralizanți care se fixează pe TPO.

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. Dacă se suspectează formarea anticorpilor neutralizanți, contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață (vezi pct. 6 din Prospect) pentru testare privind anticorpii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost observate reacții adverse la șobolanii care au primit o singură doză de 1 000 mcg/kg, sau la maimuțe după administrarea repetată de romiplostim în doze de 500 mcg/kg (respectiv, de 100 sau de 50 ori mai mare decât doza clinică maximă de 10 mcg/kg).

În caz de supradozaj, numărul de trombocite poate crește excesiv și ar putea rezulta complicații trombotice/tromboembolice. Dacă numărul de trombocite este crescut excesiv, întrerupeți administrarea de Nplate și monitorizați numărul de trombocite. Reinițiați tratamentul cu Nplate în conformitate cu dozele și recomandările de administrare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice, alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX04

Mecanism de acțiune

Romiplostim este o proteină de fuziune Fc-peptidică (anticorp peptidic) care semnalizează și activează căile de transcripție intracelulară via receptorul TPO (cunoscut și ca cMpl) pentru a crește producerea

de trombocite. Molecula peptidică cuprinde un domeniu Fc de imunoglobulină umană IgG1, în care fiecare subunitate de tip lanț simplu este legată covalent la capătul C-terminal de un lanț peptidic care conține 2 domenii de legare la receptorul trombopoietinei.

Romiplostim nu are o secvență aminoacidică omoloagă cu cea a TPO endogene. În studiile pre-clinice și clinice anticorpii anti-romiplostim formați nu au prezentat o reacție încrucișată cu TPO endogenă.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea romiplostim au fost evaluate pe o perioadă de peste 3 ani de tratament continuu. În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu romiplostim a determinat creșteri ale numărului de trombocite dependente de doză. Timpul scurs până la obținerea efectului maxim asupra numărului de trombocite este de aproximativ 10-14 zile și este independent de doză. În urma administrării unei singure doze subcutanate de 1 până la 10 mcg/kg de romiplostim la pacienții cu PTI, numărul maxim de trombocite a fost de 1,3 până la 14,9 ori mai mare comparativ cu numărul inițial al trombocitelor pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni, iar răspunsul a fost variabil în lotul de pacienți. Numărul de trombocite la pacienții cu PTI tratați timp de 6 săptămâni cu doze săptămânale de 1 până la 3 mcg/kg de romiplostim a fost în intervalul 50 până la $450 \times 10^9/l$ pentru majoritatea pacienților. Din cei 271 pacienți cu PTI tratați cu romiplostim în studiile clinice, 55 (20%) aveau vârste peste 65 ani și 27 (10%) aveau vârste peste 75 ani. Nu au fost observate diferențe globale în ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții mai tineri și cei mai vârstnici în cadrul studiilor placebo controlate.

Rezultatele studiilor placebo controlate pivotale

Siguranța și eficacitatea romiplostim au fost evaluate în două studii placebo controlate, dublu-orb, efectuate la adulți cu PTI care au încheiat cel puțin un tratament anterior intrării în studiu și sunt reprezentative pentru întregul spectru al pacienților de acest fel cu PTI.

Studiul S1 (20030212) a evaluat pacienții nonsplenectomizați și care aveau un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat terapiile anterioare. Pacienții au fost diagnosticați cu PTI în medie cu 2,1 ani (între 0,1 și 31,6) înainte de momentul intrării în studiu. Pacienții primiseră în medie 3 (între 1 și 7) tratamente pentru PTI anterior intrării în studiu. Tratamentele anterioare includeau corticosteroizi (90% din toți pacienții), imunoglobuline (76%), rituximab (29%), terapii citotoxice (21%), danazol (11%) și azatioprină (5%). Pacienții prezentau în medie un număr de trombocite de $19 \times 10^9/l$ la intrarea în studiu.

Studiul S2 (20030105) a evaluat pacienți splenectomizați și care continuau să prezinte trombocitopenie. Pacienții au fost diagnosticați cu PTI în medie cu 8 ani (între 0,6 și 44,8) înainte de momentul intrării în studiu. În plus față de splenectomie, pacienții primiseră în medie 6 (între 3 și 10) tratamente pentru PTI anterior intrării în studiu. Tratamentele anterioare includeau corticosteroizi (98% din toți pacienții), imunoglobuline (97%), rituximab (71%), terapii citotoxice (68%), danazol (37%) și azatioprină (24%). Pacienții prezentau în medie un număr de trombocite de $14 \times 10^9/l$ la intrarea în studiu.

Ambele studii au fost proiectate în mod similar. Pacienții (≥ 18 ani) au fost randomizați într-un raport 2:1 să primească o doză de inițiere de romiplostim de 1 mcg/kg sau placebo. Pacienții au primit o injecție subcutanată pe săptămână timp de 24 săptămâni. Dozele au fost ajustate pentru a menține numărul de trombocite (între 50 și $200 \times 10^9/l$). În ambele studii, eficacitatea a fost determinată prin creșterea proporției pacienților care au atins un răspuns plachetar durabil. Doza săptămânală pentru pacienții splenectomizați a fost în medie de 3 mcg/kg și pentru pacienții nonsplenectomizați de 2 mcg/kg.

În ambele studii, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu romiplostim au atins un răspuns plachetar durabil, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. După primele 4 săptămâni ale studiului, romiplostim a menținut numărul trombocitelor $\geq 50 \times 10^9/l$ la 50% până la 70% dintre pacienți, pe parcursul perioadei de tratament de 6 luni, în cadrul studiilor placebo controlate. În cadrul grupului placebo, 0% până la 7% dintre pacienți au putut să atingă un răspuns

plachetar pe durata celor 6 luni de tratament. Mai jos este prezentat un rezumat al principalelor criterii de eficacitate.

Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea din studiile placebo controlate

	Studiul 1 pacienți nonsplenectomizați		Studiul 2 pacienți splenectomizați		Studiile 1 & 2 combinate	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Nr. (%) pacienți cu răspuns plachetar durabil^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(Î 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valoarea P	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Nr. (%) pacienți cu răspuns plachetar global^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(Î 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nr. săptămâ ni în medie cu răspuns plachetar^c	15	1	12	0	14	1
(DS)	3.5	7.5	7.9	0.5	7.8	2.5
valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nr. (%) pacienți care necesită terapie de urgență^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(Î 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valoarea P	0,001		0,0175		< 0,0001	
Nr. (%) pacienți cu răspuns plachetar durabil cu doză stabilă^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(Î 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valoarea P	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Răspunsul plachetar durabil a fost definit ca numărul de trombocite evaluat săptămânal $\geq 50 \times 10^9/l$ de 6 sau mai multe ori, în săptămânile de studiu 18–25 în absența terapiei de urgență, în orice moment pe durata tratamentului.

^b Răspunsul plachetar global se definește ca atingerea unui răspuns plachetar durabil sau tranzitoriu. Răspunsul plachetar tranzitoriu a fost definit ca numărul de trombocite evaluat săptămânal $\geq 50 \times 10^9/l$ de 4 sau mai multe ori, în săptămânile de studiu 2–25, dar fără un răspuns plachetar durabil. Pacientul poate să nu atingă un răspuns săptămânal într-un interval de 8 săptămâni după administrarea unui medicament de urgență.

^c Numărul de săptămâni cu răspuns plachetar se definește ca numărul de săptămâni cu valori trombocitare $\geq 50 \times 10^9/l$, în săptămânile de studiu 2–25. Pacientul poate să nu atingă un răspuns săptămânal într-un interval de 8 săptămâni după administrarea unui medicament de urgență.

^d Terapiile de urgență sunt definite ca orice terapie administrată pentru a crește numărul de trombocite. Pacienții care necesită produse medicamentoase de urgență nu sunt considerați ca având un răspuns plachetar durabil.

Terapiile de urgență admise în studiu au fost IgIV, transfuziile cu masă trombocitară, imunoglobuline anti-D și corticosteroizi.

^e Doza stabilă este definită ca doza menținută în intervalul ± 1 mcg/kg pe parcursul ultimelor 8 săptămâni de tratament.

Rezultatele studiilor la pacienți adulți cu PTI nou diagnosticată și persistentă

Studiul S3 (20080435) a fost un studiu cu un singur braț, deschis, la pacienți adulți care au avut un răspuns insuficient (număr de trombocite $\leq 30 \times 10^9/l$) la terapia de primă linie. În studiu au fost înscrși 75 de pacienți cu vârsta medie de 39 de ani (între 19 și 85) și 59% au fost femei.

Timpul mediu de la diagnosticarea PTI până la înscrierea în studiu a fost de 2,2 luni (între 0,1 și 6,6). Șaizeci la sută dintre pacienți ($n = 45$) au avut PTI cu durată de evoluție < 3 luni și 40% ($n = 30$) au avut PTI cu durată de evoluție ≥ 3 luni. Numărul mediu de trombocite la screening a fost de $20 \times 10^9/l$. Tratamentele anterioare pentru PTI au inclus corticosteroizi, imunoglobuline și imunoglobuline anti-D. Pacienților care primeau deja tratament medicamentos pentru PTI în doze constante li s-a permis să primească în continuare aceste tratamente medicamentoase pe tot parcursul studiilor. Au fost admise terapiile de urgență (adică corticosteroizi, IgIV, transfuzii cu masă trombocitară, imunoglobuline anti-D, dapsonă, danazol și azatioprină).

Pacienții au primit tratamentul sub formă de injecții subcutanate de romiplostim administrate săptămânal pe parcursul unei perioade de tratament de 12 luni, cu ajustări individuale ale dozei pentru a menține numărul de trombocite ($50 \times 10^9/l$ până la $200 \times 10^9/l$). În timpul studiului, doza medie de romiplostim administrată săptămânal a fost de 3 mcg/kg (percentila 25 și, respectiv 75: 2-4 mcg/kg).

Dintre cei 75 de pacienți înscrși în studiul 20080435, 70 (93%) au avut un răspuns plachetar $\geq 50 \times 10^9/l$ în perioada de tratament de 12 luni. Numărul mediu de luni cu răspuns plachetar în timpul perioadei de tratament de 12 luni a fost de 9,2 (ÎI 95%: 8,3, 10,1) luni; valoarea mediană a fost de 11 (ÎI 95%: 10, 11) luni. Estimarea Kaplan Meier a timpului mediu până la primul răspuns plachetar a fost de 2,1 săptămâni (ÎI 95%: 1,1, 3,0). Douăzeci și patru (32%) de pacienți au avut remisie prelungită fără tratament, definită ca menținerea numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 6 luni în absența romiplostim și a oricărui alt medicament pentru PTI (concomitent sau de salvare); timpul mediu până la debutul menținerii numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 6 luni a fost de 27 de săptămâni (între 6 și 57).

Într-o analiză integrată a eficacității, au fost incluși 277 de pacienți adulți cu PTI cu durată de evoluție ≤ 12 luni și care au primit cel puțin o doză de romiplostim dintre pacienții din 9 studii privind PTI (inclusiv din studiul S3). Dintre cei 277 de pacienți tratați cu romiplostim, 140 de pacienți au fost nou diagnosticați cu PTI (PTI cu durată de evoluție < 3 luni) și 137 pacienți au avut PTI persistentă (PTI cu durată de evoluție ≥ 3 până la ≤ 12 luni). Procentul pacienților care au obținut un răspuns plachetar durabil, definit ca obținerea a minimum 6 rezultate săptămânale cu valori ale trombocitelor $\geq 50 \times 10^9/l$ pe parcursul săptămânilor de tratament 18 până la 25, a fost de 50% (ÎI 95%: 41,4% până la 58,6%) pentru cei 140 de pacienți cu PTI nou diagnosticată și de 55% (ÎI 95%: 46,7% până la 64,0%) pentru cei 137 de pacienți cu PTI persistentă. Timpul procentual (Q1, Q3) mediu cu un răspuns plachetar $\geq 50 \times 10^9/l$ a fost de 100,0% (70,3%, 100,0%) pentru pacienții cu PTI nou diagnosticată și, respectiv, de 93,5% (72,2%, 100,0%) pentru pacienții cu PTI persistentă. De asemenea, procentul pacienților care necesită medicamente de salvare a fost de 47,4% pentru pacienții cu PTI nou diagnosticată și de 44,9% pentru pacienții cu PTI persistentă.

Rezultatele studiilor comparativ cu tratamentul standard la pacienți nesplenectomizați

Studiul S4 (20060131) a fost un studiu clinic deschis, randomizat, cu o durată de 52 săptămâni, la subiecți adulți cărora li s-a administrat tratament cu romiplostim sau care au primit tratament medical standard. Pacienții au fost diagnosticați cu PTI în medie cu 2 ani (între 0,01 și 44,2) înainte de momentul intrării în studiu. Acest studiu a evaluat pacienți cu PTI nesplenectomizați și cu un număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim a fost administrat la 157 subiecți prin injecție subcutanată (sc) o dată pe săptămână cu o doză inițială de 3 mcg/kg care a fost ajustată în cursul studiului într-un

interval de 1–10 mcg/kg pentru menținerea numărului de trombocite între 50 și 200 x 10⁹/l. 77 subiecți au primit tratament standard conform practicii standard a clinicii sau ghidurilor terapeutice.

Rata incidenței globale a subiecților cu splenectomie a fost de 8,9% (14 din 157 subiecți) în grupul tratat cu romiplostim comparativ cu 36,4% (28 din 77 subiecți) în grupul care a primit tratament standard, cu un raport al probabilităților (romiplostim comparativ cu tratamentul standard) de 0,17 (Î 95%: 0,08, 0,35).

Rata incidenței globale a subiecților cu eșec al tratamentului a fost de 11,5% (18 din 157 subiecți) în grupul tratat cu romiplostim comparativ cu 29,9% (23 din 77 subiecți) în grupul care a primit tratament standard, cu un raport al probabilităților (romiplostim comparativ cu tratamentul standard) de 0,31 (Î 95%: 0,15, 0,61).

Dintre cei 157 subiecți randomizați în grupul tratat cu romiplostim, la trei subiecți nu s-a administrat romiplostim. Dintre cei 154 subiecți cărora li s-a administrat romiplostim expunerea mediană totală la romiplostim a fost de 52,0 săptămâni și a variat de la 2 la 53 săptămâni. Doza săptămânală utilizată cel mai frecvent a fost cuprinsă între 3–5 mcg/kg (percentila 25 și, respectiv 75; mediana 3 mcg/kg).

Dintre cei 77 subiecți randomizați în grupul care a primit tratament standard, 2 subiecți nu au primit tratament standard. Dintre cei 75 subiecți care au primit cel puțin o doză din tratamentul standard, expunerea mediană totală la tratamentul standard a fost de 51 săptămâni și a variat de la 0,4 la 52 săptămâni.

Reducerea tratamentelor medicamentoase permise concomitente pentru PTI

În ambele studii placebo controlate, dublu-orb, desfășurate la adulți, pacienților care primeau deja tratament medicamentos pentru PTI în doze constante, li s-a permis să primească în continuare aceste tratamente medicamentoase pe parcursul studiului (corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină). De la începutul studiului, la 21 pacienți nonsplenectomizați și 18 pacienți splenectomizați s-au administrat tratamente medicamentoase pentru PTI pe durata studiului (în principal corticosteroizi). Toți (100%) pacienții splenectomizați care au primit tratament cu romiplostim au putut să reducă doza cu mai mult de 25% sau să întrerupă tratamentele medicamentoase concomitente pentru PTI până la sfârșitul perioadei de tratament, comparativ cu 17% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. 73% din pacienții nonsplenectomizați tratați cu romiplostim au putut să reducă doza cu mai mult de 25% sau să întrerupă tratamentele medicamentoase concomitente pentru PTI până la sfârșitul perioadei de tratament, comparativ cu 50% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.5).

Evenimente hemoragice

Pe durata întregului program clinic desfășurat la pacienți adulți cu PTI a fost observată o relație de inversă proporționalitate între evenimentele hemoragice și numărul de trombocite. Toate evenimentele hemoragice semnificative din punct de vedere clinic (grad ≥ 3) au apărut la concentrații plachetare $< 30 \times 10^9/l$. Toate evenimentele hemoragice grad ≥ 2 au apărut la concentrații plachetare $< 50 \times 10^9/l$. Nu au fost observate diferențe statistice semnificative asupra incidenței globale a evenimentelor hemoragice între pacienții tratați cu romiplostim și pacienții tratați cu placebo.

În cele două studii placebo controlate efectuate la pacienți adulți, 9 pacienți au raportat un eveniment hemoragic care a fost considerat ca fiind grav (5 [6,0%] pacienți care primeau tratament cu romiplostim, 4 [9,8%] pacienți care primeau tratament cu placebo); (Risc relativ [romiplostim/placebo] = 0,59; Î 95% = (0,15; 2,31)). Evenimentele hemoragice care au fost de grad 2 sau mai mare au fost raportate de către 15% dintre pacienții care primeau tratament cu romiplostim și de către 34% dintre pacienții care au primit tratament cu placebo; (Risc relativ [romiplostim/placebo] = 0,35; Î 95% = (0,14; 0,85)).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate la copii cu vârsta < 1 an.

Siguranța și eficacitatea romiplostim au fost evaluate în două studii dublu-orb, controlate cu placebo. Studiul S5 (20080279) a fost un studiu de fază 3, în care tratamentul cu romiplostim a fost administrat timp de 24 săptămâni, iar studiul S6 (20060195) a fost un studiu de fază 1/2, în care tratamentul cu romiplostim a fost administrat timp de 12 săptămâni (până la 16 săptămâni în cazul pacienților eligibili care intră într-o perioadă de evaluare farmacocinetică, a cărei durată este de 4 săptămâni).

Ambele studii au înrolat copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 1 an și până la < 18 ani) cu trombocitopenie (definită în ambele studii ca o valoare medie a numărului de trombocite $\leq 30 \times 10^9/l$ și niciun rezultat $> 35 \times 10^9/l$) în cadrul PTI, de statusul splenectomiei.

În studiul S5, 62 subiecți au fost randomizați în raport 2:1 la tratament cu romiplostim ($n = 42$) sau placebo ($n = 20$) și stratificați în 1 din 3 cohorte în funcție de vârstă. Doza de romiplostim utilizată la inițiere, de 1 mcg/kg și dozele administrate au fost ajustate în scopul de a menține numărul de trombocite (50 până la $200 \times 10^9/l$). Doza săptămânală cel mai frecvent utilizată a fost 3-10 mcg/kg, iar doza maximă permisă în cadrul studiului a fost 10 mcg/kg. Pacienții au primit tratamentul sub formă de injecții subcutanate administrate săptămânal, timp de 24 săptămâni. Dintre cei 62 subiecți, 48 subiecți au avut PTI cu o durată de evoluție de > 12 luni (32 subiecți au fost tratați cu romiplostim, iar 16 subiecți au primit placebo).

Criteriul final primar de evaluare a fost incidența răspunsului durabil la tratament, definit ca obținerea a minimum 6 rezultate săptămânale cu valori de $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocite pe parcursul săptămânilor 18 până la 25 de tratament. Per total, subiecții din brațul de tratament cu romiplostim au atins, în proporție semnificativ superioară, valoarea criteriului primar de evaluare comparativ cu subiecții din brațul de studiu cu placebo ($p = 0,0018$). În total, 22 subiecți (52%) din brațul de tratament cu romiplostim au prezentat un răspuns plachetar durabil comparativ cu 2 subiecți (10%) din brațul de studiu cu placebo: 38% versus 25% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 an și < 6 ani; 56% versus 11% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 ani și < 12 ani; 56% versus 0 la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 12 ani și < 18 ani.

De asemenea, la subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, incidența răspunsului durabil a fost semnificativ superioară în brațul de tratament cu romiplostim comparativ cu brațul de studiu în care s-a administrat placebo ($p = 0,0022$). În total, 17 subiecți (53,1%) din brațul de tratament cu romiplostim au prezentat răspuns plachetar durabil comparativ cu 1 subiect (6,3%) din brațul de studiu cu placebo: 28,6% versus 25% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 an și < 6 ani; 63,6% versus 0% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 ani și < 12 ani; 57,1% versus 0% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 12 ani și < 18 ani.

Episodul hemoragic compus a fost definit din perspectiva evenimentelor hemoragice semnificative din punct de vedere clinic sau a utilizării unei medicații de salvare administrate în scopul prevenirii unui eveniment hemoragic semnificativ din punct de vedere clinic, pe parcursul săptămânilor 2 până la 25 din perioada de tratament. Un eveniment hemoragic semnificativ din punct de vedere clinic a fost definit ca un eveniment hemoragic de grad ≥ 2 conform criteriilor de Terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 3.0. Numărul mediu (DS) al episoadelor hemoragice compuse a fost de 1,9 (4,2) pentru brațul de tratament cu romiplostim și 4,0 (6,9) pentru brațul de studiu cu placebo, cu un număr mediu de evenimente hemoragice (Q1, Q3) de 0,0 (0, 2) și 0,5 (0, 4,5) în brațul de studiu cu placebo. În subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, numărul mediu (DS) al episoadelor hemoragice compuse a fost de 2,1 (4,7) pentru brațul de tratament cu romiplostim și 4,2 (7,5) pentru brațul de studiu cu placebo, cu un număr median (Q1, Q3) al evenimentelor hemoragice de 0,0 (0, 2) în brațul de tratament cu romiplostim și 0,0 (0, 4) în brațul de studiu cu placebo. Întrucât testarea statistică pentru incidența utilizării medicamentelor de salvare nu a generat valori semnificative, nu a fost efectuat nici un test statistic pentru numărul de episoade hemoragice aferente criteriului de evaluare compus.

În studiul S6, 22 subiecți au fost randomizați în raport de 3:1 la tratamentul cu romiplostim ($n = 17$) sau la placebo ($n = 5$). Dozele au fost crescute în trepte de 2 mcg/kg la interval de 2 săptămâni, iar valoarea vizată a numărului de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/l$. Tratamentul cu romiplostim a determinat o incidență semnificativ statistic superioară a răspunsului plachetar comparativ cu placebo ($p = 0,0008$). Dintre cei 22 de subiecți, 17 subiecți au avut PTI cu durată de evoluție > 12 luni (14 subiecți au fost tratați cu romiplostim și 3 subiecți au primit placebo). Tratamentul cu romiplostim a determinat o incidență semnificativ statistic superioară a răspunsului plachetar comparativ cu placebo ($p = 0,0147$).

Subiecților copii și adolescenți care au încheiat un studiu anterior cu romiplostim (inclusiv studiul S5) li s-a permis înrolarea în studiul S7 (20090340), un studiu de extensie deschis, de evaluare a siguranței și eficacității romiplostim administrat pe termen lung la copii și adolescenți cu PTI și trombocitopenie.

În acest studiu au fost înrolați în total 66 subiecți, inclusiv 54 subiecți (82%) care au încheiat studiul S5. Dintre aceștia, 65 subiecți (98,5%) au primit minimum 1 doză de romiplostim. Valoarea mediană (Q1, Q3) a duratei tratamentului a fost 135,0 săptămâni (95,0 săptămâni, 184,0 săptămâni). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei săptămânale medii a fost 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei cel mai frecvent administrate la subiecți pe parcursul perioadei de tratament a fost 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Dintre cei 66 subiecți înrolați în studiu, 63 subiecți au avut PTI cu durată de evoluție > 12 luni. Toți cei 63 subiecți au primit minimum 1 doză de romiplostim. Valoarea mediană (Q1, Q3) a duratei tratamentului a fost 138,0 săptămâni (91,1 săptămâni, 186,0 săptămâni). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei săptămânale medii a fost 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei cel mai frecvent administrate la subiecți pe parcursul perioadei de tratament a fost 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

În cadrul studiului, incidența individuală generală a răspunsului plachetar (1 sau mai multe valori ale numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ în absența medicației de salvare) a fost de 93,8% ($n = 61$) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă. La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) exprimată procentual a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar, a fost de 30,0 luni (13,0 luni, 43,0 luni), iar valoarea mediană (Q1, Q3) a duratei participării la studiu a fost de 34,0 luni (24,0 luni, 46,0 luni). La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) exprimată procentual a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar a fost de 93,33% (67,57%, 100,00%) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă.

La subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, incidența individuală globală a răspunsului plachetar a fost de 93,7% ($n = 59$) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă. La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) exprimată procentual a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar a fost de 30,0 luni (13,0 luni, 43,0 luni), iar valoarea mediană (Q1, Q3) a participării la studiu a fost de 35,0 luni (23,0 luni, 47,0 luni). La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) exprimată procentual a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar a fost de 93,33% (67,57%, 100,00%) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă.

