

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok
Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok
Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 125 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,25 ml roztoku obsahuje 125 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 125 µg romiplostímu.

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu.

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu.

Romiplostím je produkovaný bunkami *Escherichia coli* (*E. coli*) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí:

Nplate je indikovaný dospelým pacientom na liečbu primárnej imunitnej trombocytopenie (ITP), ktorí sú rezistentní voči iným liečbam (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Pediatrickí:

Nplate je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku jeden rok a viac na liečbu chronickej primárnej imunitnej trombocytopenie (ITP), ktorí sú rezistentní voči iným liečbam (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení.

Dávkovanie

Nplate sa má podávať jedenkrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie.

Počiatočná dávka

Počiatočná dávka romiplostímu je 1 µg/kg momentálnej telesnej hmotnosti.

Výpočet dávky

Objem podávaného romiplostímu sa vypočíta na základe telesnej hmotnosti, potrebnej dávky a koncentrácie lieku.

Tabuľka 1. Pokyny na výpočet dávky a objemu romiplostímu, určeného na podanie pre jednotlivého pacienta

Individuálna dávka pre pacienta (µg)	Individuálna dávka pre pacienta (µg) = hmotnosť (kg) x dávka v µg/kg Pri výpočte úvodnej dávky sa má vždy vychádzať z aktuálnej telesnej hmotnosti na začiatku liečby. <ul style="list-style-type: none">• U dospelých ďalšie úpravy dávky vychádzajú len zo zmien v počte krvných doštičiek.• U pediatrických pacientov ďalšie úpravy dávky vychádzajú zo zmien v počte krvných doštičiek a zo zmien v telesnej hmotnosti. Opätovná kontrola telesnej hmotnosti sa odporúča každých 12 týždňov.
Ak je individuálna dávka pre pacienta ≥ 23 µg	Rekonštituujte lyofilizovaný liek tak, ako je opísané v časti 6.6. Výsledná koncentrácia je 500 µg/ml. Objem určený na podanie (ml) = individuálna dávka pre pacienta (µg) / 500 µg/ml (Objem zaokrúhlite na najbližšiu stotinu ml)
Ak je individuálna dávka pre pacienta < 23 µg	Zriedenie je potrebné na zabezpečenie presného dávkovania. Rekonštituujte lyofilizovaný liek a potom ho zriedte tak, ako je opísané v časti 6.6. Výsledná koncentrácia je 125 µg/ml. Objem určený na podanie (ml) = Individuálna dávka pre pacienta (µg) / 125 µg/ml (Objem zaokrúhlite na najbližšiu stotinu ml)
Príklad	Pacient s hmotnosťou 10 kg začína s dávkou 1 µg/kg romiplostímu. Individuálna dávka pre pacienta (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Pretože dávka je < 23 µg, je potrebné zriedenie na zabezpečenie presného dávkovania. Rekonštituujte lyofilizovaný liek a potom ho zriedte tak, ako je opísané v časti 6.6. Výsledná koncentrácia je 125 µg/ml. Objem určený na podanie (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml

Úpravy dávky

Na výpočet dávky na začiatku terapie sa má použiť momentálna telesná hmotnosť pacienta. Dávka romiplostímu jedenkrát týždenne sa má zvýšiť v prírastkoch o 1 µg/kg, až kým sa u pacienta nedosiahne počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$. Množstvo krvných doštičiek sa má vyšetřovať raz za

týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek ($\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu minimálne 4 týždňov bez úpravy dávky). Počet krvných doštičiek sa má následne vyšetrovať raz za mesiac a príslušné úpravy dávky urobiť podľa tabuľky na úpravu dávky (tabuľka 2), aby sa počet krvných doštičiek udržal v odporúčanom rozmedzí. Pozri tabuľku 2 nižšie na úpravu a sledovanie dávky. Maximálna dávka $10 \mu\text{g/kg}$ jedenkrát týždenne sa nemá prekročiť.

Tabuľka 2. Pokyny na úpravu dávky na základe počtu krvných doštičiek

Počet krvných doštičiek ($\times 10^9/l$)	Postup
< 50	Zvýšte dávku podávanú jedenkrát týždenne o $1 \mu\text{g/kg}$
> 150 počas dvoch nasledujúcich týždňov	Znížte dávku podávanú jedenkrát týždenne o $1 \mu\text{g/kg}$
> 250	Nepodávajte, ďalej pokračujte vo vyšetrovaní počtu krvných doštičiek raz za týždeň Pri poklese počtu krvných doštičiek na $< 150 \times 10^9/l$ pokračujte v podávaní jedenkrát týždenne v dávke zníženej o $1 \mu\text{g/kg}$

Z dôvodu interindividuálnej rozličnej odpovede krvných doštičiek môže u niektorých pacientov po znížení dávky alebo vysadení liečby náhle klesnúť počet krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/l$. V týchto prípadoch sa majú zvážiť, ak je to klinicky vhodné, vyššie cut-off hladiny krvných doštičiek na zníženie dávky ($200 \times 10^9/l$) a na prerušenie liečby ($400 \times 10^9/l$) podľa úsudku lekára.

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na romiplostím v rámci odporúčaného dávkovania sa majú okamžite hľadať príčinné faktory (pozri časť 4.4, strata odpovede na romiplostím).

Ukončenie liečby

Liečba romiplostímom sa má ukončiť, ak sa po štyroch týždňoch liečby romiplostímom s najvyššou týždennou dávkou $10 \mu\text{g/kg}$ počet krvných doštičiek nezvýši na hodnotu, ktorá je dostatočná na zabránenie klinicky závažnému krvácaniu.

Pacientov treba pravidelne klinicky vyšetrovať a o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia; u pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu, má ísť aj o posúdenie z hľadiska splenektómie. Po skončení liečby je pravdepodobný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U pacientov vo veku < 65 a ≥ 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti (pozri časť 5.1). Hoci na základe týchto údajov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre starších pacientov, odporúča sa opatrnosť, pretože v klinických štúdiách bol dosiaľ zahrnutý len malý počet starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu u detí vo veku do jedného roka neboli stanovené.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Romiplostím sa nemá používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 7), pokiaľ očakávaný prínos neprevýši identifikované riziko trombózy

portálnej vény u pacientov s trombocytopéniou v súvislosti s insuficienciou pečene liečenou agonistami trombopoetínu (TPO) (pozri časť 4.4).

Ak sa použitie romiplostímu považuje za nevyhnutné, je potrebné starostlivo sledovať počet krvných doštičiek, aby sa minimalizovalo riziko tromboembolických komplikácií.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V týchto skupinách pacientov sa neuskutočnili žiadne oficiálne klinické skúšania. Nplate sa má používať opatrne u týchto pacientov.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Po rekonštitúcii prášku sa injekčný roztok Nplate podáva subkutánne. Objem injekcie môže byť veľmi malý. Počas prípravy Nplate je potrebná opatrnosť pri výpočte dávky a rekonštitúcii so správnym objemom sterilnej vody na injekciu. Ak je vypočítaná individuálna dávka pre pacienta nižšia ako 23 µg, je potrebné zriedenie sterilným injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad, aby sa zabezpečilo presné dávkovanie (pozri časť 6.6). Špeciálna opatrnosť je potrebná na zaistenie, že z injekčnej liekovky je natiehnutý správny objem Nplate na subkutánne podanie – je potrebné používať injekčnú striekačku s dielikmi po 0,01 ml.

Svojpomocné podanie Nplate nie je dovolené u pediatrických pacientov.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na bielkoviny pochádzajúce z *E. coli*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Opätovný výskyt trombocytopénie a krvácania po skončení liečby

Trombocytopénia sa pravdepodobne opätovne vyskytne po skončení liečby romiplostímom. Ak sa preruší liečba romiplostímom v prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok, riziko krvácania je zvýšené. U pacientov sa má starostlivo sledovať zníženie počtu krvných doštičiek a vhodnou liečbou zamedziť krvácaniu po skončení liečby romiplostímom. Po skončení liečby romiplostímom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných nariadení na liečbu. Vhodná liečba sa môže skladať z prerušenia podávania antikoagulancií a/alebo protidoštičkovej liečby, výmeny antikoagulačnej liečby alebo podpornej doštičkovej liečby.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

Zvýšenie retikulínu kostnej drene je pravdepodobne výsledkom stimulácie TPO receptora, ktorá vedie k zvýšenému počtu megakaryocytov v kostnej dreni, čo môže následne uvoľniť cytokíny.

Morfologické zmeny v periférnych krvných bunkách môžu naznačovať zvýšený retikulín, ktorý sa dá zistiť biopsiou kostnej drene. Preto sa pred liečbou romiplostímom a počas nej odporúčajú vyšetrenia bunkových morfológických anomálií použitím periférneho krvného náteru a kompletného krvného

obrazu (CBC). Informácie o nárastoch retikulínu pozorovaných v klinických štúdiách s romiplostímom sú uvedené v časti 4.8.

Ak sa u pacientov zistí nedostatok účinnosti a anomálie periférneho krvného náteru, podávanie romiplostímu sa má ukončiť, treba vykonať lekársku prehliadku a zvážiť biopsiu kostnej drene s vhodným ofarbením retikulínu. Ak je dostupný výsledok predchádzajúcej biopsie kostnej drene, je vhodné urobiť porovnanie. Ak je účinnosť zachovaná a zároveň sú u pacientov pozorované anomálie periférneho krvného náteru, lekár má urobiť príslušné klinické posúdenie vrátane zváženia biopsie kostnej drene a znovu sa má prehodnotiť pomer prínosu a rizika pre romiplostím a pre alternatívne možnosti liečby ITP.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

Počet krvných doštičiek nad normálne rozmedzie predstavuje riziko trombotických/tromboembolických komplikácií. Výskyt trombotických/tromboembolických udalostí pozorovaných v klinických štúdiách bol 6,0 % pri romiplostíme a 3,6 % pri placebe. Opatrnosť je potrebná pri podávaní romiplostímu pacientom so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu vrátane vrodených (napr. faktor V Leiden) alebo získaných rizikových faktorov (napr. deficit ATIII, antifosfolipidový syndróm), pokročilého veku, pacientov s dlhodobými obdobiami imobilizácie, malignít, kontraceptív a hormonálnej substitučnej liečby, chirurgického zákroku/traumy, obezity a fajčenia, ale aj iných faktorov.

U pacientov s chronickým ochorením pečene užívajúcich romiplostím sa zaznamenali prípady tromboembolických príhod (TEE) vrátane trombózy portálnej vény. Romiplostím sa má používať opatrne u týchto skupín pacientov. Je potrebné riadiť sa pokynmi na úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Chyby v liečbe

U pacientov liečených liekom Nplate sa zaznamenali chyby v liečbe vrátane predávkovania a poddávkovania, je potrebné postupovať podľa pokynov pre výpočet dávky a úpravu dávky. U niektorých pediatrických pacientov sa presné dávkovanie opiera o dodatočný krok riedenia po rekonstitúcii, čo môže zvýšiť riziko chýb v liečbe (pozri časť 4.2).

Predávkovanie môže viesť k nadmenému zvýšeniu počtu krvných doštičiek súvisiacemu s trombotickými/tromboembolickými komplikáciami. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýšil, vysaďte Nplate a sledujte počet krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate nasadzte znova v súlade s odporúčaniami na dávkovanie a podanie. Poddávkovanie môže mať za následok nižší počet krvných doštičiek, ako sa očakáva, a možnosť výskytu krvácania. U pacientov dostávajúcich Nplate sa má sledovať počet krvných doštičiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.9).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

Pozitívny pomer prínosu a rizika pre romiplostím je stanovený len na liečbu trombocytopenie spojenej s ITP (pozri časť 4.1) a romiplostím nesmie byť použitý pri iných klinických stavoch spojených s trombocytopeniou.

Diagnóza ITP u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických príčin výskytu trombocytopenie, zvlášť diagnóza MDS musí byť vylúčená. Aspiráciu a biopsiu kostnej drene je zvyčajne potrebné urobiť v priebehu ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u tých, ktorí majú systémové príznaky alebo abnormálne prejavy, ako je zvýšený počet nezrelých buniek v periférii.

V klinických skúšaní s dospelými, ktoré skúmali liečbu romiplostímom u pacientov s MDS, sa pozorovali prípady prechodných nárastov nezrelých buniek a zaznamenali sa prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej leukémie (AML). V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerickej prevahy progresie ochorenia do AML a zvýšenia počtu cirkulujúcich nezrelých buniek o viac ako

10 % u pacientov liečených romiplostímom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchyľnejší na výskyt progresie ochorenia do AML v porovnaní s nižším rizikom MDS.

Romiplostím sa nesmie používať na liečbu trombocytopenie spôsobenej MDS ani trombocytopenie zapríčinennej iným spôsobom, ako je ITP mimo klinických štúdií.

Strata odpovede na romiplostím

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na liečbu romiplostímom v rámci odporúčaného dávkovania sa majú hľadať príčinné faktory vrátane imunogenicity (pozri časť 4.8) a zvýšeného retikulínu kostnej drene (pozri časť vyššie).

Účinky romiplostímu na červené a biele krvinky

Zmeny parametrov červených (zníženie) a bielych (zvýšenie) krviniek boli pozorované v predklinických toxikologických štúdiách (potkan a opica), ako aj u ITP pacientov. U pacientov sa bez ohľadu na status splenektómie môžu súbežne vyskytnúť anémia a leukocytóza (v 4-týždňovom časovom rozpätí), častejšie sa však pozorovali u pacientov po splenektómii. Monitorovanie týchto parametrov sa má zväziť u pacientov liečených romiplostímom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Možné interakcie romiplostímu so súčasne podávanými liekmi z dôvodu väzby na plazmatické bielkoviny zostávajú neznáme.

Lieky používané na liečbu ITP v kombinácii s romiplostímom v klinických skúškaniach zahŕňali kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprín, intravenózne imunoglobulín (IVIG) a anti-D imunoglobulín. Pri kombinovaní romiplostímu s inými liekmi na liečbu ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neprekročili odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

Používanie kortikosteroidov, danazolu a azatioprínu sa môže znížiť alebo ukončiť, ak sa podávajú v kombinácii s romiplostímom (pozri časť 5.1). Pri znižovaní alebo prerušení iných liečob ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neklesli pod odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití romiplostímu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali, že romiplostím prechádzal placentou a zvyšoval počet krvných doštičiek plodov. V štúdiách na zvieratách sa vyskytovali aj poimplantačná strata a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat (pozri časť 5.3).