În total, 31 subiecți (47,7%) au utilizat tratament concomitent pentru PTI pe parcursul studiului, inclusiv 23 subiecți (35,4%) care au utilizat medicație de salvare și 5 subiecți (7,7%) care au utilizat tratament concomitent pentru PTI la momentul inițial. Prevalența utilizării concomitente a medicamentelor pentru PTI la nivel individual a arătat o tendință de reducere pe parcursul studiului: de la 30,8% (săptămânile 1 până la 12) până la $<20,0\%$ (săptămânile 13 până la 240) și ulterior 0%, de la săptămâna 240 până la încheierea studiului.

La subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, 29 subiecți (46,0%) au utilizat tratament concomitent pentru PTI pe parcursul studiului, inclusiv 21 subiecți (33,3%) care au utilizat medicație de salvare și 5 subiecți (7,9%) care au utilizat tratament concomitent pentru PTI la momentul inițial. Prevalența utilizării concomitente a medicamentelor pentru PTI la nivel individual a arătat o tendință de reducere pe parcursul studiului: de la 31,7% (săptămânile 1 până la 12) până la $<20,0\%$ (săptămânile 13 până la 240) și ulterior 0%, de la săptămâna 240 până la încheierea studiului.

Prevalența la nivel individual a utilizării medicamentelor de salvare a arătat o tendință spre reducere pe parcursul studiului: de la 24,6% (săptămânile 1 până la 12) până la <13,0% (săptămânile 13 până la 216) și ulterior 0% după săptămâna 216 până la încheierea studiului. Reducerea similară a prevalenței individuale a utilizării medicamentelor de salvare pe parcursul studiului a fost observată în subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni: de la 25,4% (săptămânile 1 până la 12) până la valori $\leq 13,1\%$ (săptămânile 13 până la 216) și ulterior 0% după săptămâna 216 până la încheierea studiului.

Studiul S8 (20101221) a fost un studiu de fază 3, pe termen lung, cu un singur braț, deschis, multicentric, efectuat la 203 pacienți copii și adolescenți cu PTI diagnosticată de cel puțin 6 luni și care au primit cel puțin 1 tratament anterior pentru PTI (cu excepția romiplostim) sau nu erau eligibili pentru alte tratamente pentru PTI. Romiplostim a fost administrat săptămânal sub formă de injecții subcutanate începând cu o doză de 1 mcg/kg cu creșteri săptămânale până la o doză maximă de 10 mcg/kg pentru a atinge un număr de trombocite țintă cuprins între $50 \times 10^9/l$ și $200 \times 10^9/l$. Vârsta medie a pacienților a fost de 10 ani (între 1 și 17 ani), iar durata medie a tratamentului a fost de 155,9 (între 8,0 și 163,0) săptămâni.

Numărul mediu (DS) și procentul mediu de timp cu un răspuns plachetar (număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$) în primele 6 luni de la inițierea tratamentului cu romiplostim fără utilizarea medicamentelor de salvare în ultimele 4 săptămâni a fost de 50,57% (37,01) și, respectiv, de 50,0%. În total, șaiszeci (29,6%) de subiecți au primit medicamente de salvare. Au fost admise medicamentele de salvare (de exemplu, corticosteroizi, transfuzii cu masă trombocitară, IgIV, azatioprină, imunoglobulină anti-D și danazol).

Studiul S8 a evaluat, de asemenea, măduva osoasă în ceea ce privește formarea reticulinei și a colagenului, precum și în ceea ce privește anomaliile la copii și adolescenți cu PTI care primesc tratament cu romiplostim. Scala de clasificare Bauermeister modificată a fost utilizată pentru evaluarea reticulinei și a colagenului, în timp ce citogenetica și hibridizarea fluorescență *in situ* (FISH) au fost utilizate pentru a evidenția anomaliile măduvei osoase. Pe baza distribuției în cadrul cohortelor la momentul înscrierii în studiu, pacienții au fost evaluați în ceea ce privește reticulina și colagenul din măduva osoasă în anul 1 (cohorta 1) sau anul 2 (cohorta 2) în comparație cu măduva osoasă inițială la începutul studiului. Din totalul de 79 de pacienți înscriși în cele 2 cohorte, 27 din 30 (90%) de pacienți din cohorta 1 și 36 din 49 (73,5%) de pacienți din cohorta 2 au avut biopsii evaluabile ale măduvei osoase în timpul studiului. S-a raportat creșterea formării de fibre de reticulină la 18,5% (5 din 27) dintre pacienții din cohorta 1 și la 47,2% (17 din 36) dintre pacienții din cohorta 2. Niciun pacient din cele două cohorte nu a dezvoltat fibroză de colagen sau o anomalie a măduvei osoase care a fost incompatibilă cu diagnosticul de bază de PTI.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica romiplostim implică o dispunere țintită, care este probabil mediată de către receptorii TPO de pe suprafața trombocitelor și a altor celule din linia trombopoietică, cum ar fi megacariocitele.

Absorbție

După administrarea subcutanată a 3 până la 15 mcg/kg de romiplostim, concentrațiile serice maxime ale romiplostim la pacienții cu PTI au fost obținute după 7–50 ore (în medie 14 ore). Concentrațiile serice au variat în rândul pacienților și nu au fost corelate cu doza administrată. Concentrațiile serice ale romiplostim par a fi în relație de inversă proporționalitate cu numărul de trombocite.

Distribuție

Volumul de distribuție al romiplostim în urma administrării intravenoase a 0,3, 1,0, respectiv 10 mcg/kg de romiplostim a scăzut non-liniar de la 122, la 78,8 și la 48,2 ml/kg la subiecții sănătoși. Această scădere non-liniară a volumului de distribuție este corelată cu legarea mediată de țintă a

romiplostim (megacariocite și trombocite), care poate fi saturată în cazul dozelor mai mari administrate.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al romiplostim în cazul pacienților cu PTI variază între 1 și 34 zile (în medie 3,5 zile).

Eliminarea romiplostim seric este în parte dependentă de receptorul TPO de pe suprafața trombocitelor. Ca rezultat al unei anumite doze administrate, pacienții cu valori trombocitare crescute asociază o concentrație serică scăzută și *vice versa*. Într-un alt studiu clinic la pacienți cu PTI, nu s-a observat o acumulare în ce privește concentrațiile serice după 6 doze săptămânale de romiplostim (3 mcg/kg).

Grupe speciale de populație

Nu a fost investigată farmacocinetica romiplostim la pacienții cu insuficiență renală și hepatică. Parametrii farmacocinetici ai romiplostim nu par să fie modificați semnificativ clinic în funcție de vârstă, greutate și sex.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice pentru romiplostim au fost obținute în cadrul a două studii efectuate la 21 de copii și adolescenți cu PTI. În studiul S6 (20060195), concentrațiile de romiplostim au fost disponibile la 17 subiecți cărora li s-au administrat doze cuprinse între 1 și 10 mcg/kg. În studiul S7 (20090340), concentrațiile de romiplostim dezvoltate ca urmare a administrării unui tratament intensiv au fost disponibile la 4 subiecți (2 la 7 mcg/kg și 2 la 9 mcg/kg). Concentrațiile serice ale romiplostimului la copiii și adolescenții cu PTI se situează în intervalul observat la subiecții adulți cu PTI cărora li s-a administrat aceeași doză de romiplostim. Similar pacienților adulți cu PTI, farmacocinetica romiplostimului este foarte variabilă la copiii și adolescenții cu PTI și nu este constantă și predictibilă. Cu toate acestea, datele sunt insuficiente pentru a se stabili o concluzie relevantă privind impactul dozei și vârstei asupra farmacocineticii romiplostimului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii toxicologice cu multiple doze de romiplostim la șobolani timp de 4 săptămâni și la maimuțe timp de până la 6 luni. În general, efectele observate pe parcursul acestor studii sunt în legătură cu activitatea trombopoietică a romiplostim și au fost similare indiferent de durata studiului. Reacțiile la nivelul locului de injectare au fost, de asemenea, legate de administrarea romiplostim. În măduva osoasă a șobolanilor a fost observată mielofibroză în cazul tuturor dozelor testate. În aceste studii, mielofibroza nu a fost observată la animale după o perioadă de recuperare post-tratament de 4 săptămâni, ceea ce indică reversibilitate.

În studii toxicologice de 1 lună efectuate la șobolani și maimuțe a fost observată o scădere ușoară a numărului de celule roșii, a hematocritului și a hemoglobinei. De asemenea, a existat un efect stimulator asupra producției de leucocite, deoarece numărul elementelor sanguine periferice neutrofile, limfocite, monocite și eozinofile a fost ușor crescut. Într-un studiu de lungă durată efectuat la maimuțe, nu s-a observat un efect asupra liniei eritrocitare și a liniei leucocitare când a fost administrat timp de 6 luni romiplostim, iar administrarea a fost redusă de la trei la o singură administrare săptămânală. În plus, în studiile pivotale de fază 3, romiplostim nu a afectat linia roșie și cea albă comparativ cu subiecții tratați cu placebo.

Datorită formării anticorpilor neutralizanți, efectele farmacodinamice ale romiplostim la șobolani au fost de cele mai multe ori reduse după o perioadă de administrare prelungită. Studiile toxicocinetice au arătat că nu există interacțiuni între anticorpi și concentrațiile măsurate. Deși aceste doze mari au fost testate în cadrul studiilor efectuate la animale, datorită diferențelor dintre speciile de laborator și

oameni în ce privește sensibilitatea pentru efectul farmacodinamic al romiplostim și efectul anticorpilor neutralizanți, marginile de siguranță nu pot fi estimate cu acuratețe.

Carcinogeneza

Potențialul carcinogen al romiplostim nu a fost evaluat. Prin urmare, riscul carcinogenității potențiale a romiplostim la om rămâne necunoscut.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În toate studiile de dezvoltare s-au format anticorpi neutralizanți, care este posibil să fi inhibat efectele romiplostim. În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șoareci și șobolani, reducerea greutatea corporale a mamei a fost observată numai la șoareci. La șoareci au existat dovezi privind creșterea numărului de pierderi ale sarcinii post-implantare. Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală efectuat la șobolani a fost descoperită o creștere a duratei gestației și o ușoară creștere a incidenței mortalității puilor în perioada perinatală. Se știe că romiplostim traversează bariera placentară la șobolani și poate fi transmis de la mamă la fătul care se dezvoltă, stimulând astfel producția plachetară a fătului. Romiplostim nu a avut vreun efect observabil asupra fertilității la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Zahăr
L-histidină
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Polisorbat 20

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

După reconstituire: Stabilitatea chimică și fizică pentru folosire a fost demonstrată pe o durată de 24 ore la 25°C și pe o durată de 24 ore la temperaturi între 2°C – 8°C, protejat de lumină și păstrat în ambalajul original.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpii și condițiile de păstrare în formă reconstituită anterior folosirii sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie, în mod normal, mai mult de 24 ore la 25°C sau 24 ore la frigider (2°C – 8°C), protejat de lumină.

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pe o durată de 4 ore la temperatura de 25 °C, păstrat în seringă de unică utilizare sau pe o durată de 4 ore la frigider (2°C - 8°C), medicamentul diluat fiind păstrat în ambalajul original.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpii și condițiile de păstrare în formă reconstituită anterior folosirii sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie, în mod normal, să depășească 4 ore la 25 °C în seringi de unică utilizare sau de 4 ore la frigider (2 °C - 8 °C) în ambalajul original, protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi scos de la frigider pentru o perioadă de 30 zile la temperatura camerei (până la 25°C) atunci când este păstrat în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon unidoză (de tip I din sticlă incoloră) cu dop din cauciuc (clorobutil), sigiliu (din aluminiu) și un capac detașabil (din polipropilenă). Capacul flaconului de 125 mcg este bej, capacul flaconului de 250 mcg este roșu, iar capacul flaconului de 500 mcg este albastru.

Cutie ce conține 1 sau 4 flacoane de romiplostim.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

Nplate este un medicament steril, dar care nu conține conservanți și care este destinat pentru o singură utilizare. Nplate trebuie reconstituit conform regulilor de bună practică de asepsie.

Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă

Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu 0,44 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, rezultând un volum administrabil de 0,25 ml. În plus o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 125 mcg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos)

Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă

Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu 0,72 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum reconstituit de 0,5 ml. În plus o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 250 mcg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă

Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum reconstituit de 1 ml. În plus o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 500 mcg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

Conținutul flaconului:

Flacon de Nplate pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
125 mcg	230 mcg	+	0,44 ml	=	125 mcg în 0,25 ml	500 mcg/ml
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg în 0,5 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,2 ml	=	500 mcg în 1 ml	500 mcg/ml

Apa sterilă pentru preparate injectabile trebuie utilizată doar la reconstituirea medicamentului. Nu folosiți soluții de clorură de sodiu sau apă bacteriostatică atunci când reconstituiți medicamentul.

Apa pentru preparate injectabile trebuie injectată în flacon. Conținutul flaconului poate fi amestecat și agitat încet până la dizolvare. A nu se scutura și a nu se agita puternic flaconul. De obicei, Nplate se dizolvă în mai puțin de 2 minute. A se inspecta vizual soluția pentru a observa eventualele particule de substanță și modificări de culoare înainte de administrare. Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție clară și incoloră și nu trebuie administrată dacă se observă particule de substanță și/sau modificări de culoare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire vezi pct. 6.3.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Diluarea (necesară în cazul unei doze individuale calculate mai mici de 23 mcg)

Reconstituirea inițială a romiplostimului cu volumele indicate de apă sterilă pentru preparate injectabile are ca rezultat o concentrație de 500 mcg/ml în toate flacoanele, indiferent de mărime. Dacă doza individuală calculată a pacientului este mai mică de 23 mcg (vezi pct. 4.2), este necesară o diluare suplimentară la 125 mcg/ml cu **soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, fără conservanți**, pentru a asigura volumul exact (vezi tabelul de mai jos).

Ghid pentru diluare:

Nplate în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare
125 mcg	1,38 ml	125 mcg/ml
250 mcg	2,25 ml	125 mcg/ml
500 mcg	3,75 ml	125 mcg/ml

Pentru diluare trebuie să se utilizeze numai soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți, pentru preparate injectabile. Dextroza (5%) în apă sau apa sterilă pentru preparate injectabile nu trebuie utilizate pentru diluare. Nu au fost testați alți diluanți.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit după diluare, vezi pct. 6.3.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 februarie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține romiplostim 250 mcg. După reconstituire, un volum administrabil de 0,5 ml soluție conține romiplostim 250 mcg (500 mcg/ml). În plus, o cantitate suplimentară este adăugată în fiecare flacon pentru a asigura ca 250 mcg de romiplostim să poată fi administrate.

Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține romiplostim 500 mcg. După reconstituire, un volum administrabil de 1 ml soluție conține romiplostim 500 mcg (500 mcg/ml). În plus, o cantitate suplimentară este adăugată în fiecare flacon pentru a asigura ca 500 mcg de romiplostim să poată fi administrate.

Romiplostim este produs cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant în *Escherichia coli* (*E. coli*).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere utilizată pentru administrare injectabilă)

Pulberea este de culoare albă.

Solventul este o soluție clară, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nplate este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să rămână sub supravegherea unui medic care are experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Doze

Nplate poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială

Doza inițială de romiplostim este de 1 mcg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Calcularea dozei

Doza inițială sau dozele ulterioare:	Greutatea* în kg x Doza exprimată în mcg/kg = Doza individuală a pacientului în exprimată mcg
Volumul care trebuie administrat:	Doza în μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}}$ = Cantitatea în ml ce trebuie injectată
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ mcg/kg} = 75 \text{ mcg}$ Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = $75 \text{ mcg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}} = 0,15 \text{ ml}$

*La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 mcg/kg (vezi tabelul de mai jos).

Ajustarea dozelor

La inițierea tratamentului trebuie folosită greutatea corporală actuală pentru a calcula doza. Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 mcg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 mcg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 mcg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 mcg/kg

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/\text{l}$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/\text{l}$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/\text{l}$), conform raționamentului clinic.

Pierderea răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns plachetar cu romiplostim administrat în intervalul de doze recomandate trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali (vezi pct. 4.4, pierderea răspunsului la romiplostim).

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu romiplostim trebuie întrerupt după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic.

Pacienții trebuie evaluați clinic în mod periodic și continuarea tratamentului trebuie decisă pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant iar la pacienții nesplenectomizați aceasta trebuie să includă evaluarea privind splenectomia. Reapariția trombocitopeniei este probabilă după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost observate diferențe globale privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârste < 65 ani și ≥ 65 ani (vezi pct. 5.1). Deși în urma acestor date nu este necesară o ajustare a schemei de administrare în cazul pacienților vârstnici, este necesară o atenție sporită luând în considerare numărul redus de pacienți vârstnici incluși în studii clinice până la acest moment.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea romiplostim 250/500 mcg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, utilizat de asemenea și pentru autoadministrare la pacienți adulți eligibili, nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Autoadministrarea romiplostim la copii și adolescenți nu este permisă. Nu sunt date disponibile.

Alte forme farmaceutice/concentrații pot fi mai potrivite pentru administrarea la aceste grupe de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO) (vezi pct. 4.4).

Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice la aceste grupe de pacienți. Nplate trebuie folosit cu grijă în cadrul acestor grupe de pacienți.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

După reconstituirea pulberii, soluția injectabilă Nplate este administrată subcutanat. Volumul injectat poate fi foarte mic. Este necesară precauție în ceea ce privește calcularea dozei și reconstituirea cu volumul corect de apă sterilă pentru injecție, în timpul preparării Nplate. O atenție deosebită trebuie acordată pentru a se asigura că volumul adecvat de Nplate este extras din flaconul pentru administrare subcutanată – trebuie utilizată o seringă cu gradație de 0,01 ml.

Pacienții care au un număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să își autoadministreze soluția injectabilă de Nplate la aprecierea medicului care îi îngrijește. Pacienții eligibili pentru autoadministrarea Nplate trebuie instruiți cu privire la aceste proceduri.

După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienții trebuie observați din nou în timpul procesului de reconstituire și administrare a Nplate. Pacienților care demonstrează abilitatea de reconstituire și autoadministrare a Nplate le este permisă continuarea autoadministrării.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele derivate din *E. coli*.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reapariția trombocitopeniei și a hemoragiei după întreruperea tratamentului

Este probabil să reapară trombocitopenia după întreruperea tratamentului cu romiplostim. Există un risc crescut de hemoragie dacă tratamentul cu romiplostim este întrerupt în prezența anticoagulantelor și antiagregantelor plachetare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește scăderea numărului trombocitelor și trebuie monitorizați din punct de vedere medical pentru a se evita hemoragia în urma întreruperii tratamentului cu romiplostim. Se recomandă ca, dacă tratamentul cu romiplostim este întrerupt, tratamentul pentru PTI trebuie reînceput conform ghidurilor actuale de tratament. Monitorizarea medicală suplimentară poate include întreruperea tratamentului cu anticoagulante și/sau antiagregantelor plachetare, refacerea activității coagulante, sau susținerea trombocitară.

Creșterea cantității de reticulină din măduva osoasă

Se consideră că o creștere a cantității de reticulină din măduva osoasă este rezultatul stimulării receptorului TPO, care determină un număr crescut de megacariocite la nivelul măduvei osoase, care la rândul lor pot elibera citokine. Creșterea cantității de reticulină poate fi sugerată de către modificările morfologice la nivelul celulelor sanguine periferice și poate fi depistată prin biopsia măduvei osoase. Prin urmare, se recomandă efectuarea de examinări privind anomaliile morfologice celulare folosind frotiuri din sângele periferic și hemoleucograma completă (HLG), înainte și în timpul tratamentului cu romiplostim. Pentru informații cu privire la creșterile reticulinei observate în studiile clinice cu romiplostim vezi pct. 4.8.

Dacă se observă o pierdere a eficacității și un frotiu anormal din sângele periferic la pacienți, trebuie întrerupt tratamentul cu romiplostim, trebuie efectuat un examen fizic și trebuie luată în considerare efectuarea unei biopsii a măduvei osoase folosind o colorație adecvată pentru reticulină. Dacă este posibil, trebuie făcută comparația cu o biopsie anterioară din măduva osoasă. Dacă eficacitatea se menține și se observă un frotiu anormal din sângele periferic la pacienți, medicul trebuie să urmeze o conduită clinică adecvată, inclusiv să ia în considerare efectuarea unei biopsii din măduva osoasă, să evalueze raportul risc-beneficiu al tratamentului cu romiplostim și trebuie reevaluate alte alternative de tratament al PTI.

Complicațiile trombotice/tromboembolice

Evenimentele trombotice/tromboembolice, inclusiv tromboza venoasă profundă, embolismul pulmonar și infarctul miocardic, au fost observate ca urmare a utilizării romiplostim la populația cu PTI. Aceste evenimente au apărut indiferent de numărul de trombocite (vezi pct. 4.8). Incidența evenimentelor trombotice/tromboembolice observate în cadrul studiilor clinice a fost de 6,0% pentru romiplostim și 3,6% pentru placebo și nu a fost observată o asocieră între aceste evenimente și un număr crescut al trombocitelor. Este necesară precauție când se administrează romiplostim la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism, inclusiv, dar nelimitându-se la factori de risc moșteniți (de exemplu Factor V Leiden) sau dobândiți (de exemplu deficit de ATIII, sindrom

antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienții cu perioade lungi de imobilizare, afecțiunile maligne, contraceptivele și terapia de substituție hormonală, intervențiile chirurgicale/traumatismele, obezitatea și fumatul. Se recomandă să monitorizați pacienții cu privire la semne și simptome de evenimente trombotice/tromboembolice și să îi tratați prompt conform orientărilor la nivel instituțional și a practicii standard în domeniul medical.

Cazuri de evenimente tromboembolice (ETE), incluzând tromboza de venă portă, au fost raportate la pacienții cu afecțiuni hepatice cărora li s-a administrat romiplostim. Romiplostimul trebuie utilizat cu precauție la această categorie de pacienți. Trebuie urmate ghidurile de ajustare a dozelor (vezi pct. 4.2)

Erori de medicație

La pacienții cărora li s-a administrat Nplate s-au raportat erori de medicație, inclusiv supradozajul și subdozajul; trebuie respectate recomandările privind calcularea și ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Supradozajul poate duce la o creștere excesivă a numărului de trombocite asociată cu complicații trombotice/tromboembolice. Dacă numărul de trombocite este crescut excesiv, administrarea Nplate trebuie întreruptă și trebuie monitorizat numărul de trombocite. Reinițierea tratamentului cu Nplate se va realiza în acord cu recomandările de dozare și de administrare. Subdozajul poate duce la scăderea sub nivelul așteptat a numărului de trombocite și la potențial de sângerare. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la pacienții cărora li se administrează Nplate (vezi pct 4.2, 4.4 și 4.9).

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Un raport beneficiu/risc pozitiv al romiplostim a fost stabilit numai pentru tratamentul trombocitopeniei asociate PTI (vezi pct. 4.1.) și romiplostim nu trebuie utilizat pentru alte afecțiuni clinice asociate cu trombocitopenie.

Diagnosticul de PTI la pacienții adulți și vârstnici trebuie să fie confirmat prin excluderea altor entități clinice care se prezintă cu trombocitopenie, în mod particular trebuie exclus diagnosticul de SMD. Biopsia și aspiratul de măduvă osoasă hematogenă ar trebui efectuate în mod uzual în cursul bolii și al tratamentului la pacienții care au simptome sistemice sau semne anormale de exemplu creșterea numărului celulelor blastice periferice.

În studiile clinice, ce au inclus pacienții cu SMD tratați cu romiplostim au fost observate cazuri de creștere tranzitorie a numărului celulelor blastice și s-au raportat cazuri de progresie a SMD către LAM. Într-un studiu randomizat placebo-controlat, la subiecții cu SMD tratamentul cu romiplostim a fost întrerupt prematur ca urmare a unei exces numeric de progresie a bolii către LAM și a unei creșteri mai mare de 10% a numărului celulelor blastice circulante la pacienții cărora li se administrează , romiplostim. Dintre cazurile observate de progresie a SMD către LAM, pacienții clasificați inițial RAEB-1 în cadrul SMD au fost mai susceptibili la progresia bolii către LAM comparativ cu pacienții cu SMD cu risc mai mic.

Romiplostim nu trebuie utilizat în afara studiilor clinice în tratamentul trombocitopeniei datorate SMD sau oricărei alte cauze a trombocitopeniei alta decât PTI.

Pierderea răspunsului la romiplostim

Pierderea răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns plachetar cu romiplostim administrat în intervalul de doze recomandate trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali, inclusiv imunogenitatea (vezi pct. 4.8) și creșterea cantității de reticulină din măduva osoasă (vezi mai sus).