Romiplostím sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa romiplostím a metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu romiplostímom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

O fertilitate nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nplate má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov vyskytli mierne až stredne závažné prechodné závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, bol celkový výskyt všetkých nežiaducich reakcií u pacientov liečených romiplostímom 91,5 % (248/271). Priemerné trvanie expozície romiplostímu u tejto skúmanej populácie bolo 50 týždňov.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu objaviť v priebehu liečby liekom Nplate, sú: opätovný výskyt trombocytopénie a krvácania po vysadení liečby, zvýšenie retikulínu kostnej drene, trombotické/tromboembolické komplikácie, chyby v liečbe a progresia existujúceho MDS do AML. Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami sú hypersenzitívne reakcie (zahŕňajúce prípady vyrážky, urtikárie a angioedému) a bolesť hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov podľa MedDRA a skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúceho výskytu.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest rinitída***	gastroenteritída faryngitída*** konjunktivitída*** infekcia ucha*** sinusitída***/**** bronchitída****	chrípka, lokalizovaná infekcia, nazofaryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			mnohonásobný myelóm, myelofibróza
Poruchy krvi a lymfatického systému		porucha kostnej drene*, trombocytopénia*, anémia	aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukocytóza, splenomegália, trombocytémia, zvýšený počet krvných doštičiek, abnormálny počet krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita**	angioedém	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy			intolerancia alkoholu, anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia, dna
Psychické poruchy		nespavosť	depresia, abnormálne sny
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, migréna, parestézia	klonus, dysgeúzia, hypestézia, hypogeúzia, periférna neuropatia, trombóza priečných splavov
Poruchy oka			konjunktiválna hemorágia, porucha akomodácie, slepota, porucha oka, očný pruritus, zvýšená lakrimácia, papiloedém, poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	infarkt myokardu, zvýšená frekvencia srdca
Poruchy ciev		sčervenanie	hlboká žilová trombóza, hypotenzia, periférna embólia, periférna ischémia, flebitída, povrchová tromboflebitída, trombóza, erytromelalgia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	orofaryngeálna bolesť***	pľúcna embólia*	kašeľ, rinorea, suchosť v hrdle, dyspnoe, kongescia nosa, bolestivé dýchanie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť v hornej časti brucha***	nauzea, hnačka, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	vracanie, rektálna hemorágia, zápach z úst, dysfágia, gastro-ezofageálna refluxná choroba, hematochézia, hemorágia z úst, žalúdočný dyskomfort, stomatitída, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest			trombóza portálnej vény, zvýšenie transaminázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, ekchymóza, vyrážka	alopécia, fotosenzitívna reakcia, akné, kontaktná dermatitída, suchá koža, ekzém, erytém, exfoliatívna vyrážka, abnormálny rast vlasov, prurigo, purpura, papulózná vyrážka, pruritická vyrážka, kožný nodulus, abnormálny zápach kože, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v kostiach	napnuté svalstvo, svalová slabosť, bolesť ramena, svalové záškľby
Poruchy obličiek a močových ciest			prítomnosť bielkovín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			vaginálna hemorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, periférny edém, ochorenie podobné chrípke, bolesť, asténia, pyrexia, zimnica, reakcia v mieste podania, periférny opuch***	hemorágia v mieste podania, bolesť na hrudi, podráždenosť, nevoľnosť, edém tváre, pocit horúčavy, pocit nervozity

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšený krvný tlak, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená telesná teplota, znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		kontúzia	

* pozri časť 4.4

** Hypersenzitívne reakcie vrátane prípadov vyrážky, urtikárie a angioedému

*** Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách

**** Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u dospelých pacientov s ITP trvajúcou najviac 12 mesiacov

Dospelá populácia s ITP trvajúcou najviac 12 mesiacov

Bezpečnostný profil romiplostímu bol podobný naprieč dospelými pacientmi bez ohľadu na trvanie ITP. Konkrétne v integrovanej analýze ITP trvajúcej ≤ 12 mesiacov ($n = 311$) bolo spomedzi pacientov z 9 štúdií ITP zahrnutých 277 dospelých pacientov s ITP trvajúcou ≤ 12 mesiacov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka romiplostímu (pozri tiež časť 5.1). V tejto integrovanej analýze sa u pacientov s ITP trvajúcou najviac 12 mesiacov, liečených romiplostímom, vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie (najmenej 5 % výskyt a najmenej 5 % častejšie s liekom Nplate pri porovnaní s placebom alebo štandardnou liečbou), ktoré však neboli pozorované u dospelých pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov: bronchitída, sinusitída (hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Pediatrická populácia

V pediatrických štúdiách bolo 282 pediatrických ITP pacientov liečených romiplostímom v 2 kontrolovaných a v 3 nekontrolovaných klinických skúšaní. Medián trvania expozície bol 65,4 týždňa. Celkový bezpečnostný profil bol podobný profilu pozorovanému u dospelých.

Nežiaduce reakcie u detí sú získané z každého randomizovaného súboru pediatrických pacientov s ITP, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť (2 kontrolované klinické skúšaní) a súboru pediatrických pacientov s ITP, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť (2 kontrolované a 3 nekontrolované klinické skúšaní), kde bol výskyt najmenej o 5 % vyšší v skupine s romiplostímom v porovnaní s placebom a najmenej 5 % výskyt u pacientov liečených romiplostímom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 rok a starších boli infekcia horných dýchacích ciest, rinitída, kašeľ, orofaryngeálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, diareja, vyrážka, pyrexia, kontúzia (hlásené veľmi často ($\geq 1/10$)) a faryngitída, konjunktivitída, infekcia ucha, gastroenteritída, sinusitída, purpura, urtikária a periférny opuch (hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Orofaryngeálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, rinitída, faryngitída, konjunktivitída, infekcia ucha, sinusitída a periférny opuch boli ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované v štúdiách s dospelými.

Niektoré nežiaduce reakcie pozorované u dospelých boli hlásené častejšie u pediatrických pacientov, napríklad kašeľ, diareja, vyrážka, pyrexia a kontúzia boli hlásené u pediatrických pacientov veľmi často ($\geq 1/10$) a purpura a urtikária boli hlásené u pediatrických pacientov často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem toho sa za reakcie súvisiace s liečbou považovali aj udalosti uvedené nižšie.

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe s dospelými bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácavými príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/l$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupňa sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Medzi skupinou pacientov liečenou Nplate a skupinou s placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácavých príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s dospelými, 9 pacientov hlásilo krvácavú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

V pediatrickej štúdii fázy 3 priemerný (SD) počet kompozitných krvácavých príhod (pozri časť 5.1) bol 1,9 (4,2) v skupine s romiplostímom a 4,0 (6,9) v skupine s placebom.

Trombocytóza

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaniach, boli hlásené 3 prípady trombocytózy, $n = 271$. V súvislosti so zvýšeným počtom krvných doštičiek u ktoréhokoľvek z týchto 3 pacientov neboli hlásené žiadne klinické následky.

Trombocytóza sa u pediatrických pacientov vyskytovala menej často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), s výskytom 1 (0,4 %). Výskyt bol 1 (0,4 %) ako pri stupni ≥ 3 , tak aj pri závažnej trombocytóze.

Trombocytopenia po skončení liečby

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaniach, boli hlásené 4 prípady trombocytopenie po skončení liečby, $n = 271$ (pozri časť 4.4).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u dospelých pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerického zvýšenia progresie MDS do AML a prechodného zvýšenia počtu nezrelých buniek u pacientov liečených romiplostímom v porovnaní s placebom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML (pozri časť 4.4). Celkové prežívanie bolo podobné placebo.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

V klinických skúšaniach s dospelými bola liečba romiplostímom vysadená u 4 z 271 pacientov z dôvodu hromadenia retikulínu v kostnej drene. U 6 ďalších pacientov sa retikulín pozoroval po biopsii kostnej drene (pozri časť 4.4).

V pediatrickom klinickom skúšaní (pozri časť 5.1) s pacientmi s hodnotiteľnou biopsiou kostnej drene počas štúdie sa u 5 z 27 pacientov (18,5 %) vyvinul zvýšený retikulín v 1. roku po expozícii romiplostímu (kohorta 1) a u 17 z 36 pacientov (47,2 %) sa vyvinul zvýšený retikulín v 2. roku po

expozícii romiplostímu (kohorta 2). U žiadneho pacienta sa však nepreukázali akékoľvek abnormality kostnej drene, ktoré by boli v rozpore so základnou diagnózou ITP na začiatku alebo počas liečby.

Imunogenicita

V klinických skúšaní sa u dospelých pacientov s ITP zisťovali protilátky proti romiplostímu a TPO. Kým 5,7 % (60/1 046) pacientov bolo pozitívnych na tvorbu viažucích protilátok proti romiplostímu a 3,2 % (33/1 046) na protilátky proti TPO, len 4 pacienti boli pozitívni na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu, tieto protilátky však nereagovali skrížene s endogénnym TPO. Dvaja z týchto 4 pacientov mali negatívny test na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu pri poslednej kontrole pacienta (prechodne pozitívni) a 2 pacienti zostali pozitívni pri poslednej kontrole pacienta (pretrvávajúce protilátky). Incidencia preexistujúcich protilátok proti romiplostímu bola 3,3 % (35/1 046) a protilátok proti TPO 3,0 % (31/1 046).

V pediatrických štúdiách bol výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu kedykoľvek 9,6 % (27/282). Z 27 pacientov mali 2 pacienti preexistujúce viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti romiplostímu už na začiatku liečby. Okrem toho sa u 2,8 % (8/282) rozvinuli neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Celkovo 3,9 % (11/282) pacientov malo viažuce protilátky proti TPO kedykoľvek počas liečby romiplostímom. Z 11 pacientov mali 2 pacienti preexistujúce viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti TPO. Jeden pacient (0,35 %) mal po začiatku liečby slabý pozitívny výsledok na neutralizujúce protilátky proti TPO počas účasti v štúdiu (konzistentne negatívny na protilátky proti romiplostímu), pričom na začiatku liečby mal negatívny výsledok. Pacient preukázal prechodnú protilátkovú odozvu neutralizujúcimi protilátkami proti TPO, pričom mal negatívny výsledok pri poslednej kontrole pacienta v rámci trvania štúdie.

Do postmarketingovej registračnej štúdie bolo zaradených 19 potvrdených pediatrických pacientov. Výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu po liečbe bol 16 % (3/19), z čoho 5,3 % (1/19) boli pozitívne na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Neboli zistené žiadne protilátky proti TPO. Do tejto štúdie bolo zaradených celkovo 184 potvrdených dospelých pacientov; u týchto pacientov bol výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu po liečbe 3,8 % (7/184), z čoho 0,5 % (1/184) boli pozitívne na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Celkovo u 2,2 % (4/184) dospelých pacientov sa vyvinuli viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti TPO.

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenicity. Ak existuje podozrenie na tvorbu neutralizujúcich protilátok, kontaktujte miestneho zástupcu Držiteľa rozhodnutia o registrácii (pozri časť 6 písomnej informácie pre používateľa) kvôli vyšetreniu protilátok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pri potkanoch, ktorým sa podávala jednorazová dávka 1 000 µg/kg (100-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg), ani pri opiciach po opakovanom podávaní romiplostímu v dávke 500 µg/kg (50-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg) sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania sa môžu počty krvných doštičiek nadmerne zvýšiť a môžu mať za následok trombotické/tromboembolické komplikácie. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýši, ukončíte podávanie Nplate a sledujte počty krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate začnite znova podľa odporúčaní na dávkovanie a podávanie (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká, ATC kód: B02BX04

Mechanizmus účinku

Romiplostím je Fc-peptidový fúzny proteín (peptilátka), ktorý signalizuje a aktivuje intracelulárne transkripčné dráhy prostredníctvom TPO receptora (známeho aj ako cMpl) na zvýšenie tvorby krvných doštičiek. Peptilátková molekula sa skladá z Fc domény ľudského imunoglobulínu IgG1, ktorej každá jednoreťazcová podjednotka sa kovalentne viaže C-terminálom na peptidový reťazec obsahujúci 2 domény, ktoré sa viažu na TPO receptor.

Romiplostím nemá žiadnu sekvenciu aminokyselín homológnu s endogénnym TPO. V predklinických a klinických skúšaníach žiadne anti-romiplostímové protilátky nereagovali skrížene s endogénnym TPO.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v liečbe trvajúcej až 3 roky. V klinických skúšaníach viedla liečba romiplostímom k zvýšeniu počtu krvných doštičiek, ktoré bolo závislé od dávky. Čas do dosiahnutia maximálneho účinku na počet krvných doštičiek je približne 10 – 14 dní a nezávisí od dávky. Po jednorazovej subkutánnej dávke 1 až 10 µg/kg romiplostímu podanej pacientom s ITP bol maximálny počet krvných doštičiek 1,3- až 14,9-krát vyšší ako pôvodný počet krvných doštičiek v priebehu 2 až 3 týždňov a medzi pacientmi bola odpoveď rôzna. Počty krvných doštičiek u pacientov s ITP, ktorí dostali 6 dávok 1 alebo 3 µg/kg romiplostímu raz týždenne, sa pohybovali v rozsahu 50 až 450 × 10⁹/l u väčšiny pacientov. Z 271 pacientov, ktorí dostali romiplostím v klinických skúšaníach s ITP, bolo 55 (20 %) vo veku 65 rokov a viac a 27 (10 %) vo veku 75 a viac. Medzi staršími a mladšími pacientmi sa v placebom kontrolovaných štúdiách nezistili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

Výsledky z hlavných placebom kontrolovaných štúdií

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých s ITP, ktorí pred vstupom do štúdie absolvovali aspoň jednu liečbu a sú predstaviteľmi celého spektra takýchto pacientov s ITP.

Štúdia S1 (20030212) hodnotila pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu a nedostatočne odpovedali alebo neznášali predchádzajúce spôsoby liečby. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP s mediánom 2,1 roka (rozsah 0,1 až 31,6). Pacienti pred vstupom do štúdie podstúpili liečby ITP s mediánom počtu 3 (rozsah 1 až 7). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (90 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (76 %), rituximab (29 %), cytotoxické liečby (21 %), danazol (11 %) a azatioprín (5 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek 19 x 10⁹/l.

Štúdia S2 (20030105) hodnotila pacientov, ktorí absolvovali splenektómiu a mali aj naďalej trombocytopéniu. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP s mediánom 8 rokov (rozsah 0,6 až 44,8). Okrem splenektómie pacienti pred vstupom do štúdie podstúpili liečby ITP s mediánom počtu 6 (rozsah 3 až 10). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (98 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxické liečby (68 %) a azatioprín (24 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek 14 x 10⁹/l.

Obidve štúdie mali rovnaký dizajn. Pacienti (≥ 18 rokov) boli randomizovaní v pomere 2 : 1, aby dostávali počiatočnú dávku romiplostímu 1 µg/kg alebo placebo. Pacienti dostávali subkutánne injekcie jedenkrát za týždeň počas 24 týždňov. Dávky boli upravené tak, aby sa udržali počty krvných doštičiek (50 až 200 x 10⁹/l). V oboch štúdiách sa dokázala účinnosť zvýšením podielu pacientov,

ktorí dosiahli trvalú odpoveď krvných doštičiek. Medián priemernej týždennej dávky pre pacientov po splenektómii bol 3 µg/kg a pre pacientov, ktorí nepodstúpili splenektómiu, bol 2 µg/kg.

Významne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali romiplostím, dosiahol trvalú odpoveď krvných doštičiek v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v oboch štúdiách. Po prvých štyroch týždňoch štúdie romiplostím udržiaval počty krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ u 50 % až 70 % pacientov počas 6 mesiacov liečby v placebom kontrolovaných štúdiách. V skupine s placebom bolo 0 % až 7 % pacientov schopných dosiahnuť odpoveď krvných doštičiek počas 6 mesiacov liečby. Súhrn kľúčových cieľov účinnosti je uvedený nižšie.

Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti z placebom kontrolovaných štúdií

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-hodnota	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Počet (%) pacientov s celkovou odpoveďou krvných doštičiek^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Priemerný počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Počet (%) pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-hodnota	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek pri stabilnej dávke^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95% CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-hodnota	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Trvalá odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 6- alebo viackrát počas 18 – 25 týždňov štúdie, pričom záchranná liečba nie je počas liečby nikdy potrebná.

^b Celková odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako dosiahnutie trvalých alebo prechodných odpovedí krvných doštičiek. Prechodná odpoveď krvných doštičiek bola definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 4- alebo viackrát počas 2 – 25 týždňov štúdie bez trvalej odpovede krvných doštičiek. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^c Počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek je definovaný ako počet týždňov s počtami krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 2 – 25 týždňov štúdie. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^d Záchranná liečba je definovaná ako akákoľvek liečba podaná na zvýšenie počtov krvných doštičiek. Pacienti, ktorí potrebovali záchranné lieky, sa nepovažovali za pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek. Záchranné liečby povolené v štúdiu boli IVIG, transfúzie krvných doštičiek, anti-D imunoglobulíny a kortikosteroidy.

^e Stabilná dávka je definovaná ako dávka udržiavaná $\pm 1 \mu g/kg$ počas posledných 8 týždňov liečby.

Výsledky štúdií u dospelých pacientov s novo diagnostikovanou a pretrvávajúcou ITP

Štúdia S3 (20080435) predstavovala otvorenú štúdiu s jednou skupinou u dospelých pacientov, u ktorých došlo k nedostatočnej odpovedi (počet krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$) na prvolíniovú liečbu. Do štúdie bolo zaradených 75 pacientov, ktorých medián veku bol 39 rokov (rozsah 19 až 85) a 59 % z nich boli ženy.

Medián času od diagnostikovania ITP po zaradenie do štúdie bol 2,2 mesiaca (rozsah 0,1 až 6,6). Šesťdesiat percent pacientov (n = 45) malo ITP trvajúcu < 3 mesiace a 40 % (n = 30) malo ITP trvajúcu ≥ 3 mesiace. Medián počtu krvných doštičiek pri skríningu bol $20 \times 10^9/l$. Predošlé liečby ITP zahŕňali kortikosteroidy, imunoglobulíny a anti-D imunoglobulíny. Pacienti, ktorí už dostávali liečby ITP v konštantnom dávkovaní, mohli pokračovať a naďalej dostávať tieto liečby počas celého trvania štúdií. Záchranné liečby (t. j. kortikosteroidy, IVIG, transfúzie krvných doštičiek, anti-D imunoglobulín, dapsón, danazol a azatioprin) boli povolené.

Pacienti dostávali raz týždenne s.c. injekciu romiplostímu počas 12-mesačného obdobia liečby s individuálnym prispôbením dávky na zachovanie počtu krvných doštičiek ($50 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$). Počas štúdie bol medián týždennej dávky romiplostímu $3 \mu g/kg$ (25. – 75. percentil: 2 – 4 $\mu g/kg$).

Zo 75 pacientov zaradených v štúdiu 20080435 malo počas 12-mesačného obdobia liečby 70 pacientov (93 %) odpoveď krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$. Priemerný počet mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek počas 12-mesačného obdobia liečby bol 9,2 mesiaca (95 % CI: 8,3; 10,1); medián bol 11 mesiacov (95 % CI: 10, 11). Kaplanov-Meierov odhad mediánu času do prvej odpovede krvných doštičiek bol 2,1 týždňa (95 % CI: 1,1; 3,0). U dvadsiatich štyroch pacientov (32 %) došlo k remisii bez liečby, ktorá bola stanovená ako udržanie si počtu krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 6 mesiacov pri absencii romiplostímu i akéhokoľvek iného lieku na ITP (súbežného alebo záchranného); medián času do začiatku udržania si počtu krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 6 mesiacov bol 27 týždňov (rozsah 6 až 57).

V integrovanej analýze účinnosti bolo medzi pacientmi v 9 štúdiách ITP (vrátane štúdie S3) zahrnutých 277 dospelých pacientov s ITP trvajúcou ≤ 12 mesiacov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka romiplostímu. Z 277 romiplostímom liečených pacientov malo 140 pacientov novo diagnostikovanú ITP (trvanie ITP < 3 mesiace) a 137 pacientov malo pretrvávajúcu ITP (trvanie ITP ≥ 3 až ≤ 12 mesiacov). Percentuálny počet pacientov dosahujúcich trvalú odpoveď krvných doštičiek definovaných ako najmenej 6 týždenných počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 18. až 25. týždňa liečby bol 50 % (95 % CI: 41,4 % až 58,6 %) v prípade 140 pacientov s novo diagnostikovanou ITP a 55 % (95 % CI: 46,7 % až 64,0 %) v prípade 137 pacientov s pretrvávajúcou ITP. Medián (Q1, Q3) percentuálneho času s odpoveďou krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ bol 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) v prípade pacientov s novo diagnostikovanou ITP a 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) v prípade pacientov s pretrvávajúcou ITP, v uvedenom poradí. Taktiež percentuálny počet pacientov vyžadujúcich záchranné lieky bol 47,4 % v prípade pacientov s novo diagnostikovanou ITP a 44,9 % v prípade pacientov s pretrvávajúcou ITP.

Výsledky štúdií v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (ŠS) u pacientov bez splenektómie

Štúdia S4 (20060131) bola otvorené randomizované 52-týždňové klinické skúšanie s dospelými pacientmi, ktorí dostávali romiplostím alebo liečbu v rámci štandardnej starostlivosti (ŠS). Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP s mediánom 2 roky (rozsa 0,01 až 44,2). V tejto štúdií sa hodnotili pacienti bez splenektómie s ITP a počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostím bol podávaný 157 pacientom formou subkutánnej (s.c.) injekcie raz týždenne začínúc s dávkou 3 $\mu g/kg$, ktorá bola počas štúdie upravovaná v rozmedzí 1 – 10 $\mu g/kg$, aby sa počet krvných doštičiek udržal medzi 50 a 200 $\times 10^9/l$. 77 pacientov dostávalo liečbu ŠS podľa štandardnej praxe zdravotníckeho zariadenia alebo podľa terapeutických odporúčaní.

Celková miera incidencie splenektómie bola 8,9 % (14 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 36,4 % (28 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) (romiplostím vs ŠS) bol 0,17 (95 % CI: 0,08; 0,35).

Celkový výskyt zlyhania liečby predstavoval 11,5 % (18 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 29,9 % (23 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (romiplostím vs ŠS) bol 0,31 (95 % CI: 0,15; 0,61).

Zo 157 pacientov randomizovaných do skupiny s romiplostímom traja pacienti nedostávali romiplostím. Medzi 154 pacientmi, ktorí dostávali romiplostím, bol medián celkovej expozície romiplostímu 52,0 týždňa a pohyboval sa od 2 do 53 týždňov. Najčastejšie užitá týždenná dávka bola medzi 3 – 5 $\mu g/kg$ (t. j. 25. – 75. percentil; medián 3 $\mu g/kg$).

Zo 77 pacientov randomizovaných do skupiny so ŠS dvaja pacienti nedostávali žiadnu liečbu v rámci ŠS. Medzi 75 pacientmi, ktorí dostali najmenej jednu dávku liečby v rámci ŠS, bol medián celkovej expozície ŠS 51 týždňov a pohyboval sa od 0,4 do 52 týždňov.

Redukcia povolených súbežných spôsobov liečby ITP

V obidvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách s dospelými mohli pacienti, ktorí už dostávali liečbu ITP v konštantnom dávkovaní, pokračovať v tejto liečbe počas štúdie (kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin). Na začiatku štúdie dostávalo 21 pacientov bez splenektómie a 18 pacientov po splenektómii predchádzajúcu ITP liečbu (najmä kortikosteroidy). Všetci (100 %) pacienti po splenektómii, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca liečby v porovnaní so 17 % placebom liečených pacientov. 73 % pacientov bez splenektómie, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca štúdie v porovnaní s 50 % placebom liečených pacientov (pozri časť 4.5).

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe s dospelými bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácavými príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/l$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupňa sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Medzi skupinou pacientov liečenou romiplostímom a skupinou liečenou placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácavých príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s dospelými 9 pacientov hlásilo krvácavú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov liečených placebom (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť údaje o deťoch vo veku < 1 rok.

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu sa hodnotili vo dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách. Štúdia S5 (20080279) bola štúdia fázy 3 s 24 týždňami liečby romiplostímom a štúdia S6 (20060195) bola štúdia fázy 1/2 s 12 týždňami liečby romiplostímom (až 16 týždňov v prípade vhodných respondérov, ktorí vstúpili do 4-týždňového obdobia farmakokinetického hodnotenia).

V oboch štúdiách boli zaradení pediatrickí pacienti (vo veku ≥ 1 rok až < 18 rokov) s trombocytopéniou (definovanou priemerom 2 počtov krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$, pričom ani jeden počet nebol $> 35 \times 10^9/l$ v oboch štúdiách) s ITP, bez ohľadu na stav splenektómie.

V štúdiu S5 bolo 62 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na liečbu romiplostímom ($n = 42$) alebo s placebom ($n = 20$) a stratifikovaní do 1 z 3 vekových kohort. Počiatočná dávka romiplostímu $1 \mu\text{g/kg}$ a dávky boli upravené tak, aby sa udržali (50 až $200 \times 10^9/l$) počty krvných doštičiek. Najčastejšie používaná týždenná dávka bola $3 - 10 \mu\text{g/kg}$ a maximálna povolená dávka v štúdiu bola $10 \mu\text{g/kg}$. Pacienti dostávali jednorazové subkutánne týždenné injekcie počas 24 týždňov. Z týchto 62 pacientov malo 48 pacientov ITP trvajúcu > 12 mesiacov (32 pacientov dostávalo romiplostím a 16 pacientov dostávalo placebo).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol výskyt trvalej odpovede, definovanej ako dosiahnutie najmenej 6-týždňové počty krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 18. až 25. týždňa liečby. Celkovo významne vyšší podiel pacientov v skupine s romiplostímom dosiahol primárny koncový ukazovateľ v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom ($p = 0,0018$). Spolu 22 pacientov (52 %) malo trvalú odpoveď krvných doštičiek v skupine s romiplostímom v porovnaní s 2 pacientmi (10 %) v skupine s placebom: ≥ 1 až < 6 rokov 38 % oproti 25 %; ≥ 6 až < 12 rokov 56 % oproti 11%; ≥ 12 až < 18 rokov 56 % oproti 0.

Aj v podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov bol výskyt trvalej odpovede významne vyšší v skupine s romiplostímom v porovnaní so skupinou s placebom ($p = 0,0022$). Spolu 17 pacientov (53,1 %) malo trvalú odpoveď krvných doštičiek v skupine s romiplostímom v porovnaní s 1 pacientom (6,3 %) v skupine s placebom: ≥ 1 až < 6 rokov 28,6 % oproti 25 %; ≥ 6 až < 12 rokov 63,6 % oproti 0 %; ≥ 12 až < 18 rokov 57,1 % oproti 0 %.

Kompozitná krvácavá príhoda bola definovaná ako klinicky významné krvácavé príhody alebo použitie záchranného lieku s cieľom zabrániť klinicky významnej krvácavej príhode počas 2. až 25. týždňa liečebného obdobia. Klinicky významná krvácavá príhoda bola definovaná ako krvácavá udalosť stupňa ≥ 2 podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), verzia 3.0. Priemerný (SD) počet kompozitných krvácavých príhod bol 1,9 (4,2) pre skupinu s romiplostímom a 4,0 (6,9) pre skupinu s placebom,

pričom medián (Q1, Q3) počtu krvácavých príhod bol 0,0 (0, 2) pre skupinu s romiplostímom a 0,5 (0; 4,5) pre skupinu s placebom. V podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov bol priemerný (SD) počet kompozitných krvácavých príhod 2,1 (4,7) pre skupinu s romiplostímom a 4,2 (7,5) pre skupinu s placebom, pričom medián (Q1, Q3) počtu krvácavých príhod bol 0,0 (0, 2) pre skupinu s romiplostímom a 0,0 (0, 4) v skupine s placebom. Vzhľadom na to, že štatistické testovanie incidencie použitia záchranného lieku nebolo významné, nevykonali sa žiadny štatistický test pre koncový ukazovateľ počtu kompozitných krvácavých príhod.

V štúdií S6 bolo 22 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 1 na liečbu romiplostímom (n = 17) alebo s placebom (n = 5). Dávky sa zvyšovali v prírastkoch 2 µg/kg každé 2 týždne a cieľový počet krvných doštičiek bol $\geq 50 \times 10^9/l$. Liečba romiplostímom viedla k štatisticky významne väčšiemu výskytu odpovede krvných doštičiek v porovnaní s placebom (p = 0,0008). Z týchto 22 pacientov malo 17 pacientov ITP trvajúcú > 12 mesiacov (14 pacientov dostávalo romiplostím a 3 pacienti dostávali placebo). Liečba romiplostímom viedla k štatisticky významne väčšiemu výskytu odpovede krvných doštičiek v porovnaní s placebom (p = 0,0147).

Pediatrickí pacienti, ktorí ukončili predchádzajúcu štúdiu s romiplostímom (vrátane štúdie S5), mali povolené vstúpiť do štúdie S7 (20090340), otvorenej rozšírenej štúdie, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť dlhodobého dávkovania romiplostímu u trombocytopenických pediatrických pacientov s ITP.

V tejto štúdií bolo zaradených spolu 66 pacientov vrátane 54 pacientov (82 %), ktorí ukončili štúdiu S5. Z nich 65 pacientov (98,5 %) dostalo najmenej 1 dávku romiplostímu. Medián (Q1, Q3) trvania liečby bol 135,0 týždňa (95,0 týždňa, 184,0 týždňa). Medián (Q1, Q3) priemernej týždennej dávky bol 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) najčastejšej dávky, ktorú pacienti dostali počas liečebného obdobia, bol 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Zo 66 pacientov zaradených v štúdií malo 63 pacientov ITP trvajúcú > 12 mesiacov. Všetkých 63 pacientov dostalo najmenej 1 dávku romiplostímu. Medián (Q1, Q3) trvania liečby bol 138,0 týždňa (91,1 týždňa, 186,0 týždňa). Medián (Q1, Q3) priemernej týždennej dávky bol 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) najčastejšej dávky, ktorú pacienti dostali počas liečebného obdobia, bol 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

V celej štúdií bol celkový výskyt odpovede krvných doštičiek (1 alebo viac počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ bez použitia záchranného lieku) 93,8 % (n = 61) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách. U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) počtu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 30,0 mesiaca (13,0 mesiaca, 43,0 mesiaca) a medián (Q1, Q3) času v štúdií bol 34,0 mesiaca (24,0 mesiaca, 46,0 mesiaca). U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) percentuálneho podielu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách.

V podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov, celkový výskyt odpovede krvných doštičiek bol 93,7% (n = 59) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách. U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) počtu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 30,0 mesiaca (13,0 mesiaca, 43,0 mesiaca) a medián (Q1, Q3) času v štúdií bol 35,0 mesiaca (23,0 mesiaca, 47,0 mesiaca). U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) percentuálneho podielu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách.

Celkovo 31 pacientov (47,7 %) používalo počas štúdie súbežnú ITP liečbu, vrátane 23 pacientov (35,4 %), ktorí užili záchranný liek, a 5 pacientov (7,7 %), ktorí na začiatku liečby užívali súbežné lieky na ITP. Prevalencia pacientov z hľadiska súbežného užívania liekov na ITP preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 30,8 % (1. až 12. týždeň) do < 20,0 % (13. až 240. týždeň), a potom 0 % od 240. týždňa do konca štúdie.

V podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov, 29 pacientov (46,0 %) používalo počas štúdie súbežnú ITP liečbu, vrátane 21 pacientov (33,3 %), ktorí užili záchranný liek, a 5 pacientov (7,9 %), ktorí na začiatku liečby užívali súbežné lieky na ITP. Prevalencia pacientov z hľadiska súbežného užívania liekov na ITP preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 31,7 % (1. až 12. týždeň) do < 20,0 % (13. až 240. týždeň) a potom 0 % od 240. týždňa do konca štúdie.

Prevalencia pacientov z hľadiska užitia záchranného lieku preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 24,6 % (1. až 12. týždeň) do < 13,0 % (13. až 216. týždeň), potom 0 % po 216. týždni do konca štúdie. Podobné zníženie prevalence pacientov z hľadiska užitia záchranného lieku v priebehu štúdie bolo pozorované v podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov: od 25,4 % (1. až 12. týždeň) do ≤ 13,1 % (13. až 216. týždeň), potom 0 % po 216. týždni do konca štúdie.

Štúdia S8 (20101221) predstavovala dlhotrvajúcu, otvorenú, multicentrickú štúdiu fázy 3 s jednou skupinou, ktorá bola uskutočnená s 203 pediatrickými pacientmi s ITP diagnostikovanou najmenej 6 mesiacov, ktorí podstúpili najmenej 1 predošlú liečbu ITP (s výnimkou romiplostímu) alebo ktorí boli nespôsobilí pre iné liečby ITP. Romiplostím bol podávaný raz za týždeň formou subkutánnej injekcie so začiatkovou dávkou 1 µg/kg s týždennými prírastkami až po maximálnu dávku 10 µg/kg na dosiahnutie cieľového počtu krvných doštičiek medzi $50 \times 10^9/l$ a $200 \times 10^9/l$. Medián veku pacientov bol 10 rokov (rozsah 1 až 17 rokov) a medián trvania liečby bol 155,9 týždňa (rozsah 8,0 až 163,0).

Priemer (SD) a medián percentuálneho času s odpoveďou krvných doštičiek (počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$) v rámci 6 mesiacov od zahájenia liečby romiplostímom bez použitia záchranného lieku za posledné 4 týždne bol 50,57 % (37,01) a 50,0 %, v uvedenom poradí. Celkovo šesťdesiatim pacientom (29,6 %) boli podané záchranné lieky. Záchranné lieky (t. j. kortikosteroidy, transfúzie krvných doštičiek, IVIG, azatioprin, anti-D imunoglobulín a danazol) boli povolené.

Štúdia S8 tiež vyhodnocovala kostnú dreň z hľadiska tvorby retikulínu a kolagénu, ako aj abnormalít u pediatrických pacientov s ITP podstupujúcich liečbu romiplostímom. Na stanovenie retikulínu a kolagénu bola použitá modifikovaná Bauermeisterova škála hodnotenia, zatiaľ čo na dokumentáciu abnormalít kostnej drene boli použité cytogenetiká a fluorescenčná hybridizácia *in situ* (FISH). Na základe priradenia do kohorty v čase zaradenia do štúdie boli pacienti vyhodnotení z hľadiska retikulínu a kolagénu v kostnej dreni v 1. roku (kohorta 1) alebo 2. roku (kohorta 2) v porovnaní s východiskovou kostnou dreňou na začiatku štúdie. Z celkového počtu 79 pacientov zaradených v 2 kohortách malo vyhodnotiteľné biopsie kostnej drene v rámci štúdie 27 z 30 pacientov (90 %) v kohorte 1 a 36 zo 49 pacientov (73,5 %) v kohorte 2. Zvýšená tvorba retikulínových vlákien bola hlásená u 18,5 % pacientov (5 z 27) v kohorte 1 a 47,2 % pacientov (17 z 36) v kohorte 2. U žiadneho z pacientov ktorejkoľvek kohorty nedošlo k rozvoju kolagénovej fibrózy ani abnormalite kostnej drene, ktorá by bola v rozpore so základnou diagnózou ITP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika romiplostímu zahŕňala elimináciu na cieľových štruktúrach, ktorá je pravdepodobne sprostredkovaná TPO receptormi na krvných doštičkách a iných bunkách trombopoetického radu, ako sú megakaryocyty.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 3 až 15 µg/kg romiplostímu sa dosiahli maximálne sérové hladiny romiplostímu u ITP pacientov po 7 – 50 hodinách (medián 14 hodín). Sérové koncentrácie sa medzi pacientmi odlišovali a nekorelovali s podanou dávkou. Zdá sa, že sérové hladiny romiplostímu sú v inverznom vzťahu s počtami krvných doštičiek.

Distribúcia

Distribučný objem romiplostímu po intravenóznom podaní romiplostímu klesal nelineárne zo 122; 78,8 na 48,2 ml/kg pre intravenózne dávky 0,3; 1,0 a 10 µg/kg u zdravých osôb. Tento nelineárny pokles distribučného objemu je v súlade s cieľovou väzbou romiplostímu (na megakaryocyty a krvné doštičky), ktorá sa môže saturovať pri podávaní vysokých dávok.

Eliminácia

Polčas eliminácie romiplostímu u ITP pacientov sa pohyboval od 1 do 34 dní (medián 3,5 dňa).

Eliminácia sérového romiplostímu čiastočne závisí od TPO receptora krvných doštičiek. Ako následok podanej dávky sa u pacientov s vysokým počtom krvných doštičiek pozorovali nízke sérové koncentrácie a naopak. V inom ITP klinickom skúšaní sa nepozorovala žiadna kumulácia sérových koncentrácií po 6 dávkach romiplostímu raz týždenne (3 µg/kg).

Osobitné populácie

Farmakokinetika romiplostímu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene sa neskúmala. Zdá sa, že farmakokinetika romiplostímu nie je klinicky signifikantne ovplyvnená vekom, hmotnosťou ani pohlavím.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje o romiplostíme boli získané z dvoch štúdií u 21 pediatrických pacientov s ITP. V štúdií S6 (20060195), koncentrácie romiplostímu boli dostupné od 17 pacientov v dávkach od 1 do 10 µg/kg. V štúdií S7 (20090340) boli silné koncentrácie romiplostímu od 4 pacientov (2 pri 7 µg/kg a 2 pri 9 µg/kg). Sérové koncentrácie romiplostímu u pediatrických pacientov s ITP boli v rozmedzí pozorovanom u dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali rovnaký rozsah dávok romiplostímu. Podobne ako u dospelých s ITP, farmakokinetika romiplostímu je vysoko variabilná u pediatrických pacientov s ITP a nie je spoľahlivá a prediktívna. Tieto údaje však nie sú dostatočné na vyvodenie zmysluplného záveru týkajúceho sa vplyvu dávky a veku na farmakokinetiku romiplostímu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnili sa toxikologické štúdie s viacnásobnou dávkou romiplostímu na potkanoch trvajúce 4 týždne a na opiciach trvajúce až 6 mesiacov. Vo všeobecnosti sa účinky pozorované počas týchto štúdií týkali trombopoetického účinku romiplostímu a boli podobné bez ohľadu na trvanie štúdie. Reakcie v mieste podania sa tiež týkali podania romiplostímu. Pri všetkých testovaných dávkach sa pozorovala myelofibróza v kostnej dreni potkanov. V týchto štúdiách sa myelofibróza pri zvieratách nepozorovala 4 týždne po skončení liečby, čo naznačuje reverzibilitu.

V jednomesačných toxikologických štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo mierne zníženie počtu červených krviniek, hematokritu a hemoglobínu. Pozoroval sa aj stimulačný účinok na tvorbu leukocytov, pretože počty neutrofilov, lymfocytov, monocytov a eozinofilov v periférnej krvi boli mierne zvýšené. V dlhšie trvajúcej chronickej štúdií s opicami sa nezistil žiadny účinok na erytroidné a leukocytové rady pri podávaní romiplostímu počas 6 mesiacov, kde sa podávanie romiplostímu znížilo z trikrát týždenne na jedenkrát týždenne. Okrem toho v hlavných štúdiách fázy 3 romiplostím neovplyvňoval rady červených a bielych krviniek v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

Z dôvodu tvorby neutralizujúcich protilátok sa farmakodynamické účinky romiplostímu pri potkanoch často znižovali pri dlhodobom podávaní. Toxikokinetické štúdie nepreukázali žiadne interakcie protilátok s meranými koncentraciami. Hoci boli vysoké dávky testované v štúdiách na zvieratách, nemožno spoľahlivo určiť hranice bezpečnosti z dôvodu rozdielov medzi laboratórnymi zvieratami a ľuďmi, čo sa týka citlivosti na farmakodynamický účinok romiplostímu a účinok neutralizujúcich protilátok.

Karcinogenéza

Karcinogénny potenciál romiplostímu sa nehodnotil. Preto riziko potenciálnej karcinogenicity romiplostímu u ľudí zostáva neznáme.

Reprodukčná toxikológia

Vo všetkých vývojových štúdiách sa tvorili neutralizujúce protilátky, ktoré môžu inhibovať účinky romiplostímu. V štúdiách embryofetálneho vývoja myši a potkanov boli pozorované zníženia telesnej hmotnosti matky iba pri myšiach. Pri myšiach sa dokázala zvýšená post-implantačná strata. V štúdií

prenatálneho a postnatálneho vývoja sa pri potkanoch zistilo predĺženie trvania gestácie a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat. O romiplostíme je známe, že prechádza placentárnou bariérou potkanov, a môže sa prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod a stimulovať tvorbu fetálnych krvných doštičiek. Nepozoroval sa žiadny účinok romiplostímu na fertilitu potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sacharóza
L-histidín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Po rekonštitúcii: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 25 °C a na 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom a uchovávaný v pôvodnej injekčnej liekovke.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 4 hodiny pri 25 °C, pokiaľ je zriedený liek uchovávaný v jednorazovej injekčnej striekačke alebo 4 hodiny v chladničke (2 °C – 8 °C), pokiaľ je zriedený liek uchovávaný v pôvodnej injekčnej liekovke.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 4 hodiny pri 25 °C v jednorazových injekčných striekačkách alebo 4 hodiny v chladničke (2 °C – 8 °C) v pôvodných injekčných liekovkách, chránené pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa uchováva v pôvodnom obale, môže sa vybrať z chladničky na dobu 30 dní pri izbovej teplote (do 25 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazová injekčná liekovka (z bezfarebného skla typu I) so zátkou (z chlorobutylovej gummy), s uzáverom (z hliníka) a odklápacím viečkom (z polypropylénu). Viečko 125 µg injekčnej liekovky je béžové, viečko 250 µg injekčnej liekovky je červené a viečko 500 µg injekčnej liekovky je modré.

Škatuľa obsahuje 1 alebo 4 injekčné liekovky s romiplostímom.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

Nplate je sterilný liek, ale bez konzervačnej prísady, a je určený len na jednorazové použitie. Nplate sa má rekonštituovať podľa správnej aseptickkej praxe.

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 0,44 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,25 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 125 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 0,72 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,5 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 1,2 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 1 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Obsah injekčnej liekovky:

Nplate jednorazová injekčná liekovka	Celkový obsah injekčnej liekovky s romiplostímom		Objem sterilnej vody na injekciu		Doručiteľný liek a objem	Výsledná koncentrácia
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg v 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

Na rekonštitúciu lieku sa má použiť iba sterilná voda na injekcie. Roztoky chloridu sodného alebo bakteriostatická voda sa nemajú používať pri rekonštitúcii lieku.

Do injekčnej liekovky sa má vstreknúť voda na injekcie. Obsah injekčnej liekovky sa môže rozpúšťať jemným krúžením a prevracaním. Injekčná liekovka sa nemá pretrepávať ani silno miešať. Rozpúšťanie Nplate trvá zvyčajne menej ako 2 minúty. Roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný a nemá sa podávať, ak obsahuje častice a/alebo zmenil farbu.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Riedenie (je potrebné, ak vypočítaná individuálna dávka pre pacienta je nižšia ako 23 µg)

Počiatočná rekonštitúcia romiplostímu s určenými objemami sterilnej vody na injekcie vedie ku koncentrácii 500 µg/ml v injekčných liekovkách všetkých veľkostí. Ak je vypočítaná individuálna

dávka pre pacienta nižšia ako 23 µg (pozri časť 4.2), potrebný je ďalší krok riedenia na 125 µg/ml so **sterilným injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad**, aby sa zabezpečil presný objem (pozri tabuľku nižšie).

Pokyny na riedenie:

Jednorazová injekčná liekovka Nplate	Tento objem sterilného injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad pridať do rekonštituovanej injekčnej liekovky	Koncentrácia po zriedení
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Na riedenie sa musí použiť iba sterilný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad. Dextróza (5 %) vo vode alebo sterilnej vode na injekcie sa na riedenie nemá použiť. Žiadne iné riedidlá neboli testované.

Podmienky na uchovávanie po zriedení rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. februára 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu.

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 µg romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 µg romiplostímu (500 µg/ml). V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu.

Romiplostím je produkovaný bunkami *Escherichia coli* (*E. coli*) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely.

Rozpúšťadlo je číra bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nplate je indikovaný dospelým pacientom na liečbu primárnej imunitnej trombocytopenie (ITP), ktorí sú rezistentní voči iným liečbam (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení.

Dávkovanie

Nplate sa má podávať jedenkrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie.

Počiatočná dávka

Počiatočná dávka romiplostímu je 1 µg/kg momentálnej telesnej hmotnosti.

Výpočet dávky

Počiatočná alebo následná dávka podávaná jedenkrát týždenne:	Hmotnosť* v kg x Dávka v $\mu\text{g}/\text{kg}$ = Individuálna dávka pre pacienta v μg
Objem určený na podanie:	Dávka v μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = Množstvo určené na aplikáciu v ml
Príklad:	Pacient s hmotnosťou 75 kg začína dávkou 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ romiplostímu. Individuálna dávka pre pacienta = 75 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 75 μg Zodpovedajúce množstvo roztoku Nplate určené na aplikáciu = 75 μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = 0,15 ml

*Pri výpočte dávky romiplostímu na začiatku liečby sa má vždy vychádzať z momentálnej telesnej hmotnosti. Ďalšie úpravy dávky vychádzajú len zo zmien v počte krvných doštičiek a uskutočňujú sa v prírastkoch o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (pozri tabuľku nižšie).

Úpravy dávky

Na výpočet dávky na začiatku terapie sa má použiť momentálna telesná hmotnosť pacienta. Dávka romiplostímu jedenkrát týždenne sa má zvýšiť v prírastkoch o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, až kým sa u pacienta nedosiahne počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Množstvo krvných doštičiek sa má vyšetrovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ po dobu minimálne 4 týždňov bez úpravy dávky). Počet krvných doštičiek sa má následne vyšetrovať raz za mesiac. Maximálna dávka 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jedenkrát týždenne sa nemá prekročiť.