Efectele romiplostim asupra liniilor celulare roșii și albe

Modificările numărului de celule roșii (scăderea) și a numărului de celule albe (creșterea) au fost observate în studiile toxicologice non-clinice (șobolani și maimuțe), precum și la pacienții cu PTI. La pacienți pot să apară anemie și leucocitoză concomitente (într-o fereastră de 4 săptămâni) indiferent de

statusul splenectomiei, dar au fost observate mai frecvent la pacienții la care s-a efectuat o splenectomie în prealabil. Monitorizarea acestor parametri ar trebui luată în considerare la pacienții tratați cu romiplostim.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Datorită legării de proteinele plasmatică, potențialele interacțiuni dintre romiplostim și medicamentele administrate concomitent rămân necunoscute.

Medicamentele utilizate pentru PTI folosite în asociere cu romiplostim în cadrul studiilor clinice au inclus corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, imunoglobuline intravenoase (IgIV) și imunoglobuline anti-D. Trebuie monitorizat numărul trombocitelor atunci când romiplostim este asociat cu alte medicamente pentru tratamentul PTI, pentru a evita obținerea unui număr al trombocitelor aflat în afara intervalului recomandat (vezi pct. 4.2).

Utilizarea corticosteroizilor, danazolului și azatioprinei poate fi redusă sau întreruptă atunci când sunt folosite în asociere cu romiplostim (vezi pct. 5.1). Numărul trombocitelor trebuie monitorizat la reducerea dozei sau la întreruperea altor tratamente pentru PTI pentru a evita scăderea numărului de trombocite sub intervalul recomandat (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice sau datele referitoare la utilizarea romiplostim la femeile gravide sunt limitate.

Studiile efectuate la animale au evidențiat faptul că romiplostim traversează bariera placentară, precum și un număr crescut de trombocite la nivel fetal. De asemenea, în studiile la animale s-au observat pierderi post-implantare și o ușoară creștere a mortalității puilor în perioada perinatală (vezi pct. 5.3).

Romiplostim nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă romiplostim/metaboliții sunt eliminați în laptele uman. Riscul pentru nou-nascuți/sugari nu poate fi exclus. O decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului/abținerea de la utilizarea romiplostim trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu romiplostim pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt date disponibile privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În studiile clinice unii pacienți au avut accese tranzitorii de amețală ușoare până la moderate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza analizei tuturor pacienților adulți cu PTI la care s-a administrat romiplostim în 4 studii clinice controlate și 5 studii fără lot control, incidența globală a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu

romiplostim a fost de 91,5% (248/271). Durata medie a tratamentului cu romiplostim în populația studiată a fost de 50 săptămâni.

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Nplate includ: reapariția trombocitopeniei și a sângerărilor după oprirea tratamentului, creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă, complicațiile trombotice/tromboembolice, erorile de medicație și progresia SMD existent la LAM. Cele mai frecvente reacții adverse observate includ reacții de hipersensibilitate (inclusiv cazuri de erupție cutanată tranzitorie, urticarie și angioedem) și cefalee.

Tabelul cu reacțiile adverse

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe MedDRA pe aparate, sisteme și organe și al grupei de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior Rinită***	Gastroenterită Faringită*** Conjunctivită*** Infecție otică*** Sinuzită***/**** Bronșită****	Gripă Infecție localizată Nazofaringită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Mielom multiplu Mielofibroză
Tulburări hematologice și limfatice		Afectare a măduvei osoase* Trombocitopenie* Anemie	Anemie aplastică Insuficiență a măduvei osoase hematogene Leucocitoză Splenomegalie Trombocitemie Creșterea numărului de trombocite Număr anormal de trombocite
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate**	Angioedem	
Tulburări metabolice și de nutriție			Intoleranță la alcool etilic Anorexie Scăderea apetitului alimentar Deshidratare Gută
Tulburări psihice		Insomnie	Depresie Vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Migrenă Parestezie	Clonus Disgeuzie Hipoestezie Hipogeuzie Neuropatie periferică Tromboză a sinusului transvers

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare			Hemoragie conjunctivală Tulburări de acomodare Orbire Tulburări oculare Prurit ocular Hiperlacrimație Edem papilar Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij
Tulburări cardiace		Palpitații	Infarct miocardic Creșterea frecvenței cardiace
Tulburări vasculare		Hiperemie facială Tromboză venoasă profundă	Hipotensiune arterială Embolie periferică Ischemie periferică Flebită Tromboflebită superficială Tromboză Eritromelalgie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană***	Embolism pulmonar*	Tuse Rinoree Uscăciune a gâtului Dispnee Congestie nazală Respirație dureroasă
Tulburări gastro-intestinale	Durere în etajul abdominal superior***	Greață Diaree Durere abdominală Constipație Dispepsie	Vărsături Hemoragie rectală Halenă Disfagie Boală de reflux gastroesofagian Hematochezie Hemoragie bucală Disconfort stomacal Stomatită Modificări de culoare ale dinților
Tulburări hepatobiliare			Tromboză de venă portă Creștere a concentrațiilor plasmatice a transaminazelor

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Echimoze Erupție cutanată tranzitorie	Alopecie Reacție de fotosensibilitate Acnee Dermatită de contact Xerodermie Eczemă Eritem Erupție exfoliativă Creștere anormală a părului Prurigo Purpură Erupție papulară Erupție pruriginoasă Nodul cutanat Miros anormal al pielii Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Mialgie Spasme musculare Durere la nivelul extremității Dorsalgie Durere osoasă	Senzație de constricție musculară Slăbiciune musculară Durere la nivelul umărului Contractii musculare involuntare
Tulburări renale și ale căilor urinare			Proteine urinare prezente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Hemoragie vaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Edeme periferice Sindrom pseudogripal Durere Astenie Pirexie Frisoane Reacție la locul de injectare Edeme periferice***	Hemoragie la locul de injectare Durere toracică Iritabilitate Stare generaăde rău Edem facial Senzație de căldură Senzație de nervozitate
Investigații diagnostice			Creșterea tensiunii arteriale Creștere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei Creșterea temperaturii corpului Scădere ponderală Creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Contuzie	

*vezi pct. 4.4

**Reacții de hipersensibilitate inclusiv cazuri de eritem, urticarie și angioedem

*** Reacții adverse suplimentare observate în studiile clinice la copii și adolescenți

**** Reacții adverse suplimentare observate la pacienți adulți cu PTI cu durată de evoluție de până la 12 luni

Populație adultă cu PTI cu durată de evoluție de până la 12 luni

Profilul de siguranță al romiplostim a fost similar la pacienții adulți, indiferent de durata de evoluție a PTI. Mai exact, în analiza integrată a PTI cu durată de evoluție ≤ 12 luni ($n = 311$), au fost incluși 277 de pacienți adulți cu PTI cu durată de evoluție ≤ 12 luni și care au primit cel puțin o doză de romiplostim dintre pacienții din 9 studii privind PTI (vezi și pct. 5.1). În această analiză integrată, următoarele reacții adverse (incidență de cel puțin 5% și cel puțin cu 5% mai frecvente cu Nplate comparativ cu placebo sau cu tratamentul standard) au apărut la pacienții tratați cu romiplostim cu PTI cu durată de evoluție de până la 12 luni, dar nu au fost observate la pacienții adulți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni: bronșită, sinuzită (raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)).

Copii și adolescenți

În studiile efectuate la copii și adolescenți, 282 subiecți cu PTI au fost tratați cu romiplostim în 2 studii clinice controlate și 3 studii clinice necontrolate. Valoarea mediană a duratei expunerii a fost 65,4 săptămâni. Profilul global de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți.

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt derivate din fiecare set populațional randomizat de evaluare a siguranței în PTI (2 studii clinice controlate) și din setul populațional de evaluare a siguranței în PTI (2 studii clinice controlate și 3 studii clinice necontrolate), în care incidența individuală a fost cu minimum 5% mai mare în brațul de studiu cu romiplostim comparativ cu placebo, iar incidența individuală de minimum 5% la subiecții tratați cu romiplostim.

Cele mai frecvente reacții adverse la copii și adolescenți cu PTI și vârsta de 1 an și peste au fost infecțiile de tract respirator superior, rinita, tusea, durerea orofaringiană, durerea localizată în etajul abdominal superior, diareea, erupția cutanată tranzitorie, febra, contuziile (raportate foarte frecvent ($\geq 1/10$)), precum și faringita, conjunctivita, infecția otică, gastroenterita, sinuzita, purpura, edemul din erupția urticariană și edemul periferic (raportat frecvent (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$)).

Durerea orofaringiană, durerea localizată în etajul abdominal superior, rinita, faringita, conjunctivita, infecția otică, sinuzita și edemul periferic au fost reacții adverse suplimentare observate în cadrul studiilor la copii și adolescenți comparativ cu reacțiile adverse observate în studiile la pacienți adulți.

Unele dintre reacțiile adverse observate la adulți au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți, ca de exemplu tusea, diareea, erupția cutanată tranzitorie, febra și contuziile, raportate foarte frecvent ($\geq 1/10$) la copii și adolescenți, iar purpura și urticaria au fost raportate frecvent (de la $\geq 1/100$ la $< 1/10$) la copii și adolescenți.

Descrierea reacțiilor adverse

În plus, reacțiile adverse menționate mai jos au fost considerate ca fiind în relație cu tratamentul cu romiplostim.

Evenimente hemoragice

Pe durata întregului program clinic desfășurat la pacienți adulți cu PTI a fost observată o relație de inversă proporționalitate între evenimentele hemoragice și numărul de trombocite. Toate evenimentele hemoragice semnificative din punct de vedere clinic (grad ≥ 3) au apărut la concentrații plachetare $< 30 \times 10^9/l$. Toate evenimentele hemoragice grad ≥ 2 au apărut la concentrații plachetare $< 50 \times 10^9/l$. Nu au fost observate diferențe statistice semnificative asupra incidenței globale a evenimentelor hemoragice între pacienții tratați cu Nplate și pacienții tratați cu placebo.

În cele două studii placebo controlate efectuate la pacienți adulți, 9 pacienți au raportat un eveniment hemoragic care a fost considerat ca fiind grav (5 [6,0%] pacienți care primeau tratament cu romiplostim, 4 [9,8%] pacienți care primeau tratament cu placebo); (Risc relativ [romiplostim/placebo] = 0,59; ÎI 95% = (0,15; 2,31)). Evenimentele hemoragice care au fost de grad 2

sau mai mare au fost raportate de către 15% dintre pacienții care primeau tratament cu romiplostim și de către 34% dintre pacienții care au primit tratament cu placebo; (Risc relativ [romiplostim/placebo] = 0,35; ÎI 95% = (0,14; 0,85)).

În studiul de fază 3 efectuat la copii și adolescenți, numărul mediu (DS) de evenimente hemoragice compuse (vezi pct. 5.1) a fost 1,9 (4,2) în brațul de tratament cu romiplostim și 4,0 (6,9) în brațul de studiu cu placebo.

Trombocitoză

Pe baza analizei tuturor pacienților adulți cu PTI la care s-a administrat romiplostim în 4 studii clinice controlate și 5 studii clinice fără lot control, au fost raportate 3 cazuri de trombocitoză, n = 271. Nu au fost raportate sechele clinice asociate numărului ridicat de trombocite în niciunul din cele 3 cazuri.

Trombocitoza la copii și adolescenți s-a manifestat mai puțin frecvent (de la $\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$), cu o incidență individuală de 1 (0,4%). Incidența individuală a fost 1 (0,4%) pentru trombocitoza de gradul ≥ 3 sau trombocitoza gravă.

Trombocitopenie după întreruperea tratamentului

Pe baza analizei tuturor pacienților adulți cu PTI la care s-a administrat romiplostim în 4 studii clinice controlate și 5 studii clinice fără lot control, au fost raportate 4 cazuri de trombocitopenie după întreruperea tratamentului, n = 271 de pacienți (vezi pct. 4.4).

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Într-un studiu clinic randomizat placebo-controlat la subiecții cu SMD, tratamentul cu romiplostim a fost întrerupt prematur ca urmare a creșterii numerice a cazurilor de progresie a SMD către LAM și creșterilor tranzitorii ale numărului de celule blastice la pacienții tratați cu romiplostim comparativ cu placebo. Dintre cazurile observate de progresie a SMD către LAM, pacienții clasificați inițial RAEB-1 în cadrul SMD au fost mai susceptibili la progresia bolii către LAM (vezi pct. 4.4). Supraviețuirea globală a fost similară cu placebo.

Creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă

În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu romiplostim a fost întrerupt la 4 din cei 271 pacienți datorită creșterii depozitelor de reticulină din măduva osoasă. La alți 6 pacienți, reticulina a fost observată la biopsia de măduvă osoasă (vezi pct. 4.4).

În cadrul unui studiu clinic la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1.), dintre subiecții cu biopsie medulară evaluabilă efectuată pe parcursul studiului, 5 din 27 subiecți (18,5%) (cohorta 1) au prezentat o creștere a cantității de reticulină din măduva osoasă în anul 1 după expunerea la romiplostim și 17 din 36 subiecți (47,2%) (cohorta 2) au prezentat o creștere a cantității de reticulină din măduva osoasă în anul 2 după expunerea la romiplostim. Cu toate acestea, niciun subiect nu a prezentat anomalii la nivelul măduvei osoase neconcordanțe cu un diagnostic preexistent de PTI la momentul inițial sau pe parcursul tratamentului.

Imunogenitate

Studiile clinice la pacienții adulți cu PTI au investigat anticorpii anti-romiplostim și TPO. În timp ce 5,7% (60/1046) și 3,2% (33/1046) dintre subiecți au fost pozitivi în ceea ce privește apariția anticorpilor legați de romiplostim, respectiv, TPO, doar 4 subiecți au fost pozitivi pentru anticorpi neutralizanți ai romiplostim, dar acești anticorpi nu au reacționat încrucișat cu TPO endogen. Dintre cei 4 subiecți, 2 au avut teste negative de anticorpi neutralizanți ai romiplostim la ultima evaluare a subiectului (pozitiv tranzitoriu) și 2 subiecți au rămas pozitivi la ultima evaluare a subiectului (anticorpi persistenți). Incidența anticorpilor preexistenți împotriva romiplostim și TPO a fost de 3,3% (35/1 046), respectiv, 3,0% (31/1 046).

În studiile efectuate la copii și adolescenți, incidența anticorpilor care se fixează pe romiplostim în orice moment a fost 9,6% (27/282). Dintre cei 27 subiecți, 2 subiecți au prezentat la momentul inițial anticorpi non-neutralizanți preexistenți, care se fixează pe romiplostim. În plus, 2,8% (8/282) au dezvoltat anticorpi neutralizanți anti-romiplostim. În total, 3,9% (11/282) dintre subiecți au prezentat anticorpi care se fixează pe TPO în orice moment pe parcursul tratamentului cu romiplostim. Dintre acești 11 subiecți, 2 subiecți au prezentat anticorpi non-neutralizanți preexistenți, care se fixează pe TPO. Un subiect (0,35%) a avut un rezultat slab pozitiv după momentul inițial în ceea ce privește anticorpii neutralizanți împotriva TPO pe durata participării la studiu (rezultat constant negativ pentru anticorpi anti-romiplostim) cu rezultat negativ la momentul inițial. Subiectul a prezentat un răspuns tranzitoriu pentru anticorpii neutralizanți împotriva TPO, cu rezultat negativ la ultima evaluare a subiectului testat pe perioada studiului.

În studiul de tip registru desfășurat după punerea pe piață, au fost incluse 19 cazuri confirmate la copii și adolescenți. Incidența anticorpilor care se fixează pe romiplostim, apăruiți după tratament, a fost de 16% (3/19), dintre care 5,3% (1/19) au prezentat rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți anti-romiplostim. Nu a fost evidențiată prezența anticorpilor anti-TPO. În acest studiu au fost incluse în total 184 cazuri confirmate la pacienți adulți; la acești pacienți, incidența după tratament a anticorpilor care se fixează pe romiplostim a fost de 3,8% (7/184), dintre care 0,5% (1/184) au prezentat rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți anti-romiplostim. În total, 2,2% (4/184) dintre pacienții adulți au dezvoltat anticorpi non-neutralizanți împotriva TPO.

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. Dacă se suspectează formarea anticorpilor neutralizanți, contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață (vezi pct. 6 din Prospect) pentru testare privind anticorpii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost observate reacții adverse la șobolanii care au primit o singură doză de 1 000 mcg/kg, sau la maimuțe după administrarea repetată de romiplostim în doze de 500 mcg/kg (respectiv, de 100 sau de 50 ori mai mare decât doza clinică maximă de 10 mcg/kg).

În caz de supradozaj, numărul de trombocite poate crește excesiv și ar putea rezulta complicații trombotice/tromboembolice. Dacă numărul de trombocite este crescut excesiv, întrerupeți administrarea de Nplate și monitorizați numărul de trombocite. Reinițiați tratamentul cu Nplate, în conformitate cu dozele și recomandările de administrare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice, alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX04

Mecanism de acțiune

Romiplostim este o proteină de fuziune Fc-peptidică (anticorp peptidic) care semnalizează și activează căile de transcripție intracelulară via receptorul TPO (cunoscut și ca cMpl) pentru a crește producerea de trombocite. Molecula peptidică cuprinde un domeniu Fc de imunoglobulină umană IgG1, în care

fiecare subunitate de tip lanț simplu este legată covalent la capătul C-terminal de un lanț peptidic care conține 2 domenii de legare la receptorul trombopoietinei.

Romiplostim nu are o secvență aminoacidică omoloagă cu cea a TPO endogene. În studiile pre-clinice și clinice anticorpii anti-romiplostim formați nu au prezentat o reacție încrucișată cu TPO endogenă.

Siguranța și eficacitatea clinică

Siguranța și eficacitatea romiplostim au fost evaluate pe o perioadă de peste 3 ani de tratament continuu. În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu romiplostim a determinat creșteri ale numărului de trombocite dependente de doză. Timpul scurs până la obținerea efectului maxim asupra numărului de trombocite este de aproximativ 10-14 zile și este independent de doză. În urma administrării unei singure doze subcutanate de 1 până la 10 mcg/kg de romiplostim la pacienții cu PTI, numărul maxim de trombocite a fost de 1,3 până la 14,9 ori mai mare comparativ cu numărul inițial al trombocitelor pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni, iar răspunsul a fost variabil în lotul de pacienți. Numărul de trombocite la pacienții cu PTI tratați timp de 6 săptămâni cu doze săptămânale de 1 până la 3 mcg/kg de romiplostim a fost în intervalul 50 până la 450 x 10⁹/l pentru majoritatea pacienților. Din cei 271 pacienți cu PTI tratați cu romiplostim în studiile clinice, 55 (20%) aveau vârste peste 65 ani și 27 (10%) aveau vârste peste 75 ani. Nu au fost observate diferențe globale în ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții mai tineri și cei mai vârstnici în cadrul studiilor placebo controlate.

Rezultatele studiilor placebo controlate pivotale

Siguranța și eficacitatea romiplostim au fost evaluate în două studii placebo controlate, dublu-orb, efectuate la adulți cu PTI care au încheiat cel puțin un tratament anterior intrării în studiu și sunt reprezentative pentru întregul spectru al pacienților de acest fel cu PTI.

Studiul S1 (20030212) a evaluat pacienții nonsplenectomizați și care aveau un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat terapiile anterioare. Pacienții au fost diagnosticați cu PTI în medie cu 2,1 ani (între 0,1 și 31,6) înainte de momentul intrării în studiu. Pacienții primiseră în medie 3 (între 1 și 7) tratamente pentru PTI anterior intrării în studiu. Tratamentele anterioare includeau corticosteroizi (90% din toți pacienții), imunoglobuline (76%), rituximab (29%), terapii citotoxice (21%), danazol (11%) și azatioprină (5%). Pacienții prezentau în medie un număr de trombocite de 19 x 10⁹/l la intrarea în studiu.

Studiul S2 (20030105) a evaluat pacienți splenectomizați și care continuau să prezinte trombocitopenie. Pacienții au fost diagnosticați cu PTI în medie cu 8 ani (între 0,6 și 44,8) înainte de momentul intrării în studiu. În plus față de splenectomie, pacienții primiseră în medie 6 (între 3 și 10) tratamente pentru PTI anterior intrării în studiu. Tratamentele anterioare includeau corticosteroizi (98% din toți pacienții), imunoglobuline (97%), rituximab (71%), terapii citotoxice (68%), danazol (37%) și azatioprină (24%). Pacienții prezentau în medie un număr de trombocite de 14 x 10⁹/l la intrarea în studiu.

Ambele studii au fost proiectate în mod similar. Pacienții (≥ 18 ani) au fost randomizați într-un raport 2:1 să primească o doză de inițiere de romiplostim de 1 mcg/kg sau placebo. Pacienții au primit o injecție subcutanată pe săptămână timp de 24 săptămâni. Dozele au fost ajustate pentru a menține numărul de trombocite (între 50 și 200 x 10⁹/l). În ambele studii, eficacitatea a fost determinată prin creșterea proporției pacienților care au atins un răspuns plachetar durabil. Doza săptămânală pentru pacienții splenectomizați a fost în medie de 3 mcg/kg și pentru pacienții nonsplenectomizați de 2 mcg/kg.

În ambele studii, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu romiplostim au atins un răspuns plachetar durabil, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. După primele 4 săptămâni ale studiului, romiplostim a menținut numărul trombocitelor ≥ 50 x 10⁹/l la 50% până la 70% dintre pacienți, pe parcursul perioadei de tratament de 6 luni, în cadrul studiilor placebo controlate. În cadrul grupului placebo, 0% până la 7% dintre pacienți au putut să atingă un răspuns

plachetar pe durata celor 6 luni de tratament. Mai jos este prezentat un rezumat al principalelor criterii de eficacitate.

Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea din studiile placebo controlate

	Studiul 1 pacienți nonsplenectomizați		Studiul 2 pacienți splenectomizați		Studiile 1 & 2 combinate	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Nr. (%) pacienți cu răspuns plachetar durabil^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(Î 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valoarea P	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Nr. (%) pacienți cu răspuns plachetar global^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(Î 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nr. săptămâ ni în medie cu răspuns plachetar^c	15	1	12	0	14	1
(DS)	3.5	7.5	7.9	0.5	7.8	2.5
valoarea P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nr. (%) pacienți care necesită terapie de urgență^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(Î 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valoarea P	0,001		0,0175		< 0,0001	
Nr. (%) pacienți cu răspuns plachetar durabil cu doză stabilă^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(Î 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valoarea P	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Răspunsul plachetar durabil a fost definit ca numărul de trombocite evaluat săptămânal $\geq 50 \times 10^9/l$ de 6 sau mai multe ori, în săptămânile de studiu 18–25 în absența terapiei de urgență, în orice moment pe durata tratamentului.

^b Răspunsul plachetar global se definește ca atingerea unui răspuns plachetar durabil sau tranzitoriu. Răspunsul plachetar tranzitoriu a fost definit ca numărul de trombocite evaluat săptămânal $\geq 50 \times 10^9/l$ de 4 sau mai multe ori, în săptămânile de studiu 2–25, dar fără un răspuns plachetar durabil. Pacientul poate să nu atingă un răspuns săptămânal într-un interval de 8 săptămâni după administrarea unui medicament de urgență.

^c Numărul de săptămâni cu răspuns plachetar se definește ca numărul de săptămâni cu valori trombocitare $\geq 50 \times 10^9/l$, în săptămânile de studiu 2–25. Pacientul poate să nu atingă un răspuns săptămânal într-un interval de 8 săptămâni după administrarea unui medicament de urgență.

^d Terapiile de urgență sunt definite ca orice terapie administrată pentru a crește numărul de trombocite. Pacienții care necesită produse medicamentoase de urgență nu sunt considerați ca având un răspuns plachetar durabil.

Terapiile de urgență admise în studiu au fost IgIV, transfuziile cu masă trombocitară, imunoglobuline anti-D și corticosteroizi.

^e Doza stabilă este definită ca doza menținută în intervalul ± 1 mcg/kg pe parcursul ultimelor 8 săptămâni de tratament.

Rezultatele studiilor la pacienți adulți cu PTI nou diagnosticată și persistentă

Studiul S3 (20080435) a fost un studiu cu un singur braț, deschis, la pacienți adulți care au avut un răspuns insuficient (număr de trombocite $\leq 30 \times 10^9/l$) la terapia de primă linie. În studiu au fost înscrși 75 de pacienți cu vârsta medie de 39 de ani (între 19 și 85) și 59% au fost femei.