Dávku upravujte nasledujúcim spôsobom:

Počet krvných doštičiek ($\times 10^9/\text{l}$)	Postup
< 50	Zvýšte dávku podávanú jedenkrát týždenne o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 150 počas dvoch nasledujúcich týždňov	Znížte dávku podávanú jedenkrát týždenne o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 250	Nepodávajte, ďalej pokračujte vo vyšetrovaní počtu krvných doštičiek raz za týždeň Pri poklese počtu krvných doštičiek na < 150 $\times 10^9/\text{l}$ pokračujte v podávaní jedenkrát týždenne v dávke zníženej o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Z dôvodu interindividuálnej rozličnej odpovede krvných doštičiek môže u niektorých pacientov po znížení dávky alebo vysadení liečby náhle klesnúť počet krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/\text{l}$. V týchto prípadoch sa majú zvážiť, ak je to klinicky vhodné, vyššie cut-off hladiny krvných doštičiek na zníženie dávky ($200 \times 10^9/\text{l}$) a na prerušenie liečby ($400 \times 10^9/\text{l}$) podľa úsudku lekára.

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na romiplostím v rámci odporúčaného dávkovania sa majú okamžite hľadať príčinné faktory (pozri časť 4.4, strata odpovede na romiplostím).

Ukončenie liečby

Liečba romiplostímom sa má ukončiť, ak sa po štyroch týždňoch liečby romiplostímom s najvyššou týždennou dávkou 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ počet krvných doštičiek nezvýši na hodnotu, ktorá je dostatočná na zabránenie klinicky závažnému krvácaniu.

Pacientov treba pravidelne klinicky vyšetovať a o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia; u pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu, má ísť aj o posúdenie z hľadiska splenektómie. Po skončení liečby je pravdepodobný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U pacientov vo veku < 65 a ≥ 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti (pozri časť 5.1). Hoci na základe týchto údajov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre starších pacientov, odporúča sa opatrnosť, pretože v klinických štúdiách bol dosiaľ zahrnutý len malý počet starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu 250/500 µg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, používaného aj na svojpomocné podanie u vhodných dospelých pacientov, neboli u pacientov vo veku do 18 rokov stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Svojpomocné podanie romiplostímu nie je dovolené u pediatrických pacientov. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Na podávanie lieku tejto populácii môžu byť vhodnejšie iné liekové formy/sily.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Romiplostím sa nemá používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 7), pokiaľ očakávaný prínos neprevýši identifikované riziko trombózy portálnej vény u pacientov s trombocytopeniou v súvislosti s insuficienciou pečene liečenou agonistami trombopoetínu (TPO) (pozri časť 4.4).

Ak sa použitie romiplostímu považuje za nevyhnutné, je potrebné starostlivo sledovať počet krvných doštičiek, aby sa minimalizovalo riziko tromboembolických komplikácií.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V týchto skupinách pacientov sa neuskutočnili žiadne oficiálne klinické skúšania. Nplate sa má používať opatrne u týchto pacientov.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Po rekonštitúcii prášku sa injekčný roztok Nplate podáva subkutánne. Objem injekcie môže byť veľmi malý. Počas prípravy Nplate je potrebná opatrnosť pri výpočte dávky a rekonštitúcii so správnym objemom sterilnej vody na injekciu. Špeciálna opatrnosť je potrebná na zaistenie, že z injekčnej liekovky je natiagnutý správny objem Nplate na subkutánne podanie – je potrebné používať injekčnú striekačku s dielikmi po 0,01 ml.

Pacienti, ktorí majú stabilný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas minimálne 4 týždňov bez úpravy dávky, môžu si podľa zväzenia dohliadajúceho lekára sami podávať injekčný roztok Nplate. Pacienti, ktorí sú schopní svojpomocne si podávať Nplate, majú absolvovať školenie na tieto procedúry.

Po prvých 4 týždňoch svojpomocného podávania by mal byť pacient počas rekonštitúcie a podávania Nplate opäť pod dohľadom. Môžu v tom pokračovať iba pacienti, ktorí preukážu schopnosť rekonštitúcie a svojpomocného podania lieku Nplate.

Pokyny na rekonštitúciu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na bielkoviny pochádzajúce z *E. coli*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Opätovný výskyt trombocytopénie a krvácania po skončení liečby

Trombocytopénia sa pravdepodobne opätovne vyskytne po skončení liečby romiplostímom. Ak sa preruší liečba romiplostímom v prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok, riziko krvácania je zvýšené. U pacientov sa má starostlivo sledovať zníženie počtu krvných doštičiek a vhodnou liečbou zamedziť krvácaniu po skončení liečby romiplostímom. Po skončení liečby romiplostímom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných nariadení na liečbu. Vhodná liečba sa môže skladať z prerušenia podávania antikoagulancií a/alebo protidoštičkovej liečby, výmeny antikoagulačnej liečby alebo podpornej doštičkovej liečby.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

Zvýšenie retikulínu kostnej drene je pravdepodobne výsledkom stimulácie TPO receptora, ktorá vedie k zvýšenému počtu megakaryocytov v kostnej dreni, čo môže následne uvoľniť cytokíny. Morfológické zmeny v periférnych krvných bunkách môžu naznačovať zvýšený retikulín, ktorý sa dá zistiť biopsiou kostnej drene. Preto sa pred liečbou romiplostímom a počas nej odporúčajú vyšetrenia bunkových morfológických anomálií použitím periférneho krvného náteru a kompletného krvného obrazu (CBC). Informácie o nárastoch retikulínu pozorovaných v klinických štúdiách s romiplostímom sú uvedené v časti 4.8.

Ak sa u pacientov zistí nedostatok účinnosti a anomálie periférneho krvného náteru, podávanie romiplostímu sa má ukončiť, treba vykonať lekársku prehliadku a zvážiť biopsiu kostnej drene s vhodným ofarbením retikulínu. Ak je dostupný výsledok predchádzajúcej biopsie kostnej drene, je vhodné urobiť porovnanie. Ak je účinnosť zachovaná a zároveň sú u pacientov pozorované anomálie periférneho krvného náteru, lekár má urobiť príslušné klinické posúdenie vrátane zváženia biopsie kostnej drene a znovu sa má prehodnotiť pomer prínosu a rizika pre romiplostím a pre alternatívne možnosti liečby ITP.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

Počet krvných doštičiek nad normálne rozmedzie predstavuje riziko trombotických/tromboembolických komplikácií. Výskyt trombotických/tromboembolických udalostí pozorovaných v klinických štúdiách bol 6,0 % pri romiplostíme a 3,6 % pri placebe. Opatrnosť je potrebná pri podávaní romiplostímu pacientom so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu vrátane vrodených (napr. faktor V Leiden) alebo získaných rizikových faktorov (napr. deficit ATIII, antifosfolipidový syndróm), pokročilého veku, pacientov s dlhodobými obdobiami imobilizácie, malignít, kontraceptív a hormonálnej substitučnej liečby, chirurgického zákroku/traumy, obezity a fajčenia, ale aj iných faktorov.

U pacientov s chronickým ochorením pečene užívajúcich romiplostím sa zaznamenali prípady tromboembolických príhod (TEE) vrátane trombózy portálnej vény. Romiplostím sa má používať opatrne u týchto skupín pacientov. Je potrebné riadiť sa pokynmi na úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Chyby v liečbe

U pacientov liečených liekom Nplate sa zaznamenali chyby v liečbe vrátane predávkovania a poddávkovania, je potrebné postupovať podľa pokynov na výpočet dávky a úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Predávkovanie môže viesť k nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek súvisiacemu s trombotickými/tromboembolickými komplikáciami. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýšil, vysaďte Nplate a sledujte počet krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate nasadzte znova v súlade s odporúčaniami na dávkovanie a podanie. Poddávkovanie môže mať za následok nižší počet krvných doštičiek, ako sa očakáva, a možnosť výskytu krvácania. U pacientov dostávajúcich Nplate sa má sledovať počet krvných doštičiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.9).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

Pozitívny pomer prínosu a rizika pre romiplostím je stanovený len na liečbu trombocytopenie spojenej s ITP (pozri časť 4.1) a romiplostím nesmie byť použitý pri iných klinických stavoch spojených s trombocytopeniou.

Diagnóza ITP u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických príčin výskytu trombocytopenie, zvlášť diagnóza MDS musí byť vylúčená. Aspiráciu a biopsiu kostnej drene je zvyčajne potrebné urobiť v priebehu ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u tých, ktorí majú systémové príznaky alebo abnormálne prejavy, ako je zvýšený počet nezrelých buniek v periférii.

V klinických skúšaní, ktoré skúmali liečbu romiplostímom u pacientov s MDS, sa pozorovali prípady prechodných nárastov nezrelých buniek a zaznamenali sa prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej leukémie (AML). V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerickej prevahy progresie ochorenia do AML a zvýšenia počtu cirkulujúcich nezrelých buniek o viac ako 10 % u pacientov liečených romiplostímom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML v porovnaní s nižším rizikom MDS.

Romiplostím sa nesmie používať na liečbu trombocytopenie spôsobenej MDS ani trombocytopenie zapríčinené iným spôsobom ako je ITP mimo klinických štúdií.

Strata odpovede na romiplostím

Pri strate odpovede alebo neschopnosti udržať odpoveď krvných doštičiek na liečbu romiplostímom v rámci odporúčaného dávkovania sa majú hľadať príčinné faktory vrátane imunogenicity (pozri časť 4.8) a zvýšeného retikulínu kostnej drene (pozri časť vyššie).

Účinky romiplostímu na červené a biele krvinky

Zmeny parametrov červených (zníženie) a bielych (zvýšenie) krviniek boli pozorované v predklinických toxikologických štúdiách (potkan a opica), ako aj u ITP pacientov. U pacientov sa bez ohľadu na status splenektómie môžu súbežne vyskytnúť anémia a leukocytóza (v 4-týždňovom časovom rozpätí), častejšie sa však pozorovali u pacientov po splenektómii. Monitorovanie týchto parametrov sa má zväžiť u pacientov liečených romiplostímom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Možné interakcie romiplostímu so súčasne podávanými liekmi z dôvodu väzby na plazmatické bielkoviny zostávajú neznáme.

Lieky používané na liečbu ITP v kombinácii s romiplostímom v klinických skúšaníach zahŕňali kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprín, intravenózne imunoglobulín (IVIG) a anti-D imunoglobulín. Pri kombinovaní romiplostímu s inými liekmi na liečbu ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neprekročili odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

Používanie kortikosteroidov, danazolu a azatioprínu sa môže znížiť alebo ukončiť, ak sa podávajú v kombinácii s romiplostímom (pozri časť 5.1). Pri znižovaní alebo prerušení iných liečob ITP sa má sledovať počet krvných doštičiek, aby počty krvných doštičiek neklesli pod odporúčané rozmedzie (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití romiplostímu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali, že romiplostím prechádzal placentou a zvyšoval počet krvných doštičiek plodov. V štúdiách na zvieratách sa vyskytovali aj poimplantačná strata a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat (pozri časť 5.3).

Romiplostím sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa romiplostím a metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu romiplostímom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

O fertilitate nie sú k dispozícii žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nplate má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov vyskytli mierne až stredne závažné prechodné závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaníach, bol celkový výskyt všetkých nežiaducich reakcií u pacientov liečených romiplostímom 91,5 % (248/271). Priemerné trvanie expozície romiplostímu u tejto skúmanej populácie bolo 50 týždňov.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu objaviť v priebehu liečby liekom Nplate, sú: opätovný výskyt trombocytopenie a krvácania po vysadení liečby, zvýšenie retikulínu kostnej drene, trombotické/tromboembolické komplikácie, chyby v liečbe a progresia existujúceho MDS do AML. Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami sú hypersenzitívne reakcie (zahŕňajúce prípady vyrážky, urtikárie a angioedému) a bolesť hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov podľa MedDRA a skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúceho výskytu.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest rinitída***	gastroenteritída faryngitída*** konjunktivitída*** infekcia ucha*** sinusitída***/** bronchitída****	chrípka, lokalizovaná infekcia, nazofaryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			mnohonásobný myelóm, myelofibróza
Poruchy krvi a lymfatického systému		porucha kostnej drene*, trombocytopénia*, anémia	aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukocytóza, splenomegália, trombocytémia, zvýšený počet krvných doštičiek, abnormálny počet krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita**	angioedém	
Poruchy metabolizmu a výživy			intolerancia alkoholu, anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia, dna
Psychické poruchy		nespavosť	depresia, abnormálne sny
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, migréna, parestézia	klonus, dysgeúzia, hypestézia, hypogeúzia, periférna neuropatia, trombóza priečných splavov
Poruchy oka			konjunktiválna hemorágia, porucha akomodácie, slepota, porucha oka, očný pruritus, zvýšená lakrimácia, papilodém, poruchy videnia,
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	infarkt myokardu, zvýšená frekvencia srdca

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy ciev		sčervenanie	hlboká žilová trombóza, hypotenzia, periférna embólia, periférna ischémia, flebitída, povrchová tromboflebitída, trombóza, erytromelalgia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	orofaryngeálna bolesť***	pľúcna embólia*	kašeľ, rinorea, suchosť v hrdle, dyspnoe, kongescia nosa, bolestivé dýchanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť v hornej časti brucha***	nauzea, hnačka, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia	vracanie, rektálna hemorágia, zápach z úst, dysfágia, gastro-ezofageálna refluxná choroba, hematochézia, hemorágia z úst, žalúdočný dyskomfort, stomatitída, zmena sfarbenia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest			trombóza portálnej vény, zvýšenie transaminázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, ekchymóza, vyrážka	alopécia, fotosenzitívna reakcia, akné, kontaktná dermatitída, suchá koža ekzém, erytém, exfoliatívna vyrážka, abnormálny rast vlasov, prurigo, purpura, papulózna vyrážka, pruritická vyrážka, kožný nodulus, abnormálny zápach kože, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v kostiach	napnuté svalstvo, svalová slabosť, bolesť ramena, svalové zášklby
Poruchy obličiek a močových ciest			prítomnosť bielkovín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			vaginálna hemorágia

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu, periférny edém, ochorenie podobné chrípke, bolesť, asténia, pyrexia, zimnica, reakcia v mieste podania periférny opuch***	hemorágia v mieste podania, bolesť na hrudi, podráždenosť, nevoľnosť, edém tváre, pocit horúčavy, pocit nervozity
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšený krvný tlak, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená telesná teplota, znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		kontúzia	

* pozri časť 4.4

** Hypersenzitívne reakcie vrátane prípadov vyrážky, urtikárie a angioedému

*** Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách

**** Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u dospelých pacientov s ITP trvajúcou najviac 12 mesiacov

Dospelá populácia s ITP trvajúcou najviac 12 mesiacov

Bezpečnostný profil romiplostímu bol podobný naprieč dospelými pacientmi bez ohľadu na trvanie ITP. Konkrétne v integrovanej analýze ITP trvajúcej ≤ 12 mesiacov ($n = 311$) bolo spomedzi pacientov z 9 štúdií ITP zahrnutých 277 dospelých pacientov s ITP trvajúcou ≤ 12 mesiacov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka romiplostímu (pozri tiež časť 5.1). V tejto integrovanej analýze sa u pacientov s ITP trvajúcou najviac 12 mesiacov, liečených romiplostímom, vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie (najmenej 5 % výskyt a najmenej 5 % častejšie s liekom Nplate pri porovnaní s placebom alebo štandardnou liečbou), ktoré však neboli pozorované u dospelých pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov: bronchitída, sinusitída (hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Pediatrická populácia

V pediatrických štúdiách bolo 282 pediatrických ITP pacientov liečených romiplostímom v 2 kontrolovaných a v 3 nekontrolovaných klinických skúšaniach. Medián trvania expozície bol 65,4 týždňa. Celkový bezpečnostný profil bol podobný profilu pozorovanému u dospelých.