Timpul mediu de la diagnosticarea PTI până la înscrierea în studiu a fost de 2,2 luni (între 0,1 și 6,6). Șaizeci la sută dintre pacienți ($n = 45$) au avut PTI cu durată de evoluție < 3 luni și 40% ($n = 30$) au avut PTI cu durată de evoluție ≥ 3 luni. Numărul mediu de trombocite la screening a fost de $20 \times 10^9/l$. Tratamentele anterioare pentru PTI au inclus corticosteroizi, imunoglobuline și imunoglobuline anti-D. Pacienților care primeau deja tratament medicamentos pentru PTI în doze constante li s-a permis să primească în continuare aceste tratamente medicamentoase pe tot parcursul studiilor. Au fost admise terapiile de urgență (adică corticosteroizi, IgIV, transfuzii cu masă trombocitară, imunoglobuline anti-D, dapsonă, danazol și azatioprină).

Pacienții au primit tratamentul sub formă de injecții subcutanate de romiplostim administrate săptămânal pe parcursul unei perioade de tratament de 12 luni, cu ajustări individuale ale dozei pentru a menține numărul de trombocite ($50 \times 10^9/l$ până la $200 \times 10^9/l$). În timpul studiului, doza mediană de romiplostim săptămânală a fost de 3 mcg/kg (percentila 25 și, respectiv 75: 2-4 mcg/kg).

Dintre cei 75 de pacienți înscrși în studiul 20080435, 70 (93%) au avut un răspuns plachetar $\geq 50 \times 10^9/l$ în perioada de tratament de 12 luni. Numărul mediu de luni cu răspuns plachetar în timpul perioadei de tratament de 12 luni a fost de 9,2 (ÎI 95%: 8,3, 10,1) luni; valoarea mediană a fost de 11 (ÎI 95%: 10, 11) luni. Estimarea Kaplan Meier a timpului mediu până la primul răspuns plachetar a fost de 2,1 săptămâni (ÎI 95%: 1,1, 3,0). Douăzeci și patru (32%) de pacienți au avut remisie prelungită fără tratament, definită ca menținerea numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 6 luni în absența romiplostim și a oricărui alt medicament pentru PTI (concomitent sau de salvare); timpul mediu până la debutul menținerii numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 6 luni a fost de 27 de săptămâni (între 6 și 57).

Într-o analiza integrată a eficacității, au fost incluși 277 de pacienți adulți cu PTI cu durată de evoluție ≤ 12 luni și care au primit cel puțin o doză de romiplostim dintre pacienții din 9 studii privind PTI (inclusiv din studiul S3). Dintre cei 277 de pacienți tratați cu romiplostim, 140 de pacienți au fost nou diagnosticați cu PTI (PTI cu durată de evoluție < 3 luni) și 137 pacienți au avut PTI persistentă (PTI cu durată de evoluție ≥ 3 până la ≤ 12 luni). Procentul pacienților care au obținut un răspuns plachetar durabil, definit ca obținerea a minimum 6 rezultate săptămânale cu valori ale trombocitelor $\geq 50 \times 10^9/l$ pe parcursul săptămânilor de tratament 18 până la 25, a fost de 50% (ÎI 95%: 41,4% până la 58,6%) pentru cei 140 de pacienți cu PTI nou diagnosticată și de 55% (ÎI 95%: 46,7% până la 64,0%) pentru cei 137 de pacienți cu PTI persistentă. Timpul procentual (Q1, Q3) mediu cu un răspuns plachetar $\geq 50 \times 10^9/l$ a fost de 100,0% (70,3%, 100,0%) pentru pacienții cu PTI nou diagnosticată și, respectiv, de 93,5% (72,2%, 100,0%) pentru pacienții cu PTI persistentă. De asemenea, procentul pacienților care necesită medicamente de salvare a fost de 47,4% pentru pacienții cu PTI nou diagnosticată și de 44,9% pentru pacienții cu PTI persistentă.

Rezultatele studiilor comparativ cu tratamentul standard la pacienți nesplenectomiizați

Studiul S4 (20060131) a fost un studiu clinic deschis, randomizat, cu o durată de 52 săptămâni, la subiecți cărora li s-a administrat tratament cu romiplostim sau care au primit tratament medical standard. Pacienții au fost diagnosticați cu PTI în medie cu 2 ani (între 0,01 și 44,2) înainte de momentul intrării în studiu. Acest studiu a evaluat pacienți cu PTI nesplenectomiizați și cu un număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim a fost administrat la 157 subiecți prin injecție subcutanată (sc) o dată pe săptămână cu o doză inițială de 3 mcg/kg care a fost ajustată în cursul studiului într-un

interval de 1–10 mcg/kg pentru menținerea numărului de trombocite între 50 și 200 x 10⁹/l. 77 subiecți au primit tratament standard conform practicii standard a clinicii sau ghidurilor terapeutice.

Rata incidenței globale a subiecților cu splenectomie a fost de 8,9% (14 din 157 subiecți) în grupul tratat cu romiplostim comparativ cu 36,4% (28 din 77 subiecți) în grupul care a primit tratament standard, cu un raport al probabilităților (romiplostim comparativ cu tratamentul standard) de 0,17 (Î 95%: 0,08, 0,35).

Rata incidenței globale a subiecților cu eșec al tratamentului a fost de 11,5% (18 din 157 subiecți) în grupul tratat cu romiplostim comparativ cu 29,9% (23 din 77 subiecți) în grupul care a primit tratament standard, cu un raport al probabilităților (romiplostim comparativ cu tratamentul standard) de 0,31 (Î 95%: 0,15, 0,61).

Dintre cei 157 subiecți randomizați în grupul tratat cu romiplostim, la trei subiecți nu s-a administrat romiplostim. Dintre cei 154 subiecți cărora li s-a administrat romiplostim expunerea mediană totală la romiplostim a fost de 52,0 săptămâni și a variat de la 2 la 53 săptămâni. Doza săptămânală utilizată cel mai frecvent a fost cuprinsă între 3-5 mcg/kg (percentila 25 și, respectiv 75; mediana 3 mcg/kg).

Dintre cei 77 subiecți randomizați în grupul care a primit tratament standard, 2 subiecți nu au primit tratament standard. Dintre cei 75 subiecți care au primit cel puțin o doză din tratamentul standard, expunerea mediană totală la tratamentul standard a fost de 51 săptămâni și a variat de la 0,4 la 52 săptămâni.

Reducerea tratamentelor medicamentoase permise concomitente pentru PTI

În ambele studii placebo controlate, dublu-orb, la adulți, pacienților care primeau deja tratament medicamentos pentru PTI în doze constante, li s-a permis să primească în continuare aceste tratamente medicamentoase pe parcursul studiului (corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină). De la începutul studiului, la 21 pacienți nonsplenectomizați și 18 pacienți splenectomizați s-au administrat tratamente medicamentoase pentru PTI pe durata studiului (în principal corticosteroizi). Toți (100%) pacienții splenectomizați care au primit tratament cu romiplostim au putut să reducă doza cu mai mult de 25% sau să întrerupă tratamentele medicamentoase concomitente pentru PTI până la sfârșitul perioadei de tratament, comparativ cu 17% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. 73% din pacienții nonsplenectomizați tratați cu romiplostim au putut să reducă doza cu mai mult de 25% sau să întrerupă tratamentele medicamentoase concomitente pentru PTI până la sfârșitul perioadei de tratament, comparativ cu 50% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.5).

Evenimente hemoragice

Pe durata întregului program clinic cu pacienți adulți cu PTI a fost observată o relație de inversă proporționalitate între evenimentele hemoragice și numărul de trombocite. Toate evenimentele hemoragice semnificative din punct de vedere clinic (grad ≥ 3) au apărut la concentrații plachetare $< 30 \times 10^9/l$. Toate evenimentele hemoragice grad ≥ 2 au apărut la concentrații plachetare $< 50 \times 10^9/l$. Nu au fost observate diferențe statistice semnificative asupra incidenței globale a evenimentelor hemoragice între pacienții tratați cu romiplostim și pacienții tratați cu placebo.

În cele două studii placebo controlate efectuate la adulți, 9 pacienți au raportat un eveniment hemoragic care a fost considerat ca fiind grav (5 [6,0%] pacienți care primeau tratament cu romiplostim, 4 [9,8%] pacienți care primeau tratament cu placebo); (Risc relativ [romiplostim/placebo] = 0,59; Î 95% = (0,15; 2,31)). Evenimentele hemoragice care au fost de grad 2 sau mai mare au fost raportate de către 15% dintre pacienții care primeau tratament cu romiplostim și de către 34% dintre pacienții care au primit tratament cu placebo; (Risc relativ [romiplostim/placebo] = 0,35; Î 95% = (0,14; 0,85)).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a datelor pentru copii cu vârsta < 1 an.

Siguranța și eficacitatea romiplostim au fost evaluate în două studii dublu-orb, controlate cu placebo. Studiul S5 (20080279) a fost un studiu de fază 3, în care tratamentul cu romiplostim a fost administrat timp de 24 săptămâni, iar studiul S6 (20060195) a fost un studiu de fază 1/2, în care tratamentul cu romiplostim a fost administrat timp de 12 săptămâni (până la 16 săptămâni în cazul pacienților eligibili care intră într-o perioadă de evaluare farmacocinetică, a cărei durată este de 4 săptămâni).

Ambele studii au înrolat copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 1 an și până la < 18 ani) cu trombocitopenie (definită în ambele studii ca o valoare medie a numărului de trombocite $\leq 30 \times 10^9/l$ și niciun rezultat $> 35 \times 10^9/l$) în cadrul PTI, indiferent de statusul splenectomiei.

În studiul S5, 62 subiecți au fost randomizați în raport 2:1 la tratament cu romiplostim ($n = 42$) sau placebo ($n = 20$) și stratificați în 1 din 3 cohorte în funcție de vârstă. Doza de romiplostim utilizată la inițiere, de 1 mcg/kg și dozele administrate au fost ajustate în scopul de a menține numărul de trombocite (50 până la $200 \times 10^9/l$). Doza săptămânală cel mai frecvent utilizată a fost 3-10 mcg/kg, iar doza maximă permisă în cadrul studiului a fost 10 mcg/kg. Pacienții au primit tratamentul sub formă de injecții subcutanate administrate săptămânal, timp de 24 săptămâni. Dintre cei 62 subiecți, 48 subiecți au avut PTI cu o durată de evoluție > 12 luni (32 subiecți au fost tratați cu romiplostim, iar 16 subiecți au primit placebo).

Criteriul final primar de evaluare a fost incidența răspunsului durabil la tratament, definit ca obținerea a minimum 6 rezultate săptămânale cu valori $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocite pe parcursul săptămânilor 18 până la 25 de tratament. Per total, subiecții din brațul de tratament cu romiplostim au atins, în proporție semnificativ superioară, valoarea criteriului primar de evaluare comparativ cu subiecții din brațul de studiu cu placebo ($p = 0,0018$). În total, 22 subiecți (52%) din brațul de tratament cu romiplostim au prezentat un răspuns plachetar durabil comparativ cu 2 subiecți (10%) din brațul de studiu cu placebo: 38% versus 25% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 an și < 6 ani; 56% versus 11% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 ani și < 12 ani; 56% versus 0 la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 12 ani și < 18 ani.

De asemenea, la subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, incidența răspunsului durabil a fost semnificativ superioară în brațul de tratament cu romiplostim comparativ cu brațul de studiu în care s-a administrat placebo ($p = 0,0022$). În total, 17 subiecți (53,1%) din brațul de tratament cu romiplostim au prezentat un răspuns plachetar durabil comparativ cu 1 subiect (6,3%) din brațul de studiu cu placebo: 28,6% versus 25% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 an și < 6 ani; 63,6% versus 0% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 ani și < 12 ani; 57,1% versus 0% la subiecții cu vârsta cuprinsă între ≥ 12 ani și < 18 ani.

Episodul hemoragic compus a fost definit din perspectiva evenimentelor hemoragice semnificative din punct de vedere clinic sau a utilizării unei medicații de salvare administrate în scopul prevenirii unui eveniment hemoragic semnificativ din punct de vedere clinic, pe parcursul săptămânilor 2 până la 25 din perioada de tratament. Un eveniment hemoragic semnificativ din punct de vedere clinic a fost definit ca un eveniment hemoragic de grad ≥ 2 conform criteriilor de Terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 3.0. Numărul mediu (DS) al episoadelor hemoragice compuse a fost de 1,9 (4,2) pentru brațul de tratament cu romiplostim și de 4,0 (6,9) pentru brațul de studiu cu placebo, cu un număr median (Q1, Q3) al evenimentelor hemoragice de 0,0 (0, 2) în brațul de tratament cu romiplostim și de 0,5 (0, 4,5) pentru brațul de studiu cu placebo. În subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, numărul mediu (DS) al episoadelor hemoragice compuse a fost de 2,1 (4,7) pentru brațul de tratament cu romiplostim și de 4,2 (7,5) pentru brațul de studiu cu placebo, cu un număr median (Q1, Q3) al evenimentelor hemoragice de 0,0 (0, 2) în brațul de tratament cu romiplostim și de 0,0 (0, 4) în brațul de studiu cu placebo. Întrucât testarea statistică pentru incidența utilizării medicamentelor de salvare nu a generat valori semnificative, nu a fost

efectuat nici un test statistic pentru numărul de episoade hemoragice aferente criteriului de evaluare compus.

În studiul S6, 22 subiecți au fost randomizați în raport de 3:1 la tratamentul cu romiplostim ($n = 17$) sau la placebo ($n = 5$). Dozele au fost crescute în trepte de 2 mcg/kg la interval de 2 săptămâni, iar valoarea vizată a numărului de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/l$. Tratamentul cu romiplostim a determinat o incidență semnificativ statistic superioară a răspunsului plachetar comparativ cu placebo ($p = 0,0008$). Dintre cei 22 de subiecți, 17 subiecți au avut PTI cu durată de evoluție > 12 luni (14 subiecți au fost tratați cu romiplostim și 3 subiecți au primit placebo). Tratamentul cu romiplostim a determinat o incidență semnificativ statistic superioară a răspunsului plachetar comparativ cu placebo ($p = 0,0147$).

Subiecților copii și adolescenți care au încheiat un studiu anterior cu romiplostim (inclusiv studiul S5) li s-a permis înrolarea în studiul S7 (20090340), un studiu de extensie deschis, de evaluare a siguranței și eficacității romiplostim administrat pe termen lung la copii și adolescenți cu PTI și trombocitopenie.

În acest studiu au fost înrolați în total 66 subiecți, inclusiv 54 subiecți (82%) care au încheiat studiul S5. Dintre aceștia, 65 subiecți (98,5%) au primit minimum 1 doză de romiplostim. Valoarea mediană (Q1, Q3) a duratei tratamentului a fost 135,0 săptămâni (95,0 săptămâni, 184,0 săptămâni). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei săptămânale medii a fost 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei cel mai frecvent administrate la subiecți pe parcursul perioadei de tratament a fost 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Dintre cei 66 subiecți înrolați în studiu, 63 subiecți au avut PTI cu durată de evoluție > 12 luni. Toți cei 63 subiecți au primit minimum 1 doză de romiplostim. Valoarea mediană (Q1, Q3) a duratei tratamentului a fost 138,0 săptămâni (91,1 săptămâni, 186,0 săptămâni). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei săptămânale medii a fost 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). Valoarea mediană (Q1, Q3) a dozei cel mai frecvent administrate la subiecți pe parcursul perioadei de tratament a fost 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

În cadrul studiului, incidența individuală generală a răspunsului plachetar (1 sau mai multe valori ale numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ în absența medicației de salvare) a fost de 93,8% ($n = 61$) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă. La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar, a fost de 30,0 luni (13,0 luni, 43,0 luni), iar valoarea mediană (Q1, Q3) a duratei participării la studiu a fost de 34,0 luni (24,0 luni, 46,0 luni). La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) exprimată procentual a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar a fost de 93,33% (67,57%, 100,00%) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă.

La subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, incidența individuală globală a răspunsului plachetar a fost de 93,7% ($n = 59$) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă. La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar a fost de 30,0 luni (13,0 luni, 43,0 luni), iar valoarea mediană (Q1, Q3) a participării la studiu a fost de 35,0 luni (23,0 luni, 47,0 luni). La toți subiecții, valoarea mediană (Q1, Q3) exprimată procentual a perioadei (luni) în care s-a obținut răspuns plachetar a fost de 93,33% (67,57%, 100,00%) și a fost similară la nivelul grupelor de vârstă.

În total, 31 subiecți (47,7%) au utilizat tratament concomitent pentru PTI pe parcursul studiului, inclusiv 23 subiecți (35,4%) care au utilizat medicație de salvare și 5 subiecți (7,7%) care au utilizat tratament concomitent pentru PTI la momentul inițial. Prevalența utilizării concomitente a medicamentelor pentru PTI la nivel individual a arătat o tendință de reducere pe parcursul studiului: de la 30,8% (săptămânile 1 până la 12) până la $< 20,0\%$ (săptămânile 13 până la 240) și ulterior 0%, de la săptămâna 240 până la încheierea studiului.

La subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni, 29 subiecți (46,0%) au utilizat tratament concomitent pentru PTI pe parcursul studiului, inclusiv 21 subiecți (33,3%) care au utilizat medicație de salvare și 5 subiecți (7,9%) care au utilizat tratament concomitent pentru PTI la momentul inițial. Prevalența utilizării concomitente a medicamentelor pentru PTI la nivel individual a arătat o tendință de reducere pe parcursul studiului: de la 31,7% (săptămânile 1 până la 12) până

la < 20,0% (săptămânile 13 până la 240) și ulterior 0%, de la săptămâna 240 până la încheierea studiului.

Prevalența la nivel individual a utilizării medicamentelor de salvare a arătat o tendință spre reducere pe parcursul studiului: de la 24,6% (săptămânile 1 până la 12) până la < 13,0% (săptămânile 13 până la 216) și ulterior 0% după săptămâna 216 până la încheierea studiului. Reducerea similară a prevalenței individuale a utilizării medicamentelor de salvare pe parcursul studiului a fost observată în subgrupul de subiecți cu PTI cu durată de evoluție > 12 luni: de la 25,4% (săptămânile 1 până la 12) până la valori ≤ 13,1% (săptămânile 13 până la 216) și ulterior 0% după săptămâna 216 până la încheierea studiului.

Studiul S8 (20101221) a fost un studiu de fază 3, pe termen lung, cu un singur braț, deschis, multicentric, efectuat la 203 de pacienți copii și adolescenți cu PTI diagnosticată de cel puțin 6 luni și care au primit cel puțin 1 tratament anterior pentru PTI (cu excepția romiplostim) sau nu erau eligibili pentru alte tratamente pentru PTI. Romiplostim a fost administrat săptămânal sub formă de injecții subcutanate începând cu o doză de 1 mcg/kg cu creșteri săptămânale până la o doză maximă de 10 mcg/kg pentru a atinge un număr de trombocite țintă cuprins între $50 \times 10^9/l$ și $200 \times 10^9/l$. Vârsta medie a pacienților a fost de 10 ani (între 1 și 17 ani), iar durata medie a tratamentului a fost de 155,9 (între 8,0 și 163,0) săptămâni.

Numărul mediu (DS) și procentul mediu de timp cu un răspuns plachetar (număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$) în primele 6 luni de la inițierea tratamentului cu romiplostim fără utilizarea medicamentelor de salvare în ultimele 4 săptămâni a fost de 50,57% (37,01) și, respectiv, de 50,0%. În total, șaiszeci (29,6%) de subiecți au primit medicamente de salvare. Au fost admise medicamentele de salvare (de exemplu, corticosteroizi, transfuzii cu masă trombocitară, IgIV, azatioprină, imunoglobulină anti-D și danazol).

Studiul S8 a evaluat, de asemenea, măduva osoasă în ceea ce privește formarea reticulinei și a colagenului, precum și în ceea ce privește anomaliile la copii și adolescenți cu PTI care primesc tratament cu romiplostim. Scala de clasificare Bauermeister modificată a fost utilizată pentru evaluarea reticulinei și a colagenului, în timp ce citogenetica și hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH) au fost utilizate pentru a evidenția anomaliile măduvei osoase. Pe baza distribuției în cadrul cohortelor la momentul înscrierii în studiu, pacienții au fost evaluați în ceea ce privește reticulina și colagenul din măduva osoasă în anul 1 (cohorta 1) sau anul 2 (cohorta 2) în comparație cu măduva osoasă inițială la începutul studiului. Din totalul de 79 de pacienți înscriși în cele 2 cohorte, 27 din 30 (90%) de pacienți din cohorta 1 și 36 din 49 (73,5%) de pacienți din cohorta 2 au avut biopsii evaluabile ale măduvei osoase în timpul studiului. S-a raportat creșterea formării de fibre de reticulină la 18,5% (5 din 27) dintre pacienții din cohorta 1 și la 47,2% (17 din 36) dintre pacienții din cohorta 2. Niciun pacient din cele două cohorte nu a dezvoltat fibroză de colagen sau o anomalie a măduvei osoase care a fost incompatibilă cu diagnosticul de bază de PTI.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica romiplostim implică o dispunere țintită, care este probabil mediată de către receptorii TPO de pe suprafața trombocitelor și a altor celule din linia trombopoietică, cum ar fi megacariocitele.

Absorbție

După administrarea subcutanată a 3 până la 15 mcg/kg de romiplostim, concentrațiile serice maxime ale romiplostim la pacienții cu PTI au fost obținute după 7–50 ore (în medie 14 ore). Concentrațiile serice au variat în rândul pacienților și nu au fost corelate cu doza administrată. Concentrațiile serice ale romiplostim par a fi în relație de inversă proporționalitate cu numărul de trombocite.

Distribuție

Volumul de distribuție al romiplostim în urma administrării intravenoase a 0,3, 1,0 respectiv 10 mcg/kg de romiplostim a scăzut non-liniar de la 122, la 78,8 și la 48,2 ml/kg la subiecții

sănătoși. Această scădere non-liniară a volumului de distribuție este corelată cu legarea mediată de țintă a romiplostim (megacariocite și trombocite), care poate fi saturată în cazul dozelor mai mari administrate.

Eliminare

Tempul de înjumătățire al romiplostim în cazul pacienților cu PTI variază între 1 și 34 zile (în medie 3,5 zile).

Eliminarea romiplostim seric este în parte dependentă de receptorul TPO de pe suprafața trombocitelor. Ca rezultat al unei anumite doze administrate, pacienții cu valori trombocitare crescute asociază o concentrație serică scăzută și *vice versa*. Într-un alt studiu clinic la pacienți cu PTI, nu s-a observat o acumulare în ce privește concentrațiile serice după 6 doze săptămânale de romiplostim (3 mcg/kg).

Grupe speciale de populație

Nu a fost investigată farmacocinetica romiplostim la pacienții cu insuficiență renală și hepatică. Parametrii farmacocinetici ai romiplostim nu par să fie modificați semnificativ clinic în funcție de vârstă, greutate și sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii toxicologice cu multiple doze de romiplostim la șobolani timp de 4 săptămâni și la maimuțe timp de până la 6 luni. În general, efectele observate pe parcursul acestor studii sunt în legătură cu activitatea trombopoietică a romiplostim și au fost similare indiferent de durata studiului. Reacțiile la nivelul locului de injectare au fost, de asemenea, legate de administrarea romiplostim. În măduva osoasă a șobolanilor a fost observată mielofibroză în cazul tuturor dozelor testate. În aceste studii, mielofibroza nu a fost observată la animale după o perioadă de recuperare post-tratament de 4 săptămâni, ceea ce indică reversibilitate.

În studii toxicologice de 1 lună efectuate la șobolani și maimuțe a fost observată o scădere ușoară a numărului de celule roșii, a hematocritului și a hemoglobinei. De asemenea, a existat un efect stimulator asupra producției de leucocite, deoarece numărul elementelor sanguine periferice neutrofile, limfocite, monocite și eozinofile a fost ușor crescut. Într-un studiu de lungă durată efectuat la maimuțe, nu s-a observat un efect asupra liniei eritrocitare și a liniei leucocitare când a fost administrat timp de 6 luni romiplostim, iar administrarea a fost redusă de la trei la o singură administrare săptămânală. În plus, în studiile pivotale de fază 3, romiplostim nu a afectat linia roșie și cea albă comparativ cu subiecții tratați cu placebo.

Datorită formării anticorpilor neutralizanți, efectele farmacodinamice ale romiplostim la șobolani au fost de cele mai multe ori reduse după o perioadă de administrare prelungită. Studiile toxicocinetice au arătat că nu există interacțiuni între anticorpi și concentrațiile măsurate. Deși aceste doze mari au fost testate în cadrul studiilor efectuate la animale, datorită diferențelor dintre speciile de laborator și oameni în ce privește sensibilitatea pentru efectul farmacodinamic al romiplostim și efectul anticorpilor neutralizanți, marginile de siguranță nu pot fi estimate cu acuratețe.

Carcinogeneza

Potențialul carcinogen al romiplostim nu a fost evaluat. Prin urmare, riscul carcinogenității potențiale a romiplostim la om rămâne necunoscut.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În toate studiile de dezvoltare s-au format anticorpi neutralizanți, care este posibil să fi inhibat efectele romiplostim. În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șoareci și șobolani, reducerea greutății corporale a mamei a fost observată numai la șoareci. La șoareci au existat dovezi privind creșterea numărului de pierderi ale sarcinii post-implantare. Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală

efectuat la șobolani a fost descoperită o creștere a duratei gestației și o ușoară creștere a incidenței mortalității puilor în perioada perinatală. Se știe că romiplostim traversează bariera placentară la șobolani și poate fi transmis de la mamă la fătul care se dezvoltă, stimulând astfel producția plachetară a fătului. Romiplostim nu a avut vreun efect observabil asupra fertilității la șobolani.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Zahăr

L-histidină

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Polisorbat 20

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire: Stabilitatea chimică și fizică pentru folosire a fost demonstrată pe o durată de 24 ore la 25°C și pe o durată de 24 ore la temperaturi între 2°C – 8°C, protejat de lumină și păstrat în ambalajul original.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpii și condițiile de păstrare în formă reconstituită anterior folosirii sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie, în mod normal, mai mult de 24 ore la 25°C sau 24 ore la frigider (2°C – 8°C), protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi scos de la frigider pentru o perioadă de 30 zile la temperatura camerei (până la 25°C) atunci când este păstrat în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere:

Flacon de 5 ml unidoză (de tip I din sticlă incoloră) cu dop din cauciuc (clorobutil), sigiliu (din aluminiu) și un capac detașabil (din polipropilenă).

Solvent:

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă: Seringă preumplută (de tip I din sticlă incoloră cu piston din cauciuc de bromobutil) care conține 0,72 ml de apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă: Seringă preumplută (de tip I din sticlă incoloră cu piston din cauciuc de bromobutil) care conține 1,2 ml de apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

Mărimea ambalajului:

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

Nplate este furnizat sub forma unui ambalaj care cuprinde 1 cutie sau ambalaj multiplu care conține 4 cutii. Fiecare cutie conține:

1 flacon cu romiplostim 250 micrograme.

1 seringă preumplută care conține 0,72 ml apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

1 tijă piston pentru seringă preumplută.

1 adaptor steril al flaconului.

1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.

1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.

4 tamponi cu alcool.

Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

Nplate este furnizat sub forma unui ambalaj care cuprinde 1 cutie sau ambalaj multiplu care conține 4 cutii. Fiecare cutie conține:

1 flacon cu romiplostim 500 micrograme.

1 seringă preumplută care conține 1,2 ml apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

1 tijă piston pentru seringă preumplută.

1 adaptor steril al flaconului.

1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.

1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.

4 tamponi cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nplate este un medicament steril, dar care nu conține conservanți și care este destinat pentru o singură utilizare. Nplate trebuie reconstituit conform regulilor de bună practică de aseptie.

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu 0,72 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum reconstituit de 0,5 ml. În plus o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 250 µg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

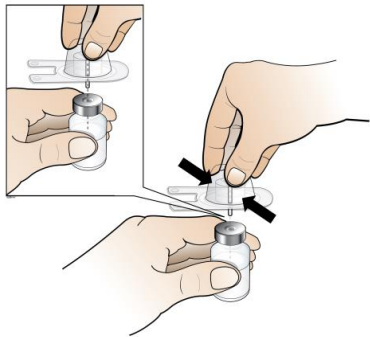
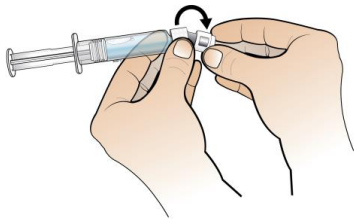
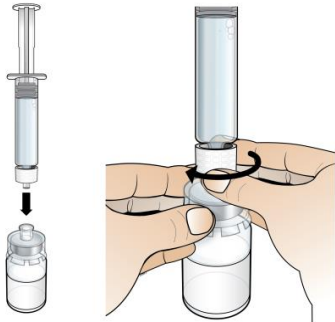
Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

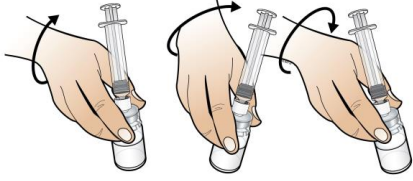
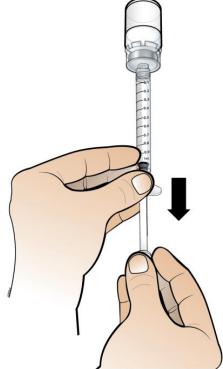
Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum reconstituit de 1 ml. În plus o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 500 µg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

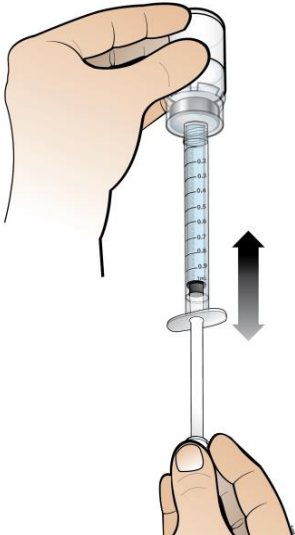
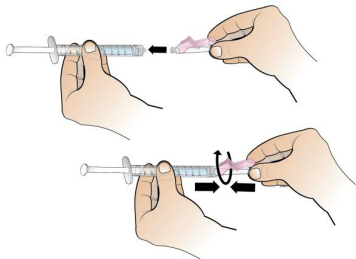
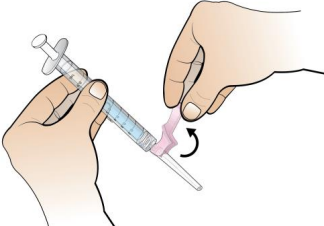
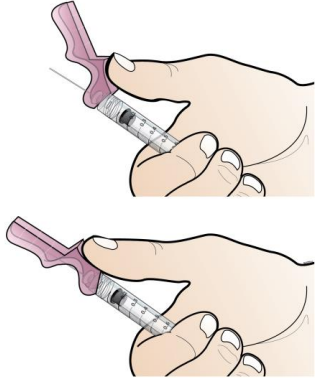
Conținutul flaconului:

Flacon de Nplate pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg în 0,5 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,2 ml	=	500 mcg în 1 ml	500 mcg/ml

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperatura de 25°C sau 24 ore la frigider (2°C – 8°C) protejat de lumină.

1.	Îndepărtați capacul din plastic al flaconului de Nplate pulbere și ștergeți dopul din cauciuc utilizând tamponul cu alcool furnizat.	
2.	Atașați adaptorul la flaconul de Nplate prin îndepărtarea foliei protectoare din hârtie de la adaptor, păstrând adaptorul în ambalajul său. Păstrând flaconul pe masă , împingeți adaptorul în jos spre centrul flaconului până ce este fix în locul său. Rețineți: Pentru a preveni contaminarea medicamentului, nu atingeți adaptorul ascuțit al flaconului sau dispozitivul Luer.	
3.	Scoateți și aruncați ambalajul adaptorului.	
4.	Atașați tija pistonului la seringă preumplută care conține apă pentru preparate injectabile prin rotirea tijei pistonului în sensul acelor de ceasornic pe pistonul seringii, până când simțiți o ușoară rezistență.	
5.	Țineți cu o mână seringă preumplută care conține apă pentru preparate injectabile și cu cealaltă mână îndoiți în jos vârful capacului alb din plastic. Acest lucru va rupe sigiliul capacului alb din plastic. Odată ce sigiliul este rupt, trageți capacul pentru a separa dopul gri din cauciuc de vârful din plastic al seringii.	
6.	Păstrând flaconul pe masă, atașați seringă preumplută care conține apă pentru preparate injectabile la adaptorul flaconului: țineți cu o mână marginea exterioară a adaptorului pentru flacon și cu cealaltă mână răsuciți vârful seringii pe adaptor în sensul acelor de ceasornic până când simțiți o ușoară rezistență.	

7. <u>Foarte încet și ușor introduceți toată apa</u> în flaconul cu pulbere. Apa trebuie să curgă ușor spre pulbere. Învârtiți UȘOR flaconul până când toată pulberea s-a dizolvat și soluția din flacon este clară și incoloră. <u>Nu scuturați flaconul</u> Rețineți: Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă medicamentul reconstituit nu este utilizat imediat, seringă nu trebuie îndepărtată de la adaptorul flaconului pentru a menține integritatea microbiologică.	 Retineti: Poate dura până la 2 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet.
Înainte de a continua: Inspectați vizual soluția reconstituită pentru a observa particule de substanță și/sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție clară și incoloră și nu trebuie administrată dacă se observă particule de materie și/sau modificări de culoare. Asigurați-vă că soluția este complet dizolvată înainte de a scoate seringă.	
8. Îndepărtați seringă preumplută goală de la adaptorul flaconului.	
9. Luați din ambalaj seringă de 1 ml pentru administrare. Atașați seringă de 1 ml la adaptorul flaconului de <u>soluție reconstituită</u>, prin răsucirea seringii pe adaptorul flaconului până când simțiți o ușoară rezistență.	
10. Răsturnați ansamblul seringă-flacon, astfel încât flaconul de medicament reconstituit să fie deasupra seringii. Scoateți întregul volum de soluție de medicament în seringă pentru administrare. Asigurați-vă că pistonul rămâne în seringă.	

11. Asigurați-vă că volumul corect de soluție pentru doza pacientului este în seringă pentru administrare, prin introducerea oricărui exces de soluție înapoi în flacon. Rețineți: Scoateți toate bulele de aer din seringă pentru a vă asigura că în seringă este volumul exact de soluție.	
12. Scoateți prin răsucire seringă pentru administrare de la adaptorul flaconului. Atașați acul prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac la seringă pentru administrare, umplută, prin răsucirea acului în vârful seringii prevăzută cu dispozitiv Luer în sensul acelor de ceasornic.	
13. Pregătiți locul injectării utilizând un tampon nou cu alcool. Trageți de capacul roz de siguranță spre seringă și îndepărtați-l de ac. Scoateți protecția transparentă de la acul pregătit ținând seringă într-o mână și cu cealaltă mână trăgând drept, cu atenție, de protecția acului.	
14. Administrați injectia subcutanat conform protocoalelor locale și regulilor de bună practică de asepsie.	
15. După injectare, activați capacul roz prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac prin apăsarea capacului utilizând aceeași mână, până când auziți și/sau simțiți un click/blocarea.	
16. Aruncați imediat seringă și acul într-un container special pentru obiecte ascuțite.	

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului vezi pct. 6.3.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 februarie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
Statele Unite ale Americii

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) depune pentru acest medicament RPAS, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP va agreea cu Autoritățile Naționale Competente asupra detaliilor următoarelor instrumente educaționale și trebuie să implementeze acest program național.

Calculator de doze

- Medicilor implicați în prescrierea romiplostimului li se furnizează un calculator de doze pentru simplificarea calculării dozei corecte și ca ghid pentru procedurile de reconstituire, diluare (dacă este necesar) și administrare corecte.

Pachet de instruire pentru administrarea la domiciliu (IAD)

- Medicilor care își exprimă interesul pentru inițierea autoadministrării la anumiți pacienți li se furnizează un pachet IAD pentru acei pacienți. Pachetul IAD include materiale pentru profesioniștii din domeniul sănătății referitoare la cum se selectează și se instruiesc pacienții pentru autoadministrarea romiplostimului și materiale pentru pacienți cu scopul de a-i ajuta în cursul procesului de pregătire și autoadministrare a dozei corecte de romiplostim.
- Întrucât auto-administrarea Nplate nu este permisă în cazul copiilor și adolescenților, ambalajul HAT este destinat utilizării la pacienții adulți și nu la copii și adolescenți.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 125 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 0,25 ml de soluție conține romiplostim 125 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbat 20.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon.

4 flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 125 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nplate 125 µg pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

125 mcg

6. ALTE INFORMAȚII

Amgen Europe B.V.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 250 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 0,5 ml de soluție conține romiplostim 250 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbat 20.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon.

4 flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 250 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nplate 250 mcg pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mcg

6. ALTE INFORMAȚII

Amgen Europe B.V.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 500 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 1 ml de soluție conține romiplostim 500 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbit 20.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.

1 flacon.

4 flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 500 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nplate 500 µg pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 µg

6. ALTE INFORMAȚII

Amgen Europe B.V.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ PENTRU RECONSTITUIRE CUTIE INTERIOARĂ FĂRĂ CHENAR
ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 250 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 0,5 ml de soluție conține romiplostim 250 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbit 20.
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Componentă a unui ambalaj multiplu care nu se vinde separat.

1 ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 seringă preumplută care conține 0,72 ml solvent.

1 tijă piston pentru seringă preumplută.

1 adaptor steril al flaconului.

1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.

1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.

4 tampoane cu alcool.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/006 – 1 cutie

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 250 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ PENTRU RECONSTITUIRE: CUTIE CU CHENAR ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 250 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 0,5 ml de soluție conține romiplostim 250 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbat 20.
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 ambalaj care conține:

Ambalaj multiplu: cuprinde 4 cutii.

Fiecare cutie conține:

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 seringă preumplută care conține 0,72 ml solvent.

1 tijă piston pentru seringă preumplută.

1 adaptor steril al flaconului.

1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.

1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.

4 tampoane cu alcool.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/005 – 1 cutie

EU/1/08/497/006 – 4 cutii

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 250 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE CARE CONȚINE APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Nplate
Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

0,72 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru 250 mcg kit

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ PENTRU RECONSTITUIRE CUTIE INTERIOARĂ FĂRĂ CHENAR
ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 500 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 1 ml de soluție conține romiplostim 500 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbit 20.
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Componentă a unui ambalaj multiplu care nu se vinde separat.

1 ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.

1 seringă preumplută care conține 1,2 ml solvent.

1 tijă piston pentru seringă preumplută.

1 adaptor steril al flaconului.

1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.

1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.

4 tampoane cu alcool.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/008 – 1 cutie

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 500 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ PENTRU RECONSTITUIRE: CUTIE CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
romiplostim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Flacon care conține romiplostim 500 micrograme. După reconstituire, un volum administrabil de 1 ml de soluție conține romiplostim 500 micrograme (500 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: Manitol (E 421), zahăr, l-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbat 20.
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 ambalaj care conține:

Ambalaj multiplu: cuprinde 4 cutii.

Fiecare cutie conține:

- 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.
- 1 seringă preumplută care conține 1,2 ml solvent.
- 1 tijă piston pentru seringă preumplută.
- 1 adaptor steril al flaconului.
- 1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.
- 1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.
- 4 tampoane cu alcool.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire: poate fi păstrat 24 ore la 25°C sau la frigider la (2°C – 8°C) dacă este ținut în flaconul original și protejat de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/497/007 – 1 cutie
EU/1/08/497/008 – 4 cutii

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nplate 500 micrograme

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE CARE CONȚINE APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Nplate
Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

1,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru 500 mcg kit

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
romiplostim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nplate și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nplate
3. Cum să utilizați Nplate
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nplate
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nplate și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Nplate este romiplostim, care este o proteină folosită pentru a trata numărul mic de trombocite la pacienții cu trombocitopenie primară imună numită PTI. PTI este o boală în care sistemul imunitar al corpului dumneavoastră își distruge propriile trombocite. Trombocitele sunt acele celule din corpul dumneavoastră care ajută la închiderea rănilor și la formarea cheagurilor de sânge. Un număr foarte mic de trombocite poate determina vânătăi sau sângerări grave.

Nplate este utilizat la pacienții adulți cu PTI care au sau nu au splina scoasă și care au fost tratați anterior cu corticosteroizi sau imunoglobuline, pacienți la care aceste tratamente nu au efect. Nplate este utilizat, de asemenea, la pacienții copii cu vârsta de 1 an și peste, cu PTI cronică, care au sau nu au splina scoasă și care au fost tratați anterior cu corticosteroizi sau imunoglobuline, pacienți la care aceste tratamente nu au efect.

Nplate acționează prin stimularea măduvei osoase (acea parte din os care produce celulele sângelui) pentru a produce mai multe trombocite. Această acțiune ar trebui să ajute la prevenirea vânătăilor sau a sângerărilor asociate cu PTI.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nplate

Nu utilizați Nplate:

- dacă sunteți alergic la romiplostim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la alte medicamente care sunt produse prin tehnologie ADN folosind microorganismul *Escherichia coli* (*E.coli*).

Atenționări și precauții

- Dacă încetați să mai luați Nplate un număr mic de trombocite (trombocitopenie) este probabil să reapară. Dacă încetați să mai luați Nplate numărul dumneavoastră de trombocite trebuie urmărit, iar medicul trebuie să discute împreună cu dumneavoastră măsurile de precauție adecvate.
- Dacă aveți risc de a face cheaguri sanguine sau dacă cheagurile de sânge apar frecvent în familia dumneavoastră. De asemenea riscul de apariție a cheagurilor de sânge poate crește dacă:
 - aveți probleme la nivelul ficatului;
 - sunteți vârstnic (≥ 65 de ani);
 - sunteți imobilizat la pat;
 - aveți cancer;
 - luați contraceptive orale sau terapie de substituție hormonală;
 - ați suferit recent o intervenție chirurgicală sau dacă ați suferit vreo leziune;
 - sunteți obez (supraponderal);
 - sunteți fumător.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Nplate.

Dacă aveți un număr foarte mare de trombocite, aceasta poate crește riscul formării cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza de Nplate pentru a se asigura că numărul de trombocite nu devine prea mare.

Modificări la nivelul măduvei osoase (creșterea cantității de reticulină și posibil, fibroza măduvei osoase)

Utilizarea de lungă durată a Nplate poate determina modificări la nivelul măduvei dumneavoastră osoase. Aceste modificări pot conduce la anomalii la nivelul celulelor din sânge sau corpul dumneavoastră să producă mai puține celule din sânge. O formă ușoară a acestor modificări ale măduvei osoase este numită "creșterea cantității de reticulină" și a fost observată în studiile clinice cu Nplate. Nu se cunoaște dacă acest lucru poate evolua spre o formă mai severă, numită "fibroză." Semne ale modificărilor din măduva osoasă pot să se prezinte sub forma unor rezultate anormale în testele de sânge. Medicul dumneavoastră va decide dacă valorile anormale ale testelor de sânge înseamnă că trebuie să faceți teste la nivelul măduvei osoase sau dacă trebuie să încetați să mai luați Nplate.

Agravarea cancerelor localizate la nivelul celulelor din sânge

Medicul dumneavoastră poate decide să se recolteze o biopsie de la nivelul măduvei osoase dacă consideră că este necesară pentru a confirma că aveți PTI și nu altă afecțiune cum este Sindromul Mielodisplazic (SMD). Dacă aveți SMD și primiți Nplate se poate să aveți o creștere a numărului de celule blastice în sânge și afecțiunea SMD de care suferiți să se agraveze și să devină leucemie acută mieloidă, care este un tip de cancer al sângelui.

Pierderea răspunsului la romiplostim

Dacă observați pierderea răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns plachetar în timpul tratamentului cu romiplostim, medicul va investiga care sunt motivele, care includ fie creșterea fibrelor din măduva osoasă (reticulină), fie formarea de anticorpi care neutralizează acțiunea romiplostimului.

Copii și adolescenți

Nplate nu este recomandat la copii cu vârsta sub 1 an.

Nplate împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă luați medicamente care împiedică formarea cheagurilor de sânge (terapie anticoagulantă sau antiplachetară) există un risc mai mare de sângerare. Medicul dumneavoastră va discuta acest aspect cu dumneavoastră.

Dacă luați corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, care vi se administrează pentru tratarea PTI, efectul acestora poate fi redus sau anulat când se administrează împreună cu Nplate.

Sarcina și alăptarea

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament, în cazul în care sunteți gravidă, alăptați, credeți că este posibil să fiți gravidă, sau planuiți să rămâneți gravidă. Nu se recomandă utilizarea Nplate dacă sunteți gravidă decât dacă vă recomandă medicul.

Nu se știe dacă romiplostim este prezent în laptele uman. Nu se recomandă folosirea Nplate dacă alăptați. O decizie de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu romiplostim trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu romiplostim pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să vă adresați medicului înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece unele reacții adverse (de exemplu, episoade temporare de amețeli) pot afecta capacitatea dumneavoastră de a face acest lucru în siguranță.

3. Cum să utilizați Nplate

Adulți și copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani):

Nplate va fi administrat numai sub directă supraveghere a medicului dumneavoastră, care vă va controla doza de Nplate administrată.

Nplate este administrat o dată pe săptămână sub forma unei injecții sub piele (administrare subcutanată).

Doza inițială este de 1 microgram de Nplate per kilogram din greutatea dumneavoastră corporală, o dată pe săptămână. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult trebuie să vă administrați. Nplate trebuie injectat o dată pe săptămână pentru a vă menține un număr normal de trombocite. Medicul vă va face în mod regulat analize de sânge pentru a măsura cum răspund trombocitele dumneavoastră și pentru a vă ajusta doza dacă este cazul.

Odată ce numărul trombocitelor va fi ținut sub control, medicul va continua să vă facă în mod regulat analize de sânge. Doza vă poate fi ajustată ulterior pentru a menține un control pe termen lung asupra numărului dumneavoastră de trombocite.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani): pe lângă ajustarea dozei în funcție de numărul de trombocite, medicul dumneavoastră va reevalua periodic și greutatea corporală, pentru a vă ajusta doza.

Dacă utilizați mai mult Nplate decât trebuie

Medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că vi se administrează doza necesară de Nplate. Dacă vi s-a administrat Nplate mai mult decât trebuie, se poate să nu aveți simptome fizice, dar numărul de trombocite din sânge poate să crească la valori foarte mari și acest lucru poate crește riscul de coagulare a sângelui. Prin urmare, dacă medicul dumneavoastră crede că vi s-a administrat Nplate mai

mult decât trebuie, atunci se recomandă să fiți urmărit pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse și să vi se administreze imediat un tratament adecvat.

Dacă utilizați mai puțin Nplate decât trebuie

Medicul dumneavoastră se va asigura ca dumneavoastră să primiți cantitatea corectă de Nplate. Dacă vi s-a dat o cantitate mai mică de Nplate decât trebuie, se poate să nu manifestați niciun simptom fizic dar numărul de plachete sanguine devine mai mic și aceasta poate determina creșterea riscului de sângerare. Dacă medicul dumneavoastră suspectează că ați primit o cantitate mai mică de Nplate decât ar trebui, este recomandat să vi se monitorizeze orice semn sau simptom al reacțiilor adverse și să primiți tratamentul adecvat imediat.

Dacă uitați să utilizați Nplate

Dacă nu v-ați administrat o doză de Nplate, medicul dumneavoastră va discuta împreună cu dumneavoastră când trebuie administrată următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați Nplate

Dacă încetați să luați Nplate este posibil să aveți din nou un număr mic de trombocite în sânge (trombocitopenie). Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți administrarea de Nplate.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse posibile la pacienții adulți cu PTI

Reacții adverse foarte frecvente: afectează mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap;
- reacții alergice;
- infecție a tractului respirator superior.

Reacții adverse frecvente: afectează până la 1 din 10 persoane:

- afectarea măduvei osoase, inclusiv creșterea cantității de fibre (reticulină) în măduva osoasă;
- probleme de somn (insomnie);
- amețeli;
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor (parestezii);
- migrenă;
- roșeață a pielii (înroșirea pielii);
- cheaguri de sânge în artera pulmonară (embolism pulmonar);
- greață;
- diaree;
- dureri abdominale;
- indigestie (dispepsie);
- constipație;
- mâncărime a pielii (prurit);
- sângerări sub piele (echimoze);
- vânătăi (contuzii);
- erupții cutanate tranzitorii;
- dureri ale articulațiilor (artralgie);
- dureri ale mușchilor sau slăbiciune musculară (mialgie);
- dureri ale mâinilor și picioarelor;
- spasme musculare;

- dureri de spate;
- dureri osoase;
- oboseală (fatigabilitate);
- reacție la locul de injectare;
- umflarea mâinilor și picioarelor (edeme periferice);
- simptome pseudogripale (asemănătoare cu cele gripale);
- durere;
- slăbiciune (astenie);
- febră (stare febrilă);
- frisoane;
- contuzii;
- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care poate determina dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem);
- gastroenterită;
- palpitații;
- inflamație la nivelul sinusurilor (sinuzită);
- inflamație a căilor care transportă aerul spre plămâni (bronșită);
- cheag de sânge în vene (tromboză venoasă profundă).