Nežiaduce reakcie u detí sú získané z každého randomizovaného súboru pediatrických pacientov s ITP, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť (2 kontrolované klinické skúšania) a súboru pediatrických pacientov s ITP, u ktorých sa hodnotila bezpečnosť (2 kontrolované a 3 nekontrolované klinické skúšania), kde bol výskyt najmenej o 5 % vyšší v skupine s romiplostímom v porovnaní s placebom a najmenej 5 % výskyt u pacientov liečených romiplostímom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 rok a starších boli infekcia horných dýchacích ciest, rinitída, kašeľ, orofaryngeálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, diareja, vyrážka, pyrexia, kontúzia (hlásené veľmi často ($\geq 1/10$)) a faryngitída, konjunktivitída, infekcia ucha, gastroenteritída, sinusitída, purpura, urtikária a periférny opuch (hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Orofaryngeálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, rinitída, faryngitída, konjunktivitída, infekcia ucha, sinusitída a periférny opuch boli ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované v štúdiách s dospelými.

Niektoré nežiaduce reakcie pozorované u dospelých boli hlásené častejšie u pediatrických pacientov, napríklad kašeľ, diarea, vyrážka, pyrexia a kontúzia boli hlásené u pediatrických pacientov veľmi často ($\geq 1/10$) a purpura a urtikária boli hlásené u pediatrických pacientov často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem toho sa za reakcie súvisiace s liečbou považovali aj udalosti uvedené nižšie.

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe s dospelými bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácavými príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/l$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupňa sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Medzi skupinou pacientov liečenou liekom Nplate a skupinou liečenou placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácavých príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s dospelými 9 pacientov hlásilo krvácavú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov liečených placebom (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

V pediatickej štúdií fázy 3 priemerný (SD) počet kompozitných krvácavých príhod (pozri časť 5.1) bol 1,9 (4,2) v skupine s romiplostímom a 4,0 (6,9) v skupine s placebom.

Trombocytóza

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, boli hlásené 3 prípady trombocytózy, $n = 271$. V súvislosti so zvýšeným počtom krvných doštičiek u ktoréhokoľvek z týchto 3 pacientov neboli hlásené žiadne klinické následky.

Trombocytóza sa u pediatrických pacientov vyskytovala menej často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), s výskytom 1 (0,4 %). Výskyt bol 1 (0,4 %) ako pri stupni ≥ 3 , tak aj pri závažnej trombocytóze.

Trombocytopenia po skončení liečby

Na základe analýzy všetkých dospelých pacientov s ITP, ktorí dostávali romiplostím v 4 kontrolovaných a 5 nekontrolovaných klinických skúšaní, boli hlásené 4 prípady trombocytopenie po skončení liečby, $n = 271$ (pozri časť 4.4).

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

V randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s MDS bola liečba romiplostímom predčasne ukončená z dôvodu numerického zvýšenia progresie MDS do AML a prechodného zvýšenia počtu nezrelých buniek u pacientov liečených romiplostímom v porovnaní s placebom. Z pozorovaných prípadov progresie MDS do AML boli pacienti s RAEB-1 podtypom MDS na začiatku náchylnejší na výskyt progresie ochorenia do AML (pozri časť 4.4). Celkové prežívanie bolo podobné placebo.

Zvýšenie retikulínu kostnej drene

V klinických skúšaníach bola liečba romiplostímom vysadená u 4 z 271 pacientov z dôvodu hromadenia retikulínu v kostnej dreni. U 6 ďalších pacientov sa retikulín pozoroval po biopsii kostnej drene (pozri časť 4.4).

V pediatrickom klinickom skúšaní (pozri časť 5.1) s pacientmi s hodnotiteľnou biopsiou kostnej drene počas štúdie sa u 5 z 27 pacientov (18,5 %) vyvinul zvýšený retikulín v 1. roku po expozícii romiplostímu (kohorta 1) a u 17 z 36 pacientov (47,2 %) sa vyvinul zvýšený retikulín v 2. roku po expozícii romiplostímu (kohorta 2). U žiadneho pacienta sa však nepreukázali akékoľvek abnormality kostnej drene, ktoré by boli v rozpore so základnou diagnózou ITP na začiatku alebo počas liečby.

Imunogenicita

V klinických skúšaníach sa u dospelých pacientov s ITP zisťovali protilátky proti romiplostímu a TPO. Kým 5,7 % (60/1 046) pacientov bolo pozitívnych na tvorbu viažucích protilátok proti romiplostímu a 3,2 % (33/1 046) na protilátky proti TPO, len 4 pacienti boli pozitívni na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu, tieto protilátky však nereagovali skrížene s endogénnym TPO. Dvaja z týchto 4 pacientov mali negatívny test na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu pri poslednej kontrole pacienta (prechodne pozitívni) a 2 pacienti zostali pozitívni pri poslednej kontrole pacienta (pretrvávajúce protilátky). Incidencia preexistujúcich protilátok proti romiplostímu bola 3,3 % (35/1 046) a protilátok proti TPO 3,0 % (31/1 046).

V pediatrických štúdiách bol výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu kedykoľvek 9,6 % (27/282). Z 27 pacientov mali 2 pacienti preexistujúce viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti romiplostímu už na začiatku liečby. Okrem toho sa u 2,8 % (8/282) rozvinuli neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Celkovo 3,9 % (11/282) pacientov malo viažuce protilátky proti TPO kedykoľvek počas liečby romiplostímom. Z 11 pacientov mali 2 pacienti preexistujúce viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti TPO. Jeden pacient (0,35 %) mal po začiatku liečby slabý pozitívny výsledok na neutralizujúce protilátky proti TPO počas účasti v štúdiu (konzistentne negatívny na protilátky proti romiplostímu), pričom na začiatku liečby mal negatívny výsledok. Pacient preukázal prechodnú protilátkovú odozvu neutralizujúcimi protilátkami proti TPO, pričom mal negatívny výsledok pri poslednej kontrole pacienta v rámci trvania štúdie.

Do postmarketingovej registračnej štúdie bolo zaradených 19 potvrdených pediatrických pacientov. Výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu po liečbe bol 16 % (3/19), z čoho 5,3 % (1/19) boli pozitívne na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Neboli zistené žiadne protilátky proti TPO. Do tejto štúdie bolo zaradených celkovo 184 potvrdených dospelých pacientov; u týchto pacientov bol výskyt viažucích protilátok proti romiplostímu po liečbe 3,8 % (7/184), z čoho 0,5 % (1/184) boli pozitívne na neutralizujúce protilátky proti romiplostímu. Celkovo u 2,2 % (4/184) dospelých pacientov sa vyvinuli viažuce, nie neutralizujúce protilátky proti TPO.

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenicity. Ak existuje podozrenie na tvorbu neutralizujúcich protilátok, kontaktujte miestneho zástupcu Držiteľa rozhodnutia o registrácii (pozri časť 6 písomnej informácie pre používateľa) kvôli vyšetreniu protilátok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pri potkanoch, ktorým sa podávala jednorazová dávka 1 000 µg/kg (100-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg), ani pri opiciach po opakovanom podávaní romiplostímu v dávke 500 µg/kg (50-násobok maximálnej klinickej dávky 10 µg/kg) sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania sa môžu počty krvných doštičiek nadmerne zvýšiť a môžu mať za následok trombotické/tromboembolické komplikácie. Ak sa počet krvných doštičiek nadmerne zvýši, ukončíte podávanie Nplate a sledujte počty krvných doštičiek. Liečbu liekom Nplate začnete znova podľa odporúčani pre dávkovanie a podávanie (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká, ATC kód: B02BX04

Mechanizmus účinku

Romiplostím je Fc-peptidový fúzny proteín (peptilátka), ktorý signalizuje a aktivuje intracelulárne transkripčné dráhy prostredníctvom TPO receptora (známeho aj ako cMpl) na zvýšenie tvorby krvných doštičiek. Peptilátková molekula sa skladá z Fc domény ľudského imunoglobulínu IgG1, ktorej každá jednoreťazcová podjednotka sa kovalentne viaže C-terminálom na peptidový reťazec obsahujúci 2 domény, ktoré sa viažu na TPO receptor.

Romiplostím nemá žiadnu sekvenciu aminokyselín homológnu s endogénnym TPO. V predklinických a klinických skúšaníach žiadne anti-romiplostímové protilátky nereagovali skrížene s endogénnym TPO.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v liečbe trvajúcej až 3 roky. V klinických skúšaníach viedla liečba romiplostímom k zvýšeniu počtu krvných doštičiek, ktoré bolo závislé od dávky. Čas do dosiahnutia maximálneho účinku na počet krvných doštičiek je približne 10 – 14 dní a nezávisí od dávky. Po jednorazovej subkutánnej dávke 1 až 10 µg/kg romiplostímu podanej pacientom s ITP bol maximálny počet krvných doštičiek 1,3- až 14,9-krát vyšší ako pôvodný počet krvných doštičiek v priebehu 2 až 3 týždňov a medzi pacientmi bola odpoveď rôzna. Počty krvných doštičiek u pacientov s ITP, ktorí dostali 6 dávok 1 alebo 3 µg/kg romiplostímu raz týždenne, sa pohybovali v rozsahu 50 až 450 x 10⁹/l u väčšiny pacientov. Z 271 pacientov, ktorí dostali romiplostím v klinických skúšaníach s ITP, bolo 55 (20 %) vo veku 65 rokov a viac a 27 (10 %) vo veku 75 a viac. Medzi staršími a mladšími pacientmi sa v placebom kontrolovaných štúdiách nezistili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

Výsledky z hlavných placebom kontrolovaných štúdií

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu bola hodnotená v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých s ITP, ktorí pred vstupom do štúdie absolvovali aspoň jednu liečbu a sú predstaviteľmi celého spektra takýchto pacientov s ITP.

Štúdia S1 (20030212) hodnotila pacientov, ktorí neabsolvovali splenektómiu a nedostatočne odpovedali alebo neznášali predchádzajúce spôsoby liečby. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP s mediánom 2,1 roka (rozsah 0,1 až 31,6). Pacienti pred vstupom do štúdie podstúpili liečby ITP s mediánom počtu 3 (rozsah 1 až 7). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (90 % všetkých pacientov), imunoglobulíny (76 %), rituximab (29 %), cytotoxické liečby (21 %), danazol (11 %) a azatioprín (5 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek 19 x 10⁹/l.

Štúdia S2 (20030105) hodnotila pacientov, ktorí absolvovali splenektómiu a mali aj naďalej trombocytopéniu. Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP s mediánom 8 rokov (rozsah 0,6 až 44,8). Okrem splenektómie pacienti pred vstupom do štúdie podstúpili liečby ITP s mediánom počtu 6 (rozsah 3 až 10). Predchádzajúce spôsoby liečby zahŕňali kortikosteroidy (98 % všetkých

pacientov), imunoglobulíny (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxické liečby (68 %) a azatioprín (24 %). Pri vstupe do štúdie mali pacienti medián počtu krvných doštičiek $14 \times 10^9/l$.

Obidve štúdie mali rovnaký dizajn. Pacienti (≥ 18 rokov) boli randomizovaní v pomere 2 : 1, aby dostávali počiatočnú dávku romiplostímu $1 \mu\text{g/kg}$ alebo placebo. Pacienti dostávali subkutánne injekcie jedenkrát za týždeň počas 24 týždňov. Dávky boli upravené tak, aby sa udržali počty krvných doštičiek (50 až $200 \times 10^9/l$). V oboch štúdiách sa dokázala účinnosť zvýšením podielu pacientov, ktorí dosiahli trvalú odpoveď krvných doštičiek. Medián priemernej týždennej dávky pre pacientov po splenektómii bol $3 \mu\text{g/kg}$ a pre pacientov, ktorí nepodstúpili splenektómiu, bol $2 \mu\text{g/kg}$.

Významne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali romiplostím, dosiahol trvalú odpoveď krvných doštičiek v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo v obidvoch štúdiách. Po prvých štyroch týždňoch štúdie romiplostím udržoval počty krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ u 50 % až 70 % pacientov počas 6 mesiacov liečby v placebom kontrolovaných štúdiách. V skupine s placebom bolo 0 % až 7 % pacientov schopných dosiahnuť odpoveď krvných doštičiek počas 6 mesiacov liečby. Súhrn kľúčových cieľov účinnosti je uvedený nižšie.

Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti z placebom kontrolovaných štúdií

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-hodnota	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Počet (%) pacientov s celkovou odpoveďou krvných doštičiek^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Priemerný počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Počet (%) pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-hodnota	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Štúdia 1 pacienti bez splenektómie		Štúdia 2 pacienti po splenektómii		Kombinované štúdie 1 & 2	
	romiplostím (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostím (n = 83)	placebo (n = 42)
Počet (%) pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek pri stabilnej dávke^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-hodnota	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Trvalá odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 6- alebo viackrát počas 18 – 25 týždňov štúdie, pričom záchranná liečba nie je nikdy potrebná počas liečby.

^b Celková odpoveď krvných doštičiek je definovaná ako dosiahnutie trvalých alebo prechodných odpovedí krvných doštičiek. Prechodná odpoveď krvných doštičiek bola definovaná ako týždenný počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ 4- alebo viackrát počas 2 – 25 týždňov štúdie bez trvalej odpovede krvných doštičiek. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^c Počet týždňov s odpoveďou krvných doštičiek je definovaný ako počet týždňov s počtami krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 2 – 25 týždňov štúdie. Pacient nemusí mať týždennú odpoveď počas 8 týždňov po podaní akýchkoľvek záchranných liekov.

^d Záchranná liečba je definovaná ako akákoľvek liečba podaná na zvýšenie počtov krvných doštičiek. Pacienti, ktorí potrebovali záchranné lieky, sa nepovažovali za pacientov s trvalou odpoveďou krvných doštičiek. Záchranné liečby povolené v štúdiu boli IVIG, transfúzie krvných doštičiek, anti-D imunoglobulíny a kortikosteroidy.

^e Stabilná dávka je definovaná ako dávka udržiavaná $\pm 1 \mu g/kg$ počas posledných 8 týždňov liečby.

Výsledky štúdií u dospelých pacientov s novo diagnostikovanou a pretrvávajúcou ITP

Štúdia S3 (20080435) predstavovala otvorenú štúdiu u dospelých pacientov s jednou skupinou, u ktorých došlo k nedostatočnej odpovedi (počet krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$) na prvolíniovú liečbu. Do štúdie bolo zaradených 75 pacientov, ktorých medián veku bol 39 rokov (rozsah 19 až 85) a 59 % z nich boli ženy.