Reacții adverse frecvente: afectează până la 1 din 10 persoane (se pot evidenția în analizele de sânge sau urină)

- număr scăzut de trombocite (trombocitopenie) și număr scăzut de trombocite (trombocitopenie) după întreruperea tratamentului cu Nplate;
- număr crescut al trombocitelor față de cel normal (trombocitoză);
- anemie.

Reacții adverse mai puțin frecvente: afectează până la 1 din 100 de persoane

- insuficiență medulară; afecțiuni a măduvei osoase hematogene care provoacă cicatrici (mielofibroză); mărire a splinei (splenomegalie); sângerare de la nivelul vaginului (hemoragie vaginală), sângerare de la nivelul rectului (hemoragie rectală); sângerare de la nivelul gurii (hemoragie bucală); sângerare la locul injectării (hemoragie la locul injectării);
- atac de inimă (infarct miocardic); creștere a bătailor inimii;
- amețeli sau senzație de învârtire (vertij);
- probleme la nivelul ochilor incluzând: sângerare la nivelul ochiului (hemoragie conjunctivală); dificultate de focalizare sau vedere încețoșată (tulburare de acomodare; edem papilar sau tulburare oculară); orbire; mâncărime la nivelul ochiului (prurit ocular); lăcrimare crescută (hiperlacrimație); sau tulburări vizuale;
- probleme cu sistemul digestiv incluzând: vărsături; respirație urât mirositoare (halenă); dificultăți la înghițire (disfagie); indigestie sau senzație de arsură în capul pieptului (boală de reflux gastro-esofagian); sânge în scaun (hematochezie); disconfort stomacal; ulcere sau vezicule la nivelul gurii (stomatită), modificări de culoare ale dinților;
- scădere a greutateii corporale; creștere a greutateii corporale; intoleranță la alcool etilic; pierdere a poftei de mâncare (anorexie sau scădere a apetitului alimentar); deshidratare;
- senzație generală de rău (stare generală de rău); durere toracică; iritabilitate; umflare a feței (edem facial), senzație de căldură; creștere a temperaturii corpului; senzație de nervozitate
- gripă; infecție localizată; inflamație a căilor nazale și a gâtului (nazofaringită);
- probleme la nivelul nasului și gâtului incluzând: tuse; secreții nazale (rinoree); uscăciune a gâtului; scurtare a respirației sau dificultăți în respirație (dispnee); congestie nazală; respirație dureroasă;
- umflare dureroasă a articulațiilor provocată de acidul uric (produs metabolic) (gută);
- constricție musculară; slăbiciune musculară; durere la nivelul umărului; spasme musculare;
- probleme cu sistemul nervos incluzând contracții musculare involuntare (clonus); simț perturbat al gustului (disgeuzie); scădere a simțului gustului (hipogeuzie); senzație scăzută de sensibilitate, în special la nivelul pielii (hipoestezie); alterare a funcțiilor nervoase la nivelul

brațelor și picioarelor (neuropatie periferică); cheag de sânge în sinusul transvers (tromboză de sinus transvers);

- depresie; vise anormale;
- pierdere a părului (alopecie); sensibilitate la lumină (reacție de fotosensibilitate); acnee; reacție alergică la nivelul pielii în contact cu alergenul (dermatită de contact); manifestări cutanate cu erupții și vezicule (eczemă); uscăciune a pielii; înroșire a pielii (eritem); erupție cu descumare severă (erupție exfoliativă); creștere anormală a părului; îngroșare și mâncărime la nivelul pielii ca urmare a scărpării repetate (prurigo); sângerare sub suprafața pielii sau vânătăi sub piele (purpură); erupție în relief la nivelul pielii (erupție papulară); erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii (erupție pruriginoasă); erupție generalizată însoțită de mâncărime la nivelul pielii (urticarie); noduli la nivelul pielii (noduli cutanați); miros anormal al pielii (miros cutanat anormal);
- probleme cu circulația incluzând cheaguri de sânge la nivelul venei de la nivelul ficatului (tromboză de venă portă); tensiune arterială mică (hipotensiune arterială); creștere a tensiunii arteriale: blocare a unui vas de sânge (embolie periferică) sau scădere a fluxului de sânge la nivelul mâinilor, gleznelor sau picioarelor (ischemie periferică); umflare sau formare de cheaguri la nivelul unei vene, care poate fi extrem de sensibilă la atingere (flebită sau tromboflebită superficială); cheaguri de sânge (tromboză);
- o afecțiune rară caracterizată prin perioade de durere cu caracter de arsură, roșeață și căldură la nivelul picioarelor și mâinilor (eritromelalie).

Reacții adverse mai puțin frecvente: afectează până la 1 din 100 de persoane (se pot evidenția în analizele sanguine sau urinare)

- un tip rar de anemie în care este redus numărul de celule roșii, de celule albe și trombocite din sânge (anemie aplastică);
- creștere a numărului de celule albe sanguine (leucocitoză);
- producție de trombocite în exces (trombocitemie); creștere a numărului de trombocite; număr anormal de celule sanguine care previn sângerarea (număr anormal de trombocite);
- modificări ale anumitor analize sanguine (creștere a valorilor serice a transaminazelor; creștere a lactat dehidrogenazei sanguine);
- sau cancer al celulelor albe sanguine (mielom multiplu);
- proteine în urină.

Reacții adverse posibile la copii și adolescenți cu PTI

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- infecții de tract respirator superior;
- dureri la nivelul gurii și gâtului (durere orofaringiană);
- mâncărime, secreții sau înfundare la nivelul nasului (rinită);
- tuse;
- durere în partea superioară a abdomenului;
- diaree;
- erupție trecătoare pe piele;
- febră (pirexie);
- vânătăi (contuzii).

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- gastroenterită;
- durere în gât și disconfort la înghițire (faringită);
- inflamație la nivelul ochilor (conjunctivită);
- infecție la nivelul urechii;
- inflamație la nivelul sinusurilor (sinuzită);
- umflare (edeme) la nivelul membrelor/mâinilor/picioarelor;
- sângerări sub suprafața pielii sau vânătăi sub piele (purpură);
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime (urticarie).

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- număr de trombocite care depășește valorile normale (trombocitoză).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nplate

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament poate fi scos de la frigider pentru o perioadă de 30 zile la temperatura camerei (până la 25°C) atunci când este păstrat în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nplate

- Substanța activă este romiplostim.

Fiecare flacon de Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă conține un total de 230 micrograme de romiplostim. În fiecare flacon este inclusă o cantitate suplimentară pentru a se asigura administrarea dozei de 125 micrograme de romiplostim. După dizolvare, volumul administrabil de 0,25 ml de soluție conține 125 micrograme de romiplostim (500 micrograme/ml).

Fiecare flacon de Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă conține o cantitate totală de 375 micrograme de romiplostim. În fiecare flacon este inclusă o cantitate suplimentară pentru a se asigura administrarea dozei de 250 micrograme de romiplostim. După dizolvare, cantitatea administrabilă de 0,5 ml de soluție conține 250 micrograme de romiplostim (500 micrograme/ml).

Fiecare flacon de Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă conține o cantitate totală de 625 micrograme de romiplostim. În fiecare flacon este inclusă o cantitate suplimentară pentru a se asigura administrarea dozei de 500 micrograme de romiplostim. După dizolvare, cantitatea administrabilă de 1 ml de soluție conține 500 micrograme de romiplostim (500 micrograme/ml).

- Celelalte componente sunt manitol (E 421), zahăr, L-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbata 20.

Cum arată Nplate și conținutul ambalajului

Nplate este o pulbere de culoare albă pentru soluție injectabilă, furnizată în flacon unidoză din sticlă.

Cutie ce conține 1 sau 4 flacoane fie de 125 micrograme (capac bej), fie de 250 micrograme (capac roșu), fie de 500 micrograme de romiplostim (capac albastru).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

Fabricantul

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irlanda

Fabricantul

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Reconstituire

Nplate este un produs steril, dar care nu conține conservanți și care este destinat pentru o singură utilizare. Nplate trebuie reconstituit conform regulilor de bună practică de asepsie.

- **Nplate 125 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă** trebuie reconstituit cu 0,44 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum administrabil de 0,25 ml. În plus, o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 125 mcg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

sau

- **Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă** trebuie reconstituit cu 0,72 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum administrabil de 0,5 ml. În plus, o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 250 mcg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

sau

- **Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă** trebuie reconstituit cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile, până la un volum administrabil de 1 ml. În plus, o cantitate suplimentară este inclusă în fiecare flacon pentru a asigura ca 500 mcg de romiplostim să poată fi administrate (a se vedea conținutul flaconului în tabelul de mai jos).

Conținutul flaconului:

Flacon de Nplate pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
125 mcg	230 mcg	+	0,44 mL	=	125 mcg în 0,25 ml	500 mcg/ml
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg în 0,5 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,2 ml	=	500 mcg în 1 ml	500 mcg/ml

La reconstituirea medicamentului trebuie folosită numai apă sterilă pentru preparate injectabile. Nu folosiți soluții de clorură de sodiu sau apă bacteriostatică atunci când reconstituiți medicamentul.

Apa pentru preparate injectabile trebuie injectată în flaconul de Nplate. Conținutul flaconului poate fi amestecat și agitat încet până la dizolvare. **Nu scuturați și nu agitați puternic flaconul.** De obicei, Nplate se dizolvă în mai puțin de 2 minute. Inspectați vizual soluția pentru a observa particule de substanță și pentru modificări de culoare înainte de administrare. Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție clară și incoloră și nu trebuie administrată dacă se observă particule de materie și/sau modificări de culoare.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului devin responsabilitatea utilizatorului și în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperatura de 25°C sau 24 ore la frigider (2°C – 8°C) protejat de lumină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Diluarea (necesară în cazul unei doze individuale calculate mai mici de 23 mcg)

Reconstituirea inițială a romiplostimului cu volumele indicate de apă sterilă pentru preparate injectabile are ca rezultat o concentrație de 500 mcg/ml în toate flacoanele, indiferent de mărime. Dacă doza individuală calculată a pacientului este mai mică de 23 mcg, este necesară o diluare suplimentară la 125 mcg/ml cu **soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, fără conservanți**, pentru a asigura volumul exact (vezi tabelul de mai jos).

Ghid pentru diluare:

Nplate în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare
125 mcg	1,38 ml	125 mcg/ml
250 mcg	2,25 ml	125 mcg/ml
500 mcg	3,75 ml	125 mcg/ml

Pentru diluare trebuie să se utilizeze numai soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți, pentru preparate injectabile. Dextroza (5%) în apă sau apa sterilă pentru preparate injectabile nu trebuie utilizată pentru diluare. Nu au fost testați alți diluanți.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpii și condițiile de păstrare în formă reconstituită anterior folosirii sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie, în mod normal, să depășească 4 ore la 25 °C în seringi de unică utilizare sau de 4 ore la frigider (2 °C – 8 °C) în ambalajul original, protejat de lumină.

Prospect: Informații pentru utilizator

Nplate 250 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă Nplate 500 micrograme pulbere și solvent pentru soluție injectabilă romiplostim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Nplate și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nplate
3. Cum să utilizați Nplate
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nplate
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de preparare și de administrare a Nplate

1. Ce este Nplate și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Nplate este romiplostim, care este o proteină folosită pentru a trata numărul mic de trombocite la pacienții cu trombocitopenie primară imună numită PTI. PTI este o boală în care sistemul imunitar al corpului dumneavoastră își distruge propriile trombocite. Trombocitele sunt acele celule din corpul dumneavoastră care ajută la închiderea rănilor și la formarea cheagurilor de sânge. Un număr foarte mic de trombocite poate determina vânătăi sau sângerări grave.

Nplate este utilizat la pacienții adulți (cu vârsta de cel puțin 18 ani) cu PTI care au sau nu au splina scoasă și care au fost tratați anterior cu corticosteroizi sau imunoglobuline, pacienți la care aceste tratamente nu au efect.

Nplate acționează prin stimularea măduvei osoase (acea parte din os care produce celulele sângelui) pentru a produce mai multe trombocite. Această acțiune ar trebui să ajute la prevenirea vânătăilor sau a sângerărilor asociate cu PTI.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nplate

Nu utilizați Nplate

- dacă sunteți alergic la romiplostim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la alte medicamente care sunt produse prin tehnologie ADN folosind microorganismul *Escherichia coli* (*E.coli*).

Atenționări și precauții

- Dacă încetați să mai luați Nplate un număr mic de trombocite (trombocitopenie) este probabil să reapară. Dacă încetați să mai luați Nplate numărul dumneavoastră de trombocite trebuie urmărit, iar medicul trebuie să discute împreună cu dumneavoastră măsurile de precauție adecvate.
- Dacă aveți risc de a face cheaguri sanguine sau dacă cheagurile de sânge apar frecvent în familia dumneavoastră. De asemenea, riscul de apariție a cheagurilor de sânge poate crește dacă:
 - aveți probleme la nivelul ficatului
 - sunteți vârstnic (≥ 65 de ani);
 - sunteți imobilizat la pat;
 - aveți cancer;
 - luați contraceptive orale sau terapie de substituție hormonală ;
 - ați suferit recent o intervenție chirurgicală sau dacă ați suferit vreo leziune;
 - sunteți obez (supraponderal);
 - sunteți fumător.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Nplate.

Dacă aveți un număr foarte mare de trombocite, aceasta poate crește riscul formării cheagurilor de sânge. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza de Nplate pentru a se asigura că numărul de trombocite nu devine prea mare.

Modificări la nivelul măduvei osoase (creșterea cantității de reticulină și posibil, fibroza măduvei osoase)

Utilizarea de lungă durată a Nplate poate determina modificări la nivelul măduvei dumneavoastră osoase. Aceste modificări pot conduce la anomalii la nivelul celulelor din sânge sau corpul dumneavoastră să producă mai puține celule din sânge. O formă ușoară a acestor modificări ale măduvei osoase este numită "creșterea cantității de reticulină" și a fost observată în studii clinice cu Nplate. Nu se cunoaște dacă acest lucru poate evolua spre o formă mai severă, numită "fibroză.". Semne ale modificărilor din măduva osoasă pot să se prezinte sub forma rezultate anormale în testele de sânge. Medicul dumneavoastră va decide dacă valorile anormale ale testelor de sânge înseamnă că trebuie să faceți teste la nivelul măduvei osoase sau dacă trebuie să încetați să mai luați Nplate.

Agravarea cancerelor localizate la nivelul celulelor din sânge

Medicul dumneavoastră poate decide să se recolteze o biopsie de la nivelul măduvei osoase dacă consideră că este necesară pentru a confirma că aveți PTI și nu altă afecțiune cum este Sindromul Mielodisplazic (SMD). Dacă aveți SMD și primiți Nplate se poate să aveți o creștere a numărului de celule blastice în sânge și afecțiunea SMD de care suferiți să se agraveze și să devină leucemie acută mieloidă, care este un tip de cancer al sângelui.

Pierderea răspunsului la romiplostim

Dacă observați pierderea răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns plachetar în timpul tratamentului cu romiplostim, medicul va investiga care sunt motivele care includ fie creșterea fibrelor din măduva osoasă (reticulină), fie formarea de anticorpi care neutralizează acțiunea romiplostimului.

Copii și adolescenți

Nplate nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Nplate împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Dacă luați medicamente care împiedică formarea cheagurilor de sânge (terapie anticoagulantă sau antiplachetară) există un risc mai mare de sângerare. Medicul dumneavoastră va discuta acest aspect cu dumneavoastră.

Dacă luați corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, care vi se administrează pentru tratarea PTI, efectul acestora poate fi redus sau anulat când se administrează împreună cu Nplate.

Sarcina și alăptarea

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament, în cazul în care sunteți gravidă, alăptați, credeți că este posibil să fiți gravidă, sau planuiți să rămâneți gravidă. Nu se recomandă utilizarea Nplate dacă sunteți gravidă decât dacă vă recomandă medicul.

Nu se știe dacă romiplostim este prezent în laptele uman. Nu se recomandă folosirea Nplate dacă alăptați. O decizie de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu romiplostim trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu romiplostim pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să vă adresați medicului înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece unele reacțiile adverse (de exemplu, episoade temporare de amețeli) pot afecta capacitatea dumneavoastră de a face acest lucru în siguranță.

3. Cum să utilizați Nplate

Nplate va fi administrat numai sub directă supraveghere a medicului dumneavoastră, care vă va controla doza de Nplate administrată.

Nplate este administrat o dată pe săptămână sub forma unui injectii sub piele (administrare subcutanată).

Doza inițială este de 1 microgram de Nplate per kilogram din greutatea dumneavoastră corporală, o dată pe săptămână. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult trebuie să vă administrați. Nplate trebuie injectat o dată pe săptămână pentru a vă menține un număr normal de trombocite. Medicul vă va face în mod regulat analize de sânge pentru a măsura cum răspund trombocitele dumneavoastră și pentru a vă ajusta doza dacă este cazul.

Odată ce numărul trombocitelor va fi ținut sub control, medicul va continua să vă facă în mod regulat analize de sânge. Doza vă poate fi ajustată ulterior pentru a menține un control pe termen lung asupra numărului dumneavoastră de trombocite.

Utilizați Nplate exact cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți siguri cum să utilizați Nplate.

Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea în injecție a Nplate

După instruirea adecvată doctorul dumneavoastră vă poate permite să vă administrați singuri Nplate. Citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect despre modul de injectare a Nplate, așa cum ați discutat cu medicul dumneavoastră. Dacă medicul v-a permis autoadministrarea, trebuie să mergeți la control în fiecare lună, pentru ca medicul dumneavoastră să determine dacă Nplate își face efectul sau trebuie luat în considerare un alt tratament.

Dupa prima lună de autoadministrare a medicamentului Nplate, va trebuie sa arătați că știți să preparați și să vă injectați Nplate în mod corect.

Dacă utilizați mai mult Nplate decât trebuie

Medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că vi se administrează doza necesară de Nplate. Dacă vi s-a administrat Nplate mai mult decât trebuie, se poate să nu aveți simptome fizice, dar numărul de trombocite din sânge poate să crească la valori foarte mari și acest lucru poate crește riscul de coagulare a sângelui. Prin urmare, dacă medicul dumneavoastră crede că vi s-a administrat Nplate mai mult decât trebuie, atunci se recomandă să fiți urmărit pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse și să vi se administreze imediat un tratament adecvat.

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoadministrați Nplate și utilizați o cantitate mai mare decât cea indicată, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai puțin Nplate decât trebuie

Medicul dumneavoastră se va asigura ca dumneavoastră să primiți cantitatea corectă de Nplate. Dacă vi s-a dat o cantitate mai mică de Nplate decât trebuie, se poate să nu manifestați niciun simptom fizic dar numărul de plachete sanguine devine mai mic și aceasta poate determina creșterea riscului de sângerare. Dacă medicul dumneavoastră suspectează că ați primit o cantitate mai mică de Nplate decât ar trebui, este recomandat să vi se monitorizeze orice semn sau simptom al reacțiilor adverse și să primiți tratamentul adecvat imediat.

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoadministrați Nplate și utilizați o cantitate mai mică decât cea indicată, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Nplate

Dacă nu v-ați administrat o doză de Nplate, medicul dumneavoastră va discuta împreună cu dumneavoastră când trebuie administrată următoarea doză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a permis să vă autoadministrați Nplate și uitați să vă autoadministrați o doză, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Nplate

Dacă încetați să luați Nplate este posibil să aveți din nou un număr mic de trombocite în sânge (trombocitopenie). Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți administrarea de Nplate.

Dacă vă administrați singur Nplate

Medicul poate decide că este mai bine pentru dumneavoastră să vă administrați Nplate. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul vă vor arăta cum să vă administrați Nplate. Nu încercați să vă administrați singur Nplate dacă nu ați fost pregătit pentru asta. Este foarte important să pregătiți corespunzător doza de Nplate și să luați doza corectă (vezi punctul 7 Instrucțiuni de preparare și injectare a Nplate, de la finalul acestui prospect).

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente: afectează mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap;
- reacție alergică;
- Infecție a tractului respirator superior.

Reacții adverse frecvente: afectează până la 1 din 10 persoane

- afectarea măduvei osoase, inclusiv creșterea cantității de fibre (reticulină) în măduva osoasă;
- probleme de somn (insomnie);
- amețeli;
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor (parestezii);
- migrenă;
- roșeață a pielii (înroșirea pielii);
- cheaguri de sânge în artera pulmonară (embolism pulmonar);
- greață;
- diaree;
- dureri abdominale;
- indigestie (dispepsie);
- constipație;
- mâncărime a pielii (prurit);
- sângerări sub piele (echimoze);
- vânătăi (contuzii);
- erupții cutanate tranzitorii;
- dureri ale articulațiilor (artralgie);
- dureri ale mușchilor sau slăbiciune musculară (mialgie);
- dureri ale mâinilor și picioarelor;
- spasme musculare;
- dureri de spate;
- dureri osoase;
- oboseală (fatigabilitate);
- reacție la locul de injectare;
- umflarea mâinilor și picioarelor (edeme periferice);
- simptome pseudogripale (asemănătoare cu cele gripale);
- durere;
- slăbiciune (astenie);
- febră (stare febrilă);
- frisoane;
- contuzii;
- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care poate determina dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem);
- gastroenterită;
- palpitații;
- inflamație la nivelul sinusurilor (sinuzită);
- inflamație a căilor transportă aerul spre plămâni (bronșită);
- cheag de sânge în vene (tromboză venoasă profundă).

Reacții adverse frecvente: afectează până la 1 din 10 persoane (se pot evidenția în analizele de sânge sau urină)

- număr scăzut de trombocite (trombocitopenie) și număr scăzut de trombocite (trombocitopenie) după întreruperea tratamentului cu Nplate;
- număr crescut al trombocitelor față de cel normal (trombocitoză);
- anemie.

Reacții adverse mai puțin frecvente: afectează până la 1 din 100 persoane

- insuficiență medulară; afecțiuni a măduvei osoase hematogene care provoacă cicatrici (mielofibroză); mărire a splinei (splenomegalie); sângerare de la nivelul vaginului (hemoragie vaginală), sângerare de la nivelul rectului (hemoragie rectală); sângerare de la nivelul gurii (hemoragie bucală); sângerare la locul injectării (hemoragie la locul injectării);
- atac de inimă (infarct miocardic); creștere a bătailor inimii;
- amețeli sau senzație de învârtire (vertij);

- probleme la nivelul ochilor incluzând: sângerare la nivelul ochiului (hemoragie conjunctivală); dificultate de focalizare sau vedere încețoșată (tulburare de acomodare; edem papilar sau tulburare oculară); orbire; mâncărime la nivelul ochiului (prurit ocular); lăcrimare crescută (hiperlacrimație); sau tulburări vizuale;
- probleme cu sistemul digestiv incluzând: vărsături; respirație urât mirositoare (halenă); dificultăți la înghițire (disfagie); indigestie sau senzație de arsură în capul pieptului (boală de reflux gastro-esofagian); sânge în scaun (hematochezie); disconfort stomacal; ulcere sau vezicule la nivelul gurii (stomatită), modificări de culoare ale dinților;
- scădere a greutății corporale; creștere a greutății corporale; intoleranță la alcool etilic; pierdere a poftei de mâncare (anorexie sau scădere a apetitului alimentar); - deshidratare;
- senzație generală de rău (stare generală de rău); durere toracică; iritabilitate; umflare a feței (edem facial), senzație de căldură; creștere a temperaturii corpului; senzație de nervozitate;
- gripă; infecție localizată; inflamație a căilor nazale și a gâtului (nazofaringită);
- probleme la nivelul nasului și gâtului incluzând: tuse; secreții nazale (rinoree); uscăciune a gâtului; scurtare a respirației sau dificultăți în respirație (dispnee); congestie nazală; respirație dureroasă;
- umflare dureroasă a articulațiilor provocată de acidul uric (produs metabolic) (gută);
- constricție musculară; slăbiciune musculară; durere la nivelul umărului; spasme musculare;
- probleme cu sistemul nervos incluzând contracții musculare involuntare (clonus); simț perturbat al gustului (disgeuzie); scădere a simțului gustului (hipogeuzie); senzație scăzută de sensibilitate, în special la nivelul pielii (hipoestezie); alterare a funcțiilor nervoase la nivelul brațelor și picioarelor (neuropatie periferică); cheag de sânge în sinusul transvers (tromboză de sinus transvers);
- depresie; vise anormale;
- pierdere a părului (alopecie); sensibilitate la lumină (reacție de fotosensibilitate); acnee; reacție alergică la nivelul pielii în contact cu alergenul (dermatită de contact); manifestări cutanate cu erupții și vezicule (eczemă); uscăciune a pielii; înroșire a pielii (eritem); erupție cu descumare severă (erupție exfoliativă); creștere anormală a părului; îngroșare și mâncărime la nivelul pielii ca urmare a scărpinării repetate (prurigo); sângerare sub suprafața pielii sau vânătăi sub piele (purpură); erupție în relief la nivelul pielii(erupție papulară); erupție însoțită de mâncărimi la nivelul pielii(erupție pruriginoasă); erupție generalizată însoțită de mâncărimi la nivelul pielii (urticarie); noduli la nivelul pielii (noduli cutanați); miros anormal al pielii (miros cutanat anormal);
- probleme cu circulația incluzând cheaguri de sânge la nivelul venei de la nivelul ficatului (tromboză de venă portă); tensiune arterială mică (hipotensiune arterială); creștere a tensiunii arteriale; blocare a unui vas de sânge (embolie periferică); sau scădere a fluxului de sânge la nivelul mâinilor, gleznelor sau picioarelor (ischemie periferică); umflare sau formare de cheaguri la nivelul unei vene, care poate fi extrem de sensibilă la atingere (flebită sau tromboflebită superficială); cheaguri de sânge (tromboză);
- o afecțiune rară caracterizată prin perioade de durere cu caracter de arsură, roșeață și căldură la nivelul picioarelor și mâinilor (eritromelalgie).

Reacții adverse mai puțin frecvente: afectează până la 1 din 100 persoane: (se pot evidenția în analizele sanguine sau urinare)

- un tip rar de anemie în care este redus numărul de celule roșii sanguine, celule albe și trombocite din sânge (anemie aplastică);
- creștere a numărului de celule albe sanguine (leucocitoză);
- producție de trombocite în exces (trombocitemie); creștere a numărului de trombocite; număr anormal de celule sanguine care previn sângerarea (număr anormal de trombocite);
- modificări ale anumitor analize sanguine (creștere a valorilor serice ale transaminazelor; creștere a lactat dehidrogenazei sanguine);
- sau cancer al celulelor albe sanguine (mielom multiplu);
- Proteine în urină.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nplate

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament poate fi scos de la frigider pentru o perioadă de 30 zile la temperatura camerei (până la 25°C) atunci când este păstrat în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și informații suplimentare

Ce conține Nplate

- Substanța activă este romiplostim.

Fiecare flacon de Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă conține o cantitate totală de 375 micrograme de romiplostim. În fiecare flacon este inclusă o cantitate suplimentară pentru a se asigura administrarea dozei de 250 micrograme de romiplostim. După reconstituire, volumul administrabil de 0,5 ml de soluție conține 250 micrograme de romiplostim (500 micrograme/ml).

Fiecare flacon de Nplate 500 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă conține o cantitate totală de 625 micrograme de romiplostim. În fiecare flacon este inclusă o cantitate suplimentară pentru a se asigura administrarea dozei de 500 micrograme de romiplostim. După reconstituire, volumul administrabil de 1 ml de soluție conține 500 micrograme de romiplostim (500 micrograme/ml).

- Celelalte componente sunt:
Pulbere: manitol (E 421), zahăr, L-histidină, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și polisorbit 20.
Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Nplate și conținutul ambalajului

Nplate este o pulbere de culoare albă pentru soluție injectabilă, furnizată în flacon din sticlă a 5 ml unidoză.

Nplate este furnizat sub forma unui ambalaj care cuprinde 1 cutie sau ambalaj multiplu care conține 4 cutii. Fiecare cutie conține:

1 flacon cu romiplostim 250 micrograme sau 500 micrograme.

1 seringă preumplută care conține 0,72 ml sau 1,2 ml apă pentru preparate injectabile pentru reconstituire.

1 tijă piston pentru seringă preumplută.

1 adaptor steril al flaconului.

1 seringă sterilă prevăzută cu dispozitiv Luer de 1 ml.

1 ac steril prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac.

4 tampoane cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

Fabricantul

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irlanda

Fabricantul

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Instrucțiuni de preparare și injectare a Nplate

Această secțiune conține informații referitoare la autoadministrarea Nplate. Este important să nu încercați să vă autoadministrați injectia, decât dacă ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul. Dacă aveți întrebări referitoare la modul de injectare, vă rugăm să solicitați ajutorul medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Este foarte important ca medicamentul să fie preparat corect și doza administrată să fie corectă.

Această secțiune este împărțită în subsecțiunile următoare:

Înainte să începeți administrarea

- Pasul 1 Pregătiți materialele pentru injecție
- Pasul 2 Pregătiți flaconul pentru utilizare, atasați adaptorul flaconului
- Pasul 3 Pregătiți seringă cu apă sterilă
- Pasul 4 Dizolvați Nplate prin injectarea apei în flacon
- Pasul 5 Pregătiți noua seringă pentru injecție
- Pasul 6 Pregătiți acul pentru injecție
- Pasul 7 Alegeți și pregătiți locul de injecție
- Pasul 8 Injectați soluția Nplate
- Pasul 9 Eliminați materialele utilizate

Înainte să începeți administrarea

Citiți toate instrucțiunile cu atenție. Aceste instrucțiuni sunt pentru pacienții care deja au fost instruiți referitor la autoadministrare, de către profesioniștii din domeniul sănătății, cum sunt medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul. Dacă nu ați fost instruit vă rugăm să vă adresați unui profesionist din domeniul medical.

Kitul de autoadministrare Nplate trebuie păstrat în ambalajul original până în momentul utilizării astfel încât flaconul de Nplate să fie protejat de lumina. Păstrați kitul de autoinjectare la frigider, la 2°C-8°C.

O dată Nplate dizolvat, trebuie injectat imediat.

Puteți rămâne cu un exces de Nplate după autoadministrarea dozei prescrise. Nu reutilizați Nplate. Orice exces de Nplate dizolvat trebuie aruncat imediat după terminarea procesului de injectare. Restul de Nplate din flacon nu trebuie NICIODATĂ reutilizat pentru o altă injecție.

Pasul 1 Pregătiți materialele pentru injecție

Efectuați următoarele operațiuni:

- Selectați o suprafață bine luminată, plană, cum ar fi o masă.
- Scoateți kitul de autoinjectare Nplate din frigider. **Nu îl utilizați înghețat.** Dacă aveți orice întrebări despre condițiile de păstrare contactați-vă profesionistul din domeniul sănătății pentru mai multe instrucțiuni. **Verificați data de expirare a kitului de autoadministrare. Dacă data de expirare este depășită, nu utilizați kitul de autoadministrare.** Opriți-vă și contactați profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății.
- **Rețineți:** Dacă profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății v-a instruit că aveți nevoie de mai mult de o doză de Nplate, trebuie să utilizați mai mult de un kit de autoadministrare. Urmăriți pașii așa cum sunt descriși în acest prospect și utilizați câte kituri de autoadministrare sunt necesare pentru a vă administra doza completă de Nplate așa cum v-a fost prescrisă.

- **Asigurați-vă că aveți următoarele produse:**

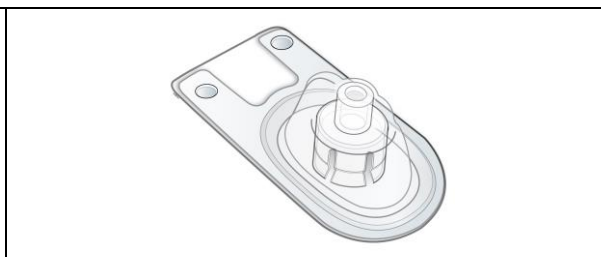
Pachete cu tampoane cu alcool **x4**



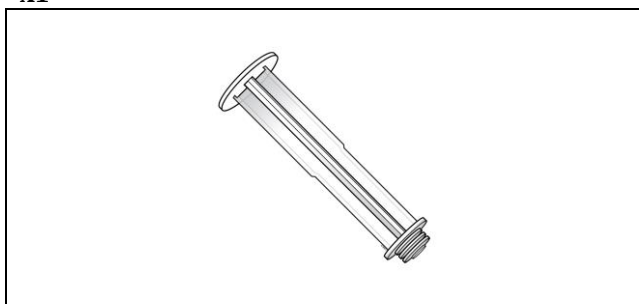
Un flacon cu pulbere a 250 micrograme sau 500 micrograme **x1**



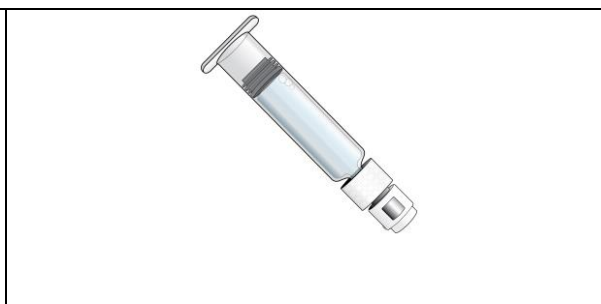
1 adaptor pentru flacon 13 mm **x1**



Un piston pentru seringă preumplută cu apă sterilă **x1**



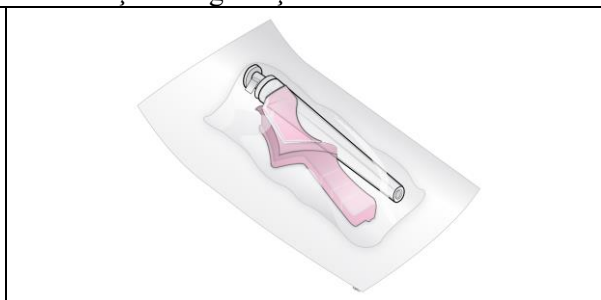
1 seringă preumplută cu apă sterilă **x1**



O Seringă cu vârf Luer Lock de 1 ml **x1**



1 Protecție de siguranță a acului **x1**



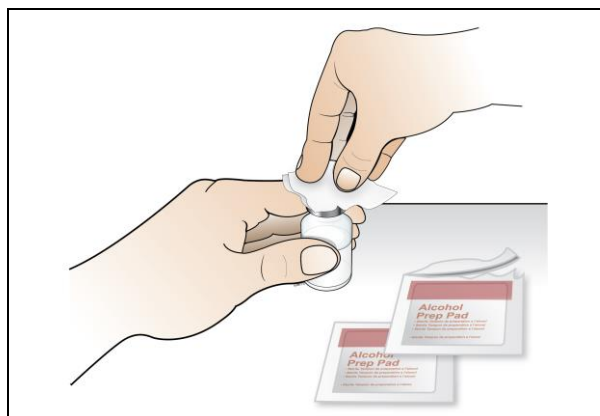
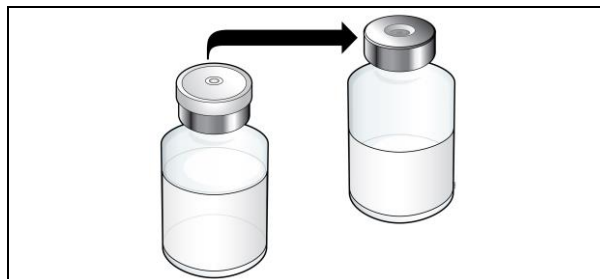
- **Nu** deschideți până nu ați fost îndrumat referitor la instrucțiuni.
- **Nu** utilizați componentele care au urme de utilizare sau sunt stricate.
- **Nu** reutilizați componentele.

Pasul 2 Pregătiți flaconul pentru utilizare, atașați adaptorul flaconului

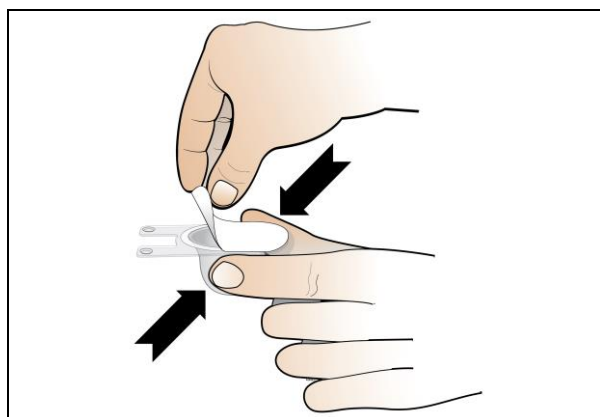
Utilizați: 2 pachete cu tampoane cu alcool, 1 flacon și 1 adaptor de flacon.

Efectuați următoarele operațiuni:

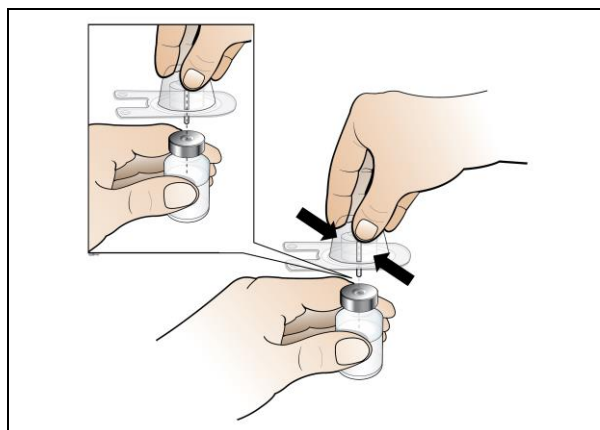
- **Spălați-vă mâinile** cu săpun și apă caldută.
- **Curățați suprafața de lucru** cu un nou tampon cu alcool.
- **Îndepărtați capacul din plastic al flaconului: roșu (250 micrograme) sau albastru (500 micrograme).**
- Utilizați un nou tampon cu alcool **pentru a curăța dopul flaconului.**
- **Nu atingeți** dopul flaconului după ce l-ați curățat.



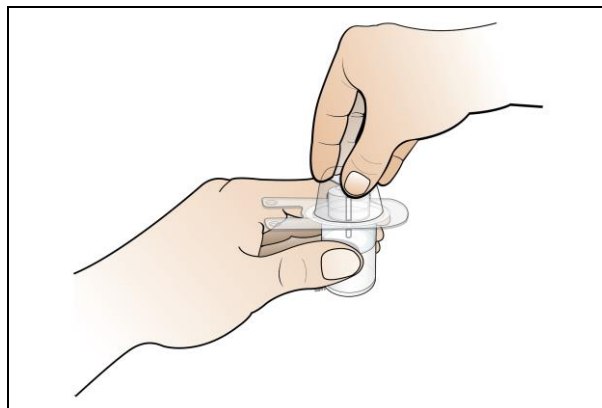
- **Îndepărtați ușor hârtia de pe adaptorul flaconului păstrând adaptorul flaconului în pachetul de plastic.**
- **Nu atingeți** opritorul flaconului sau acul adaptorului de flacon.



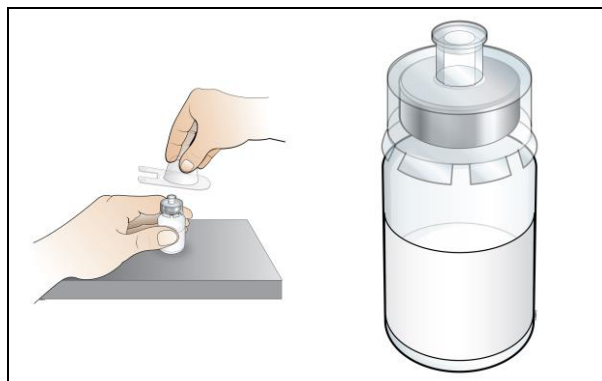
- Păstrând **flaconul pe masă** și păstrând adaptorul flaconului în ambalajul de plastic, **aliniați acul la adaptorul flaconului în centrul opritorului de pe flacon.**



- **Apăsați adaptorul flaconului în jos în flacon până când este fixat ferm și nu mai poate fi apăsat mai mult.**



- **Îndepărtați ambalajul de plastic al adaptorului flaconului, lăsând adaptorul flaconului pe flacon.**
- **Nu atingeți vârful adaptorului flaconului.**



Pasul 3 Pregătiți seringă cu apă sterilă

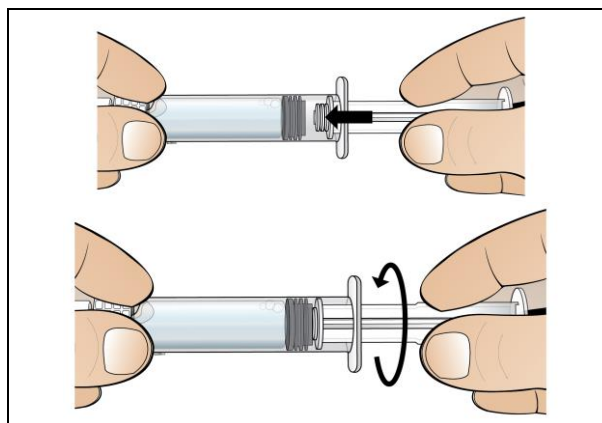
Utilizați: Seringă preumplută cu apă sterilă și piston.

Înainte să începeți Pasul 3 vă rugăm să luați în considerare următoarele:

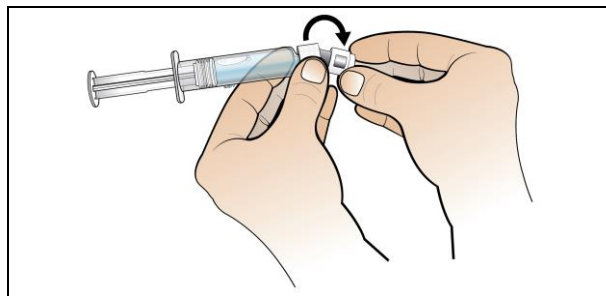
- Pistonul transparent din plastic **TREBUIE** întotdeauna să fie atașat primul înaintea ruperii vârfului alb al seringii preumplute cu apă. Efectuați pasul 3a înaintea pasului 3b.

Efectuați următoarele operațiuni:

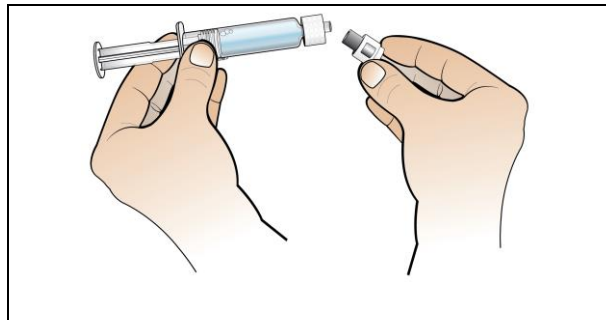
- **Pasul 3a: Atașați pistonul transparent din plastic la seringă preumplută cu apă sterilă prin plasarea capătului filetat al tijei pistonului în seringă și răsucirea cu atenție a tijei în sensul acelor de ceasornic pe pistonul seringii gri, până când simțiți o ușoară rezistență. Nu strângeți excesiv.**



- **Pasul 3b: Țineți seringă într-o mână, îndoiți vârful capacului alb din plastic în jos cu cealaltă mână. Acest lucru va rupe sigiliul capacului alb din plastic.**



- Odata ce sigiliu este rupt, **trageți capacul alb din plastic. Veți observa cauciucul gri de la nivelul vârfului.**



Pasul 4: Dizolvați Nplate prin injectarea apei în flacon

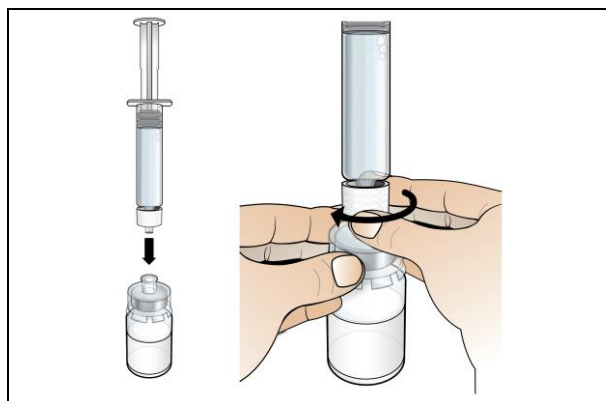
Utilizați: Seringă preumplută cu apă sterilă și flacon cu adaptor de flacon atasat.

Înainte să începeți Pasul 4 vă rugăm să luați în considerare următoarele:

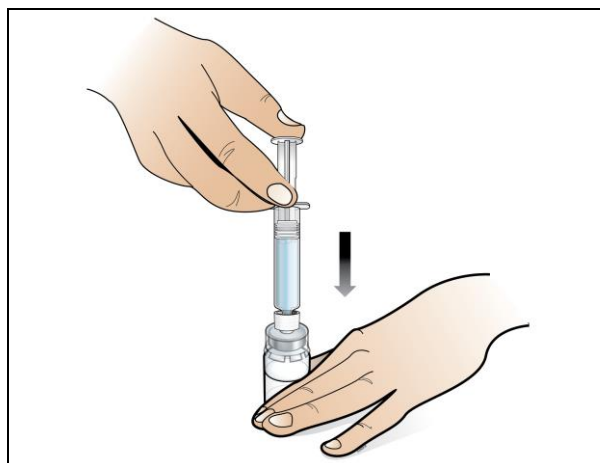
- **Dizolvați** soluția încet și cu atenție. Acest produs este compus din proteine, iar proteinele pot fi ușor alterate prin amestecare inadecvată sau agitare excesivă.

Efectuați următoarele operațiuni:

- **Păstrând flaconul pe masă, atașați seringă preumplută cu apă la adaptorul flaconului** ținând partea de adaptorul flaconului cu o mână și răsuciți cu cealaltă mână seringă în sensul acelor de ceasornic pe adaptor, până când simțiți o ușoară rezistență.



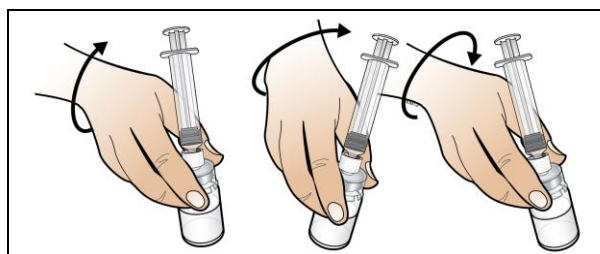
- **Foarte încet și ușor apăsați în jos pistonul pentru a introduce toată apa în flaconul cu pulbere.** Apa trebuie să curgă ușor spre pulbere.
- **Nu forțați** introducerea apei în flacon.
- **Rețineți:** După introducerea apei în flacon, în mod normal pistonul se mișcă înapoi. Nu trebuie să mențineți presiune pe piston pe durata Pasului 4.



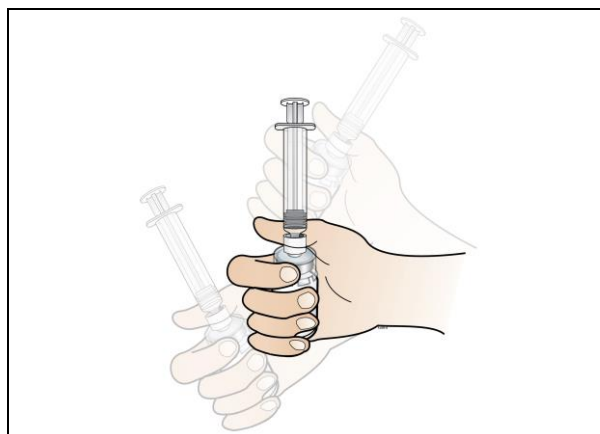
Apasați încet și ușor

Înainte să continuați:

- **Asigurați-vă** că toată cantitatea de apă din seringă este injectată în flacon înainte de dizolvare.
- **Ținând flaconul și adaptorul flaconului între degete, rotiți ușor flaconul prin rotirea încheieturii mâinii până la dizolvarea pulberii și lichidul din flacon este transparent și incolor.**
- **Rotiți ușor** flaconul
- **Nu agitați** flaconul.
- **Nu rotiți** flaconul între mâini.
- **Rețineți:** Poate dura până la 2 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet.



Corect

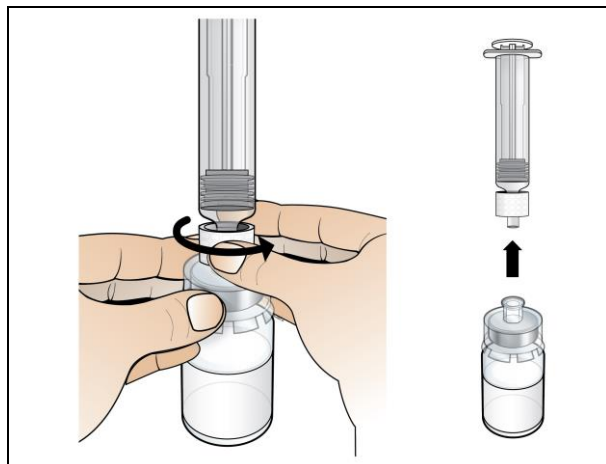


Inc corect

Înainte să continuați:

- **Inspectați** vizual soluția pentru a observa particule de substanță și pentru modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție clară și incoloră și dizolvată complet.
- **Rețineți:** Dacă **observați că substanța este colorată sau observați particule de substanță**, contactați profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății.
- **Trebuie** să vă asigurați că lichidul este dizolvat complet înainte de a îndepărta seringă.

- **Când Nplate este complet dizolvat, îndepărtați seringă goală prin rotirea adaptorului flaconului în sensul invers al acelor de ceasornic.**



- **Aruncați imediat seringă goală și acul într-un container special pentru obiecte ascuțite Păstrați flaconul cu Nplate dizolvat. Imediat pregătiți o nouă seringă pentru injecție.**
- **Nu întârziați injectarea Nplate.**

Pasul 5 Pregătiți noua seringă pentru injectare

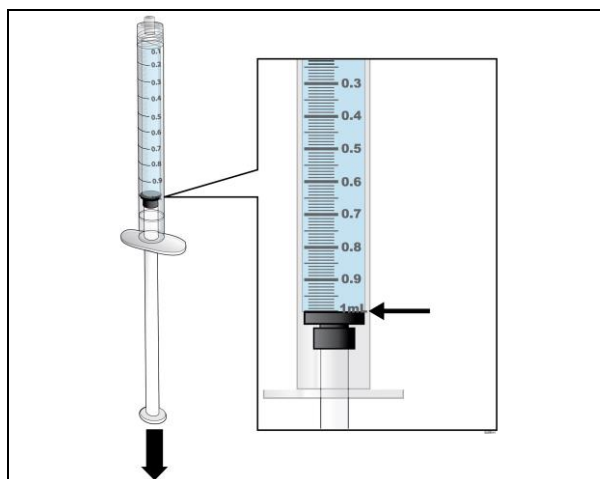
Utilizați: 1 seringă nouă din ambalaj și flaconul ce conține Nplate dizolvat și incolor.

Înainte să continuați:

- **Verificați** doza înainte de a începe acest pas.
- **Rețineți:** Soluția Nplate este concentrată și din acest motiv acuratețea și măsurarea dozelor este importanta.
- **Asigurați-vă** ca bulele de aer sunt îndepărtate.

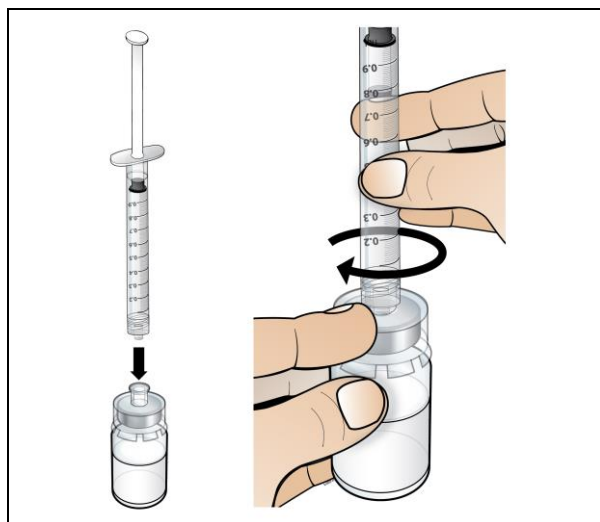
Efectuați următoarele operațiuni:

- **Îndepărtați seringă de 1 ml din ambalaj.**
- **Trageți aer în seringă până la marcajul de 1 ml.**
- **Nu trageți pistonul mai mult de 1 ml..**

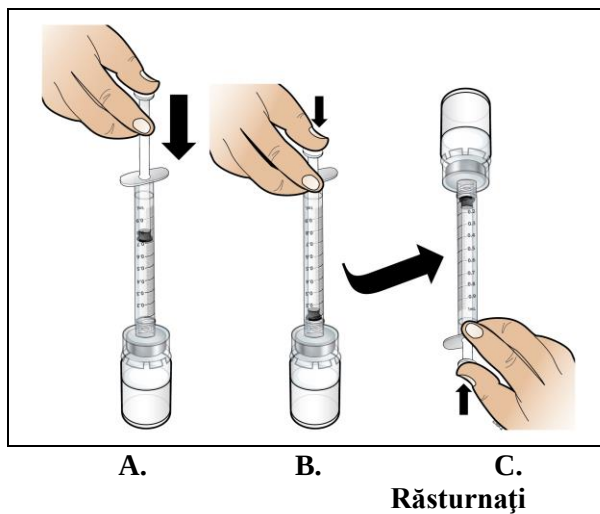


Trageți aer în seringă până la marcajul de 1 ml.

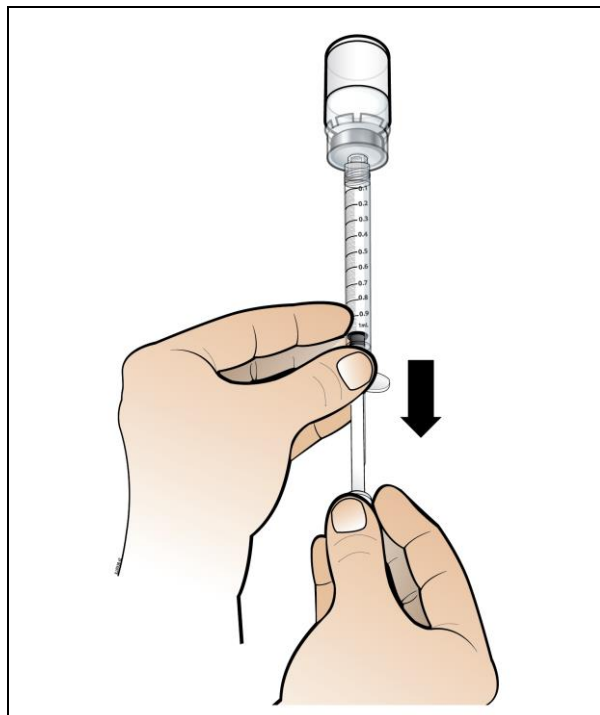
- **Ataşaţi adaptorului fiolei a Nplate dizolvat la seringă de 1 ml prin rotirea acului seringii în sensul acelor de ceasornic până simţiţi o rezistenţă usoară.**



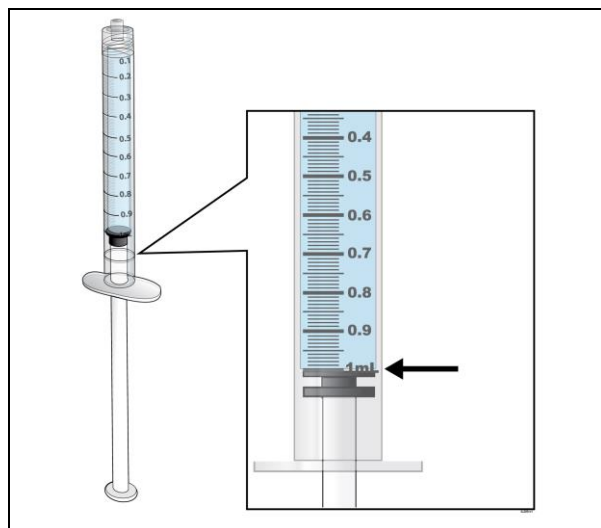
- Trageţi aer în seringă.**
- Mentineţi presiune asupra pistonului.**
- Răsturnaţi ansamblul seringă-flacon, astfel încât flaconul de medicament reconstituit să fie deasupra seringii.**



- **Scoateţi întregul volum de soluţie de medicament în seringă pentru administrare.**
 - Volumul maxim de soluţie reconstituită pentru flaconul de 250 microgram este 0,5 ml şi pentru flaconul de 500 micrograme este de 1 ml.
- **Nu trageţi pistonul seringii în afara corpului seringii.**

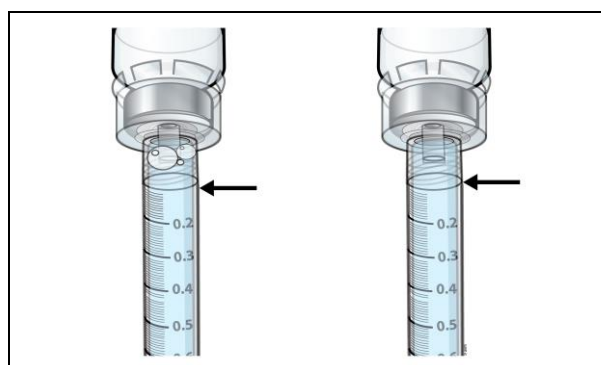


- **Asigurați-vă** că pistonul rămâne atașat de seringă.



Corect

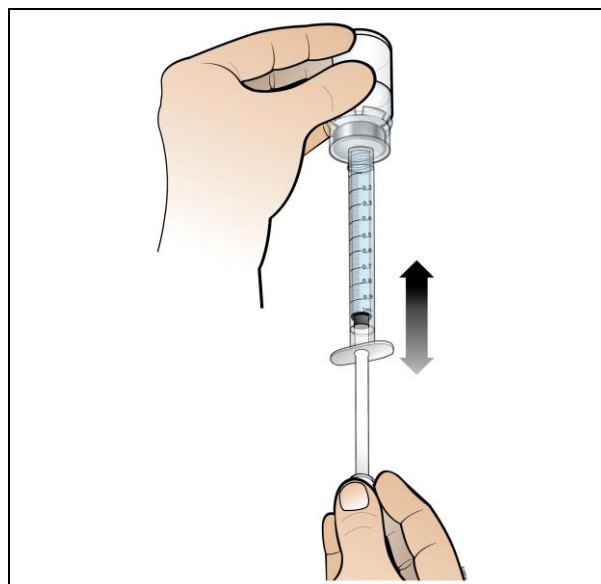
- **Verificați și îndepărtați toate bulele de aer din seringă.**
 - Loviți ușor seringă cu degetele pentru a separa bulele de aer de soluție.
 - **Împingeți ușor pistonul** pentru a forța eliminarea bulele de aer din seringă.



Bule de aer: Incorect

Corect

- **Împingeți ușor pistonul astfel încât să rămână doar cantitatea prescrisă de către profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății.**
- **Asigurați-vă** că vârful pistonului se aliniază cu marcajul de pe seringă pentru doza care v-a fost prescrisă. Dacă este necesar împingeți soluția înapoi în flacon pentru a atinge doza dorită.

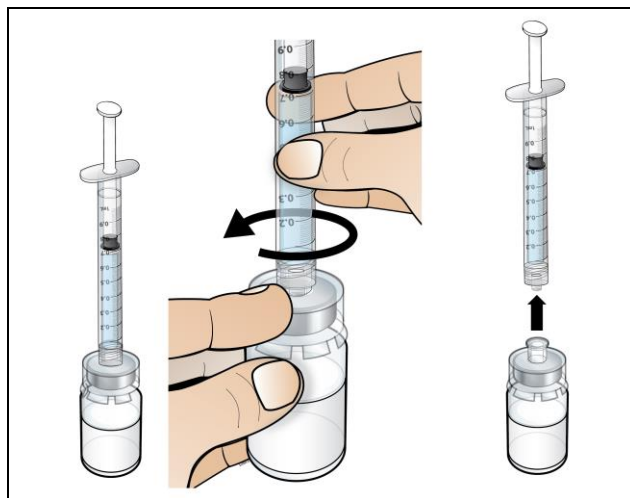


Reglați cantitatea conform dozei prescrise pentru dumneavoastră

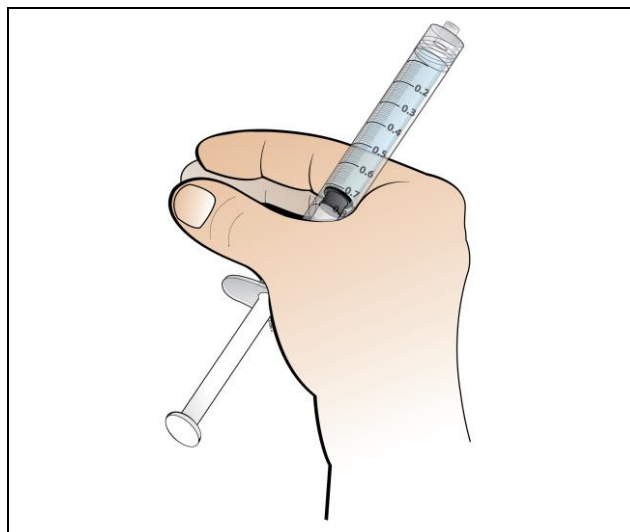
- **Asigurați-vă** că în seringă aveți cantitatea corectă de soluție pentru doza prescrisă pentru dumneavoastră și bulele de aer au fost îndepărtate.

Înainte să continuați:

- **Asigurați-vă** că în seringă rămâne cantitatea corectă de soluție pentru doza dumeavoastră.
- **Asigurați-vă** că toate bulele de aer au fost îndepărtate din seringă.
- După ce toate bulele de aer au fost îndepărtate și seringă este umplută cu doza corectă, **rasuciți seringă din adaptorul flaconului.**



- **Țineți seringă plină în mâinile dumeavoastră și nu atingeți acul seringii.**
- **Nu așezați seringă jos după scoaterea din flacon.**

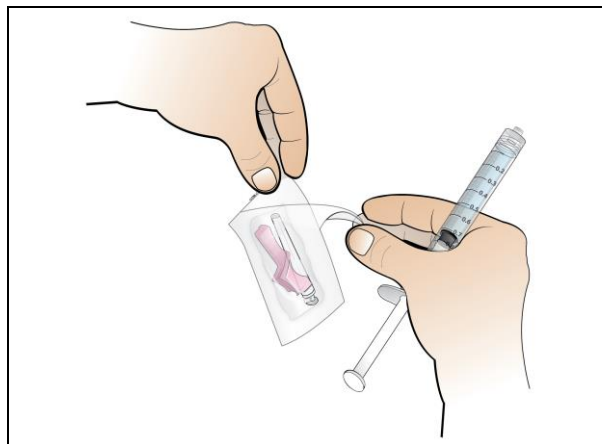


Pasul 6 Pregătiți acul pentru injecție

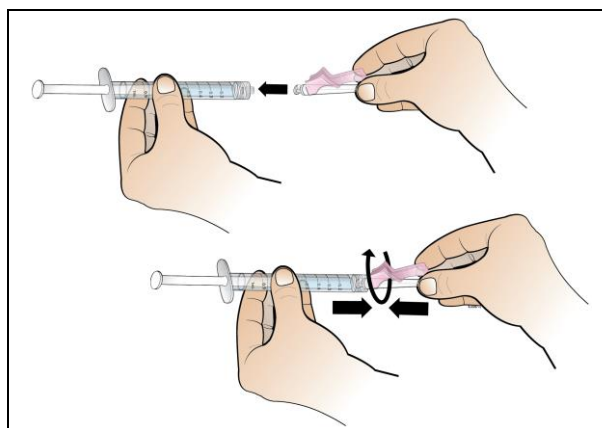
Utilizați: Seringa plină cu doza măsurată de Nplate și capacul de siguranță.

Efectuați următoarele operațiuni:

- Țineți seringă în palmă cu vârful în sus, **îndepărtați capacul de siguranță al acului din ambalaj.**



- **Atașați capacul roz cu dispozitiv de protecție pentru ac la seringă umplută. Apăsăți puternic în timp ce răsuciți pentru a atașa seringii dispozitivul de protecție pentru ac. Răsuciți în sensul acelor de ceasornic în vârful seringii prevăzute cu dispozitiv Luer.**
- Medicamentul este pregătit pentru injecție. Continuați IMEDIAT cu recomandările de la Pasul 7.

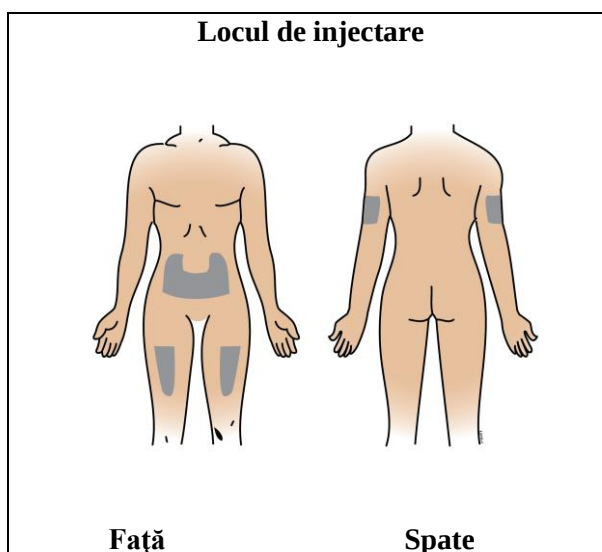


Pasul 7 Alegeți și pregătiți locul de injecție

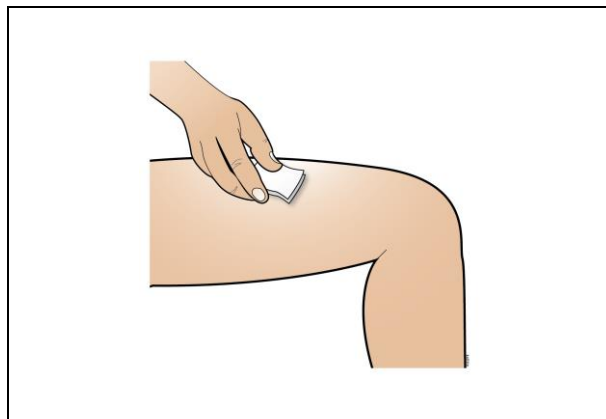
Utilizați: Un tampon cu alcool nou.

Efectuați următoarele operațiuni:

- **Selectați locul de injecție.** 3 locuri recomandate de injecție Nplate includ:
 - Fața anterioară a zonei mijlocii a coapselor
 - Abdomen cu excepția a 5 centimetri în jurul buricului
 - Dacă vă administreați altceva în injecție, ei pot utiliza și partea exterioară a brațelor
- **Alternați** locul de administrare pentru fiecare injecție.



- **Nu injectați medicamentul în zone unde pielea este sensibilă, învinețită sau întărită.**
- **Nu injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi.**
- Ștergeți locul unde urmează să vă administrați Nplate cu un tampon cu alcool prin mișcări circulare.
- **Nu atingeți această zonă înainte de injectare.**

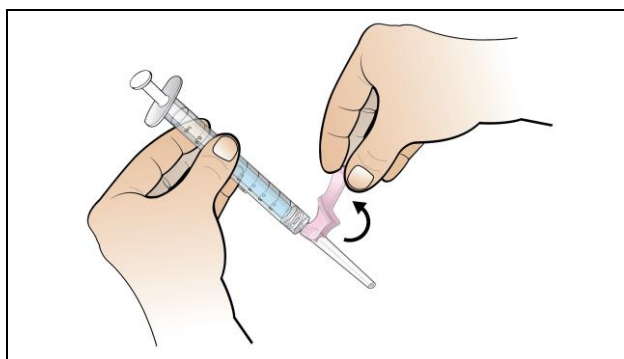


Pasul 8 Injectați soluția Nplate

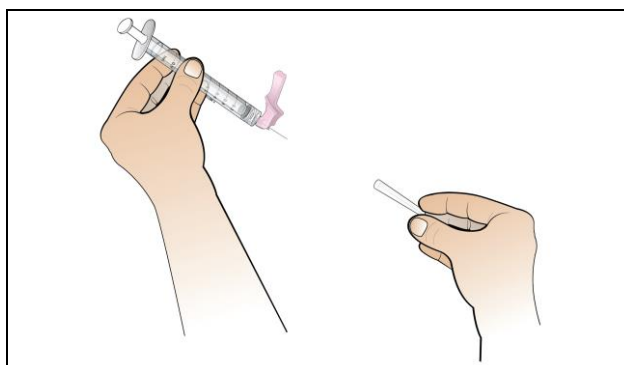
Utilizați: Ansamblul seringă pentru administrare și ac.

Efectuați următoarele operațiuni:

- **Trageți de capacul roz de siguranță** (spre seringă și îndepărtați-l de ac).

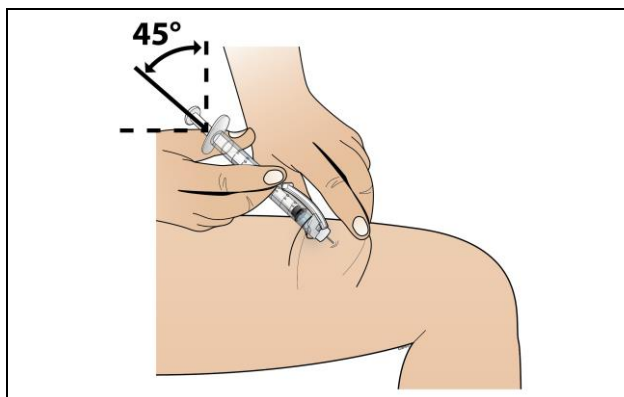


- **Scoateți protecția transparentă de la acul pregătit** ținând seringă într-o mână și cu cealaltă mână trăgând drept, cu atenție, de protecția acului.

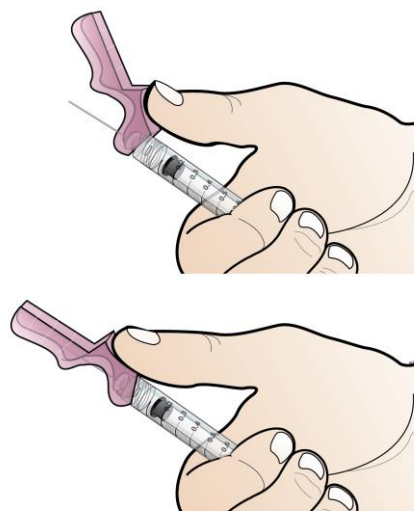
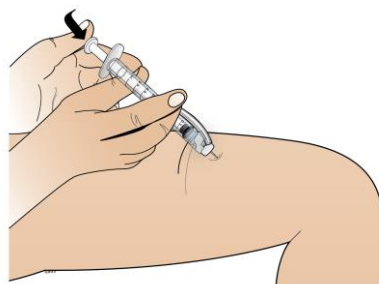


- **Scoateți protecția transparentă înainte de injectare.**

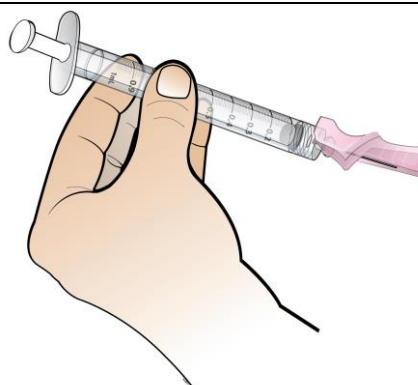
- Cu o mână **prindeți ușor pielea curățată** și țineți-o ferm. Cu cealaltă mână, **țineți seringă (ca un creion) la un unghi de 45 grade** de piele.
- Printr-o mișcare scurtă, **introduceți acul în piele.**



- Injectați doza prescrisă pentru dumeavoastră așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.
- Când seringă este goală, scoateți acul din piele, **fiind atent să păstrați același unghi ca la introducerea acului.**
- La locul de injectare poate apare o mică sângerare. Pe locul de injectare puteți apăsa cu un tampon de vată sau tifon timp de 10 secunde.
- **Nu masați locul de injectare.** Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectării cu un plasture.
- **După injectare, activați capacul roz prevăzut cu dispozitiv de protecție pentru ac** prin apăsarea capacului utilizând aceeași mână, până când auziți și/sau simțiți un click/blocarea.



- **Confirmați vizual** că vârful acului este acoperit. Întotdeauna acoperiți acul cu capacul de siguranță roz înainte de eliminare.



Pasul 9 Eliminați materialele utilizate

Efectuați următoarele operațiuni:

- **Eliminați imediat seringă cu acul acoperit** într-un container pentru obiecte ascutite.
- **Aruncați imediat flaconul Nplate utilizat** într-un container de deșeuri adecvat.
- **Asigurați-vă că toate celealte materiale sunt aruncate în containere corespunzătoare.**

Dispozitivul pentru injectare și flaconul Nplate nu trebuie **NICIODATĂ** reutilizate.

- **Aruncați** acul și seringă utilizată într-un container rezistent la înțepare.
- **Aruncați** orice cantitate de Nplate rămasă în containere adecvate. **Cantitatea rămasă în flacon nu trebuie NICIODATĂ reutilizată pentru o altă injecție.**