Medián času od diagnostikovania ITP po zaradenie do štúdie bol 2,2 mesiaca (rozsah 0,1 až 6,6). Šesťdesiat percent pacientov (n = 45) malo ITP trvajúcu < 3 mesiace a 40 % (n = 30) malo ITP trvajúcu ≥ 3 mesiace. Medián počtu krvných doštičiek pri skríningu bol $20 \times 10^9/l$. Predošlé liečby ITP zahŕňali kortikosteroidy, imunoglobulíny a anti-D imunoglobulíny. Pacienti, ktorí už dostávali liečby ITP v konštantnom dávkovaní, mohli pokračovať a naďalej dostávať tieto liečby počas celého trvania štúdií. Záchranné liečby (t. j. kortikosteroidy, IVIG, transfúzie krvných doštičiek, anti-D imunoglobulín, dapsón, danazol a azatioprin) boli povolené.

Pacienti dostávali raz týždenne s.c. injekciu romiplostímu počas 12-mesačného obdobia liečby s individuálnym prispôbením dávky na zachovanie počtu krvných doštičiek ($50 \times 10^9/l$ až $200 \times 10^9/l$). Počas štúdie bol medián týždennej dávky romiplostímu $3 \mu g/kg$ (25. – 75. percentil: 2 – 4 $\mu g/kg$).

Zo 75 pacientov zaradených v štúdiu 20080435 malo počas 12-mesačného obdobia liečby 70 pacientov (93 %) odpoveď krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$. Priemerný počet mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek počas 12-mesačného obdobia liečby bol 9,2 mesiaca (95 % CI: 8,3; 10,1); medián bol 11 mesiacov (95 % CI: 10, 11). Kaplanov-Meierov odhad mediánu času do prvej odpovede krvných doštičiek bol 2,1 týždňa (95 % CI: 1,1; 3,0). U dvadsiatich štyroch pacientov (32 %) došlo k remisii bez liečby, ktorá bola stanovená ako udržanie si počtu krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 6 mesiacov pri absencii romiplostímu i akéhokoľvek iného lieku na ITP (súbežného alebo záchranného); medián času do začiatku udržania si počtu krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 6 mesiacov bol 27 týždňov (rozsah 6 až 57).

V integrovanej analýze účinnosti bolo medzi pacientmi v 9 štúdiách ITP (vrátane štúdie S3) zahrnutých 277 dospelých pacientov s ITP trvajúcou ≤ 12 mesiacov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka romiplostímu. Z 277 romiplostímom liečených pacientov malo 140 pacientov novo diagnostikovanú ITP (trvanie ITP < 3 mesiace) a 137 pacientov malo pretrvávajúcu ITP (trvanie ITP ≥ 3 až ≤ 12 mesiacov). Percentuálny počet pacientov dosahujúcich trvalú odpoveď krvných doštičiek definovaných ako najmenej 6 týždenných počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 18. až 25. týždňa liečby bol 50 % (95 % CI: 41,4 % až 58,6 %) v prípade 140 pacientov s novo diagnostikovanou ITP a 55 % (95 % CI: 46,7 % až 64,0 %) v prípade 137 pacientov s pretrvávajúcou ITP. Medián (Q1, Q3) percentuálneho času s odpoveďou krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ bol 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) v prípade pacientov s novo diagnostikovanou ITP a 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) v prípade pacientov s pretrvávajúcou ITP, v uvedenom poradí. Taktiež percentuálny počet pacientov vyžadujúcich záchranné lieky bol 47,4 % v prípade pacientov s novo diagnostikovanou ITP a 44,9 % v prípade pacientov s pretrvávajúcou ITP.

Výsledky štúdií v porovnaní so štandardnou starostlivosťou (ŠS) u pacientov bez splenektómie

Štúdia S4 (20060131) bola otvorené randomizované 52-týždňové klinické skúšanie s pacientmi, ktorí dostávali romiplostím alebo liečbu v rámci štandardnej starostlivosti (ŠS). Pri vstupe do štúdie mali pacienti diagnostikovanú ITP s mediánom 2 roky (rozsah 0,01 až 44,2). V tejto štúdií sa hodnotili pacienti bez splenektómie s ITP a počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostím bol podávaný 157 pacientom formou subkutánnej (s.c.) injekcie raz týždenne začínúc s dávkou 3 $\mu g/kg$, ktorá bola počas štúdie upravovaná v rozmedzí 1 – 10 $\mu g/kg$, aby sa počet krvných doštičiek udržal medzi 50 a 200 $\times 10^9/l$. 77 pacientov dostávalo liečbu ŠS podľa štandardnej praxe zdravotníckeho zariadenia alebo podľa terapeutických odporúčaní.

Celková miera incidencie splenektómie bola 8,9 % (14 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 36,4 % (28 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) (romiplostím vs ŠS) bol 0,17 (95 % CI: 0,08; 0,35).

Celkový výskyt zlyhania liečby predstavoval 11,5 % (18 zo 157 pacientov) v skupine s romiplostímom v porovnaní s 29,9 % (23 zo 77 pacientov) v skupine so ŠS, pričom pomer pravdepodobnosti (romiplostím vs ŠS) bol 0,31 (95 % CI: 0,15; 0,61).

Zo 157 pacientov randomizovaných do skupiny s romiplostímom traja pacienti nedostávali romiplostím. Medzi 154 pacientmi, ktorí dostávali romiplostím, bol medián celkovej expozície romiplostímu 52,0 týždňa a pohyboval sa od 2 do 53 týždňov. Najčastejšie užitá týždenná dávka bola medzi 3 – 5 $\mu g/kg$ (t. j. 25. – 75. percentil; medián 3 $\mu g/kg$).

Zo 77 pacientov randomizovaných do skupiny so ŠS dvaja pacienti nedostávali žiadnu liečbu v rámci ŠS. Medzi 75 pacientmi, ktorí dostali najmenej jednu dávku liečby v rámci ŠS, bol medián celkovej expozície ŠS 51 týždňov a pohyboval sa od 0,4 do 52 týždňov.

Redukcia povolených súbežných spôsobov liečby ITP

V obidvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách mohli pacienti, ktorí už dostávali liečbu ITP v konštantnom dávkovaní, pokračovať v tejto liečbe počas štúdie (kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin). Na začiatku štúdie dostávalo 21 pacientov bez splenektómie a 18 pacientov po splenektómii predchádzajúcu ITP liečbu (najmä kortikosteroidy). Všetci (100 %) pacienti po splenektómii, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca liečby v porovnaní so 17 % placebom liečených pacientov. 73 % pacientov bez splenektómie, ktorí dostávali romiplostím, boli schopní znížiť dávku o viac ako 25 % alebo vysadiť súbežnú ITP liečbu do konca štúdie v porovnaní s 50 % placebom liečených pacientov (pozri časť 4.5).

Krvácavé príhody

V celom klinickom ITP programe bol pozorovaný inverzný vzťah medzi krvácavými príhodami a počtami krvných doštičiek. Všetky klinicky významné (≥ 3 . stupeň) krvácavé príhody sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 30 \times 10^9/l$. Všetky krvácavé príhody ≥ 2 . stupňa sa vyskytovali pri počtoch krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Medzi skupinou pacientov liečenou romiplostímom a skupinou liečenou placebom sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom výskyte krvácavých príhod.

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách 9 pacientov hlásilo krvácavú príhodu, ktorá sa považovala za závažnú (5 [6,0 %] romiplostím, 4 [9,8 %] placebo; pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Krvácavé príhody 2. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 15 % pacientov liečených romiplostímom a 34 % pacientov liečených placebom (pomer pravdepodobnosti [romiplostím/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť údaje o deťoch vo veku < 1 rok.

Bezpečnosť a účinnosť romiplostímu sa hodnotili v dvoch placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách. Štúdia S5 (20080279) bola štúdia fázy 3 s 24 týždňami liečby romiplostímom a štúdia S6 (20060195) bola štúdia fázy 1/2 s 12 týždňami liečby romiplostímom (až 16 týždňov v prípade vhodných respondérov, ktorí vstúpili do 4-týždňového obdobia farmakokinetického hodnotenia).

V oboch štúdiách boli zaradení pediatrickí pacienti (vo veku ≥ 1 rok až < 18 rokov) s trombocytopéniou (definovanou priemerom 2 počtov krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$, pričom ani jeden počet nebol $> 35 \times 10^9/l$ v oboch štúdiách) s ITP, bez ohľadu na stav splenektómie.

V štúdií S5 bolo 62 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na liečbu romiplostímom ($n = 42$) alebo s placebom ($n = 20$) a stratifikovaní do 1 z 3 vekových kohort. Počiatočná dávka romiplostímu $1 \mu g/kg$ a dávky boli upravené tak, aby sa udržali (50 až $200 \times 10^9/l$) počty krvných doštičiek. Najčastejšie používaná týždenná dávka bola $3 - 10 \mu g/kg$ a maximálna povolená dávka v štúdií bola $10 \mu g/kg$. Pacienti dostávali jednorazové subkutánne týždenné injekcie počas 24 týždňov. Z týchto 62 pacientov malo 48 pacientov ITP > 12 mesiacov trvania (32 pacientov dostávalo romiplostím a 16 pacientov dostávalo placebo).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol výskyt trvalej odpovede, definovanej ako dosiahnutie najmenej 6 týždenných počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 18. až 25. týždňa liečby. Celkovo významne vyšší podiel pacientov v skupine s romiplostímom dosiahol primárny koncový ukazovateľ v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom ($p = 0,0018$). Spolu 22 pacientov (52 %) malo trvalú odpoveď krvných doštičiek v skupine s romiplostímom v porovnaní s 2 pacientmi (10 %) v skupine s placebom: ≥ 1 až < 6 rokov 38 % oproti 25 %; ≥ 6 až < 12 rokov 56 % oproti 11%; ≥ 12 až < 18 rokov 56 % oproti 0.

Aj v podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov bol výskyt trvalej odpovede významne vyšší v skupine s romiplostímom v porovnaní so skupinou s placebom ($p = 0,0022$). Spolu 17 pacientov (53,1 %) malo trvalú odpoveď krvných doštičiek v skupine s romiplostímom v porovnaní s 1 pacientom (6,3 %) v skupine s placebom: ≥ 1 až < 6 rokov 28,6 % oproti 25 %; ≥ 6 až < 12 rokov 63,6 % oproti 0 %; ≥ 12 až < 18 rokov 57,1 % oproti 0 %.

Kompozitná krvácavá príhoda bola definovaná ako klinicky významné krvácavé príhody alebo použitie záchranného lieku s cieľom zabrániť klinicky významnej krvácavej príhode počas 2. až 25. týždňa liečebného obdobia. Klinicky významná krvácavá príhoda bola definovaná ako krvácavá udalosť stupňa ≥ 2 podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), verzia 3.0. Priemerný (SD) počet kompozitných krvácavých príhod bol 1,9 (4,2) pre skupinu s romiplostímom a 4,0 (6,9) pre skupinu s placebom,

pričom medián (Q1, Q3) počtu krvácavých príhod bol 0,0 (0, 2) pre skupinu s romiplostímom a 0,5 (0, 4,5) pre skupinu s placebom. V podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov bol priemerný (SD) počet kompozitných krvácavých príhod 2,1 (4,7) pre skupinu s romiplostímom a 4,2 (7,5) pre skupinu s placebom, pričom medián (Q1, Q3) počtu krvácavých príhod bol 0,0 (0, 2) pre skupinu s romiplostímom a 0,0 (0, 4) v skupine s placebom. Vzhľadom na to, že štatistické testovanie incidencie použitia záchranného lieku nebolo významné, nevykonali sa žiadny štatistický test pre koncový ukazovateľ počtu kompozitných krvácavých príhod.

V štúdií S6 bolo 22 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 1 na liečbu romiplostímom (n = 17) alebo s placebom (n = 5). Dávky sa zvyšovali v prírastkoch 2 µg/kg každé 2 týždne a cieľový počet krvných doštičiek bol $\geq 50 \times 10^9/l$. Liečba romiplostímom viedla k štatisticky významne väčšiemu výskytu odpovede krvných doštičiek v porovnaní s placebom (p = 0,0008). Z týchto 22 pacientov malo 17 pacientov ITP trvajúcú > 12 mesiacov (14 pacientov dostávalo romiplostím a 3 pacienti dostávali placebo). Liečba romiplostímom viedla k štatisticky významne väčšiemu výskytu odpovede krvných doštičiek v porovnaní s placebom (p = 0,0147).

Pediatrickí pacienti, ktorí ukončili predchádzajúcu štúdiu s romiplostímom (vrátane štúdie S5), mali povolené vstúpiť do štúdie S7 (20090340), otvorenej rozšírenej štúdie, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť dlhodobého dávkovania romiplostímu u trombocytopenických pediatrických pacientov s ITP.

V tejto štúdií bolo zaradených spolu 66 pacientov vrátane 54 pacientov (82 %), ktorí ukončili štúdiu S5. Z nich 65 pacientov (98,5 %) dostalo najmenej 1 dávku romiplostímu. Medián (Q1, Q3) trvania liečby bol 135,0 týždňa (95,0 týždňa, 184,0 týždňa). Medián (Q1, Q3) priemernej týždennej dávky bol 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) najčastejšej dávky, ktorú pacienti dostali počas liečebného obdobia, bol 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Zo 66 pacientov zaradených v štúdií malo 63 pacientov ITP trvajúcú > 12 mesiacov. Všetkých 63 pacientov dostalo najmenej 1 dávku romiplostímu. Medián (Q1, Q3) trvania liečby bol 138,0 týždňa (91,1 týždňa, 186,0 týždňa). Medián (Q1, Q3) priemernej týždennej dávky bol 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Medián (Q1, Q3) najčastejšej dávky, ktorú pacienti dostali počas liečebného obdobia, bol 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

V celej štúdií bol celkový výskyt odpovede krvných doštičiek (1 alebo viac počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ bez použitia záchranného lieku) 93,8 % (n = 61) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách. U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) počtu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 30,0 mesiaca (13,0 mesiaca, 43,0 mesiaca) a medián (Q1, Q3) času v štúdií bol 34,0 mesiaca (24,0 mesiaca, 46,0 mesiaca). U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) percentuálneho podielu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách.

V podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov bol celkový výskyt odpovede krvných doštičiek 93,7% (n = 59) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách. U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) počtu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 30,0 mesiaca (13,0 mesiaca, 43,0 mesiaca) a medián (Q1, Q3) času v štúdií bol 35,0 mesiaca (23,0 mesiaca, 47,0 mesiaca). U všetkých pacientov medián (Q1, Q3) percentuálneho podielu mesiacov s odpoveďou krvných doštičiek bol 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) a bol podobný vo všetkých vekových skupinách.

Celkovo 31 pacientov (47,7 %) používalo počas štúdie súbežnú ITP liečbu, vrátane 23 pacientov (35,4 %), ktorí užili záchranný liek, a 5 pacientov (7,7 %), ktorí na začiatku liečby užívali súbežné lieky na ITP. Prevalencia pacientov z hľadiska súbežného užívania liekov na ITP preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 30,8 % (1. až 12. týždeň) do < 20,0 % (13. až 240. týždeň), a potom 0 % od 240. týždňa do konca štúdie.

V podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov, 29 pacientov (46,0 %) používalo počas štúdie súbežnú ITP liečbu, vrátane 21 pacientov (33,3 %), ktorí užili záchranný liek, a 5 pacientov (7,9 %), ktorí na začiatku liečby užívali súbežné lieky na ITP. Prevalencia pacientov z hľadiska súbežného užívania liekov na ITP preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 31,7 % (1. až 12. týždeň) do < 20,0 % (13. až 240. týždeň) a potom 0 % od 240. týždňa do konca štúdie.

Prevalencia pacientov z hľadiska užitia záchranného lieku preukázala v priebehu štúdie tendenciu k zníženiu: od 24,6 % (1. až 12. týždeň) do < 13,0 % (13. až 216. týždeň), potom 0 % po 216. týždni do konca štúdie. Podobné zníženie prevalence pacientov z hľadiska užitia záchranného lieku v priebehu štúdie bolo pozorované v podskupine pacientov s ITP trvajúcou > 12 mesiacov: od 25,4 % (1. až 12. týždeň) do ≤ 13,1 % (13. až 216. týždeň), potom 0 % po 216. týždni do konca štúdie.

Štúdia S8 (20101221) predstavovala dlhotrvajúcu, otvorenú, multicentrickú štúdiu fázy 3 s jednou skupinou, ktorá bola uskutočnená s 203 pediatrickými pacientmi s ITP diagnostikovanou najmenej 6 mesiacov, ktorí podstúpili najmenej 1 predošlú liečbu ITP (s výnimkou romiplostímu) alebo ktorí boli nespôsobilí pre iné liečby ITP. Romiplostím bol podávaný raz za týždeň formou subkutánnej injekcie so začiatkovou dávkou 1 µg/kg s týždennými prírastkami až po maximálnu dávku 10 µg/kg na dosiahnutie cieľového počtu krvných doštičiek medzi $50 \times 10^9/l$ a $200 \times 10^9/l$. Medián veku pacientov bol 10 rokov (rozsah 1 až 17 rokov) a medián trvania liečby bol 155,9 týždňa (rozsah 8,0 až 163,0).

Priemer (SD) a medián percentuálneho času s odpoveďou krvných doštičiek (počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$) do prvých 6 mesiacov od zahájenia liečby romiplostímom bez použitia záchranného lieku za posledné 4 týždne bol 50,57 % (37,01), respektíve 50,0 %. Celkovo šesťdesiatim pacientom (29,6 %) boli podané záchranné lieky. Záchranné lieky (t. j. kortikosteroidy, transfúzie krvných doštičiek, IVIG, azatioprin, anti-D imunoglobulín a danazol) boli povolené.

Štúdia S8 tiež vyhodnocovala kostnú dreň z hľadiska tvorby retikulínu a kolagénu, ako aj abnormalít u pediatrických pacientov s ITP podstupujúcich liečbu romiplostímom. Na stanovenie retikulínu a kolagénu bola použitá modifikovaná Bauermeisterova škála hodnotenia, zatiaľ čo na dokumentáciu abnormalít kostnej drene boli použité cytogenetiká a fluorescenčná hybridizácia *in situ* (FISH). Na základe priradenia do kohorty v čase zaradenia do štúdie boli pacienti vyhodnotení z hľadiska retikulínu a kolagénu v kostnej dreni v 1. roku (kohorta 1) alebo 2. roku (kohorta 2) v porovnaní s východiskovou kostnou dreňou na začiatku štúdie. Z celkového počtu 79 pacientov zaradených v 2 kohortách malo vyhodnotiteľné biopsie kostnej drene v rámci štúdie 27 z 30 pacientov (90 %) v kohorte 1 a 36 zo 49 pacientov (73,5 %) v kohorte 2. Zvýšená tvorba retikulínových vlákien bola hlásená u 18,5 % pacientov (5 z 27) v kohorte 1 a 47,2 % pacientov (17 z 36) v kohorte 2. U žiadneho z pacientov ktorejkoľvek kohorty nedošlo k rozvoju kolagénovej fibrózy ani abnormalite kostnej drene, ktorá by bola v rozpore so základnou diagnózou ITP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika romiplostímu zahŕňala elimináciu na cieľových štruktúrach, ktorá je pravdepodobne sprostredkovaná TPO receptormi na krvných doštičkách a iných bunkách trombopoetického radu, ako sú megakaryocyty.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní 3 až 15 µg/kg romiplostímu sa dosiahli maximálne sérové hladiny romiplostímu u ITP pacientov po 7 – 50 hodinách (medián 14 hodín). Sérové koncentrácie sa medzi pacientmi odlišovali a nekorelovali s podanou dávkou. Zdá sa, že sérové hladiny romiplostímu sú v inverznom vzťahu s počtami krvných doštičiek.

Distribúcia

Distribučný objem romiplostímu po intravenóznom podaní romiplostímu klesal nelineárne zo 122; 78,8 na 48,2 ml/kg pre intravenózne dávky 0,3; 1,0 a 10 µg/kg u zdravých osôb. Tento nelineárny pokles distribučného objemu je v súlade s cieľovou väzbou romiplostímu (na megakaryocyty a krvné doštičky), ktorá sa môže saturovať pri podávaní vysokých dávok.

Eliminácia

Polčas eliminácie romiplostímu u ITP pacientov sa pohyboval od 1 do 34 dní (medián 3,5 dňa).

Eliminácia sérového romiplostímu čiastočne závisí od TPO receptora krvných doštičiek. Ako následok podanej dávky sa u pacientov s vysokým počtom krvných doštičiek pozorovali nízke sérové koncentrácie a naopak. V inom ITP klinickom skúšaní sa nepozorovala žiadna kumulácia sérových koncentrácií po 6 dávkach romiplostímu raz týždenne (3 µg/kg).

Osobitné populácie

Farmakokinetika romiplostímu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene sa neskúmala. Zdá sa, že farmakokinetika romiplostímu nie je klinicky signifikantne ovplyvnená vekom, hmotnosťou ani pohlavím.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnili sa toxikologické štúdie s viacnásobnou dávkou romiplostímu na potkanoch trvajúce 4 týždne a na opiciach trvajúce až 6 mesiacov. Vo všeobecnosti sa účinky pozorované počas týchto štúdií týkali trombopoetického účinku romiplostímu a boli podobné bez ohľadu na trvanie štúdie. Reakcie v mieste podania sa tiež týkali podania romiplostímu. Pri všetkých testovaných dávkach sa pozorovala myelofibróza v kostnej dreni potkanov. V týchto štúdiách sa myelofibróza nepozorovala pri zvieratách 4 týždne po skončení liečby, čo naznačuje reverzibilitu.

V jednomesačných toxikologických štúdiách na potkanoch a opiciach sa pozorovalo mierne zníženie počtu červených krviniek, hematokritu a hemoglobínu. Pozoroval sa aj stimulačný účinok na tvorbu leukocytov, pretože počty neutrofilov, lymfocytov, monocytov a eozinofilov v periférnej krvi boli mierne zvýšené. V dlhšie trvajúcej chronickej štúdií s opicami sa nezistil žiadny účinok na erytroidné a leukocytové rady pri podávaní romiplostímu počas 6 mesiacov, kde sa podávanie romiplostímu znížilo z trikrát týždenne na jedenkrát týždenne. Okrem toho v hlavných štúdiách fázy 3 romiplostím neovplyvňoval rady červených a bielych krviniek v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

Z dôvodu tvorby neutralizujúcich protilátok sa farmakodynamické účinky romiplostímu pri potkanoch často znižovali pri dlhodobom podávaní. Toxikokinetické štúdie nepreukázali žiadne interakcie protilátok s meranými koncentraciami. Hoci boli vysoké dávky testované v štúdiách na zvieratách, nemožno spoľahlivo určiť hranice bezpečnosti z dôvodu rozdielov medzi laboratórnymi zvieratami a ľuďmi, čo sa týka citlivosti na farmakodynamický účinok romiplostímu a účinok neutralizujúcich protilátok.

Karcinogenéza

Karcinogénny potenciál romiplostímu sa nehodnotil. Preto riziko potenciálnej karcinogenicity romiplostímu u ľudí zostáva neznáme.

Reprodukčná toxikológia

Vo všetkých vývojových štúdiách sa tvorili neutralizujúce protilátky, ktoré môžu inhibovať účinky romiplostímu. V štúdiách embryofetálneho vývoja myši a potkanov boli pozorované zníženia telesnej hmotnosti matky iba pri myšiach. Pri myšiach sa dokázala zvýšená post-implantačná strata. V štúdií prenatalného a postnatalného vývoja sa pri potkanoch zistilo predĺženie trvania gestácie a mierne zvýšenie výskytu perinatálnej mortality mláďat. O romiplostíme je známe, že prechádza placentárnou bariérou potkanov, a môže sa prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod a stimulovať tvorbu fetálnych krvných doštičiek. Nepozoroval sa žiadny účinok romiplostímu na fertilitu potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sacharóza
L-histidín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
polysorbát 20

Rozpúšťadlo:
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 25 °C a na 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom a uchovávaný v pôvodnej injekčnej liekovke.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa uchováva v pôvodnom obale, môže sa vybrať z chladničky na dobu 30 dní pri izbovej teplote (do 25 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok:

5 ml jednorazová injekčná liekovka (z bezfarebného skla typu I) so zátkou (z chlorobutylovej gumy), s uzáverom (z hliníka) a odklápacím viečkom (z polypropylénu).

Rozpúšťadlo:

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok: Naplnená injekčná striekačka (z bezfarebného skla typu I s bromobutylovým gumovým piestom), ktorá obsahuje 0,72 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok: Naplnená injekčná striekačka (z bezfarebného skla typu I s bromobutylovým gumovým piestom), ktorá obsahuje 1,2 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

Veľkosť balenia:

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok:

Nplate je dodávaný ako 1 balenie alebo multibalenie obsahujúce 4 balenia. Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 250 mikrogramami romiplostímu.

1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 0,72 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku.

1 sterilný adaptér injekčnej liekovky.

1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku.

1 sterilnú bezpečnostnú ihlu.

4 liehové tampóny.

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok:

Nplate je dodávaný ako 1 balenie alebo multibalenie obsahujúce 4 balenia. Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 500 mikrogramami romiplostímu.

1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 1,2 ml vody na injekciu na rekonštitúciu.

1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku.

1 sterilný adaptér injekčnej liekovky.

1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku.

1 sterilnú bezpečnostnú ihlu.

4 liehové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nplate je sterilný liek, ale bez konzervačnej prísady, a je určený len na jednorazové použitie. Nplate sa má rekonštituovať podľa správnej aseptickkej praxe.

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 0,72 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,5 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

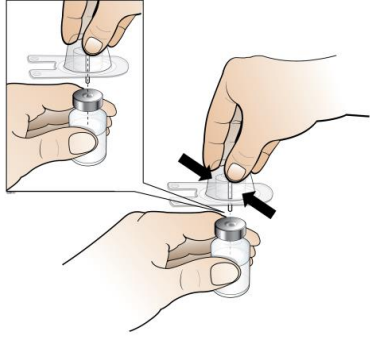
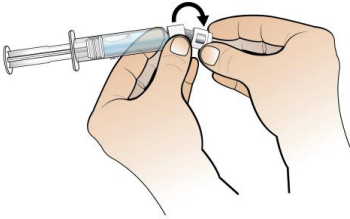
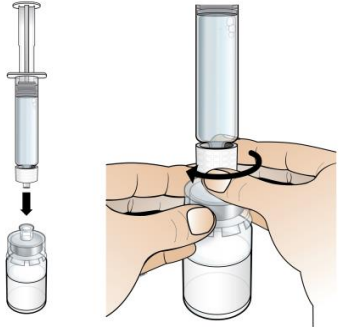

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok sa má rekonštituovať s 1,2 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 1 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Obsah injekčnej liekovky:

Nplate jednorazová injekčná liekovka	Celkový obsah injekčnej liekovky s romiplostímom		Objem sterilnej vody na injekciu		Doručiteľný liek a objem	Výsledná koncentrácia
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

<p>1. Odstráňte plastový kryt z injekčnej liekovky s práškom Nplate a priloženým liehovým tampónom očistite gumovú zátku.</p>	
<p>2. Odtrhnite papierovú podložku z adaptéra injekčnej liekovky, pričom adaptér injekčnej liekovky uchovajte v obale, a nasad'te adaptér injekčnej liekovky na injekčnú liekovku Nplate. S <u>injekčnou liekovkou</u> položenou na stole zatlačte adaptér injekčnej liekovky dole do stredu injekčnej liekovky, až kým nie je pevne na mieste.</p> <p>Poznámka: Nedotýkajte sa hrotu adaptéra injekčnej liekovky ani Luer locku, aby nedošlo ku kontaminácii lieku.</p>	
<p>3. Odstráňte a zlikvidujte obal adaptéra injekčnej liekovky.</p>	
<p>4. Nasad'te piestovú tyčinku na naplnenú injekčnú striekačku s vodou na injekcie otáčaním piestovej tyčinky v smere hodinových ručičiek na pieste injekčnej striekačky, až kým nepocítite slabý odpor.</p>	
<p>5. V jednej ruke držte naplnenú injekčnú striekačku s vodou na injekcie a druhou rukou ohnite hrot bieleho krytu z plastu smerom nadol. Tým sa zlomí spoj bieleho plastového krytu. Po zlomení spoja stiahnite kryt, aby ste oddelili sivý gumový uzáver od priehľadného plastového hrotu na injekčnej striekačke.</p>	
<p>6. S injekčnou liekovkou položenou na stole nasad'te naplnenú injekčnú striekačku s vodou na injekcie na adaptér injekčnej liekovky: jednou rukou podržte vonkajší okraj adaptéra injekčnej liekovky a druhou rukou otáčajte hrot injekčnej striekačky v smere hodinových ručičiek na adaptéri, pokiaľ nepocítite slabý odpor.</p>	
<p>7. <u>Veľmi pomaly a jemne vytlačte všetku vodu</u> do injekčnej liekovky s práškom. Voda má stekať pomaly na prášok. JEMNE zakrúžte injekčnou liekovkou, až kým sa nerozpustí všetok prášok a kým nie je tekutina v injekčnej liekovke číra a bezfarebná.</p> <p><u>Injekčnou liekovkou netraste.</u></p> <p>Poznámka: Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď po rekonštitúcii. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije ihneď, injekčná striekačka sa nemá vyťahovať z adaptéra injekčnej liekovky na udržanie mikrobiologickej integrity.</p>	 <p>Poznámka: Úplné rozpustenie prášku môže trvať až 2 minúty.</p>

Predtým, ako budete pokračovať:

Vizuálne **skontrolujte** rekonštituovaný roztok, či neobsahuje častice a/alebo či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný a nemá sa podávať, ak spozorujete častice a/alebo zmenu sfarbenia.

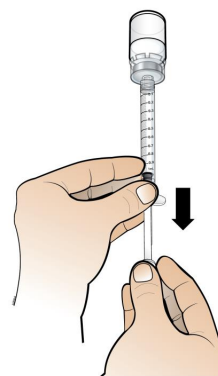
Pred odstránením injekčnej striekačky sa **uistite**, že roztok je úplne rozpustený.

8. Odstráňte prázdnu naplnenú injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.

9. **Z obalu vyberte 1 ml injekčnú striekačku na aplikáciu. Nasadíte 1 ml injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky s rekonštituovaným roztokom** otáčaním hrotu injekčnej striekačky na adaptéri injekčnej liekovky, až kým nepocítite slabý odpor.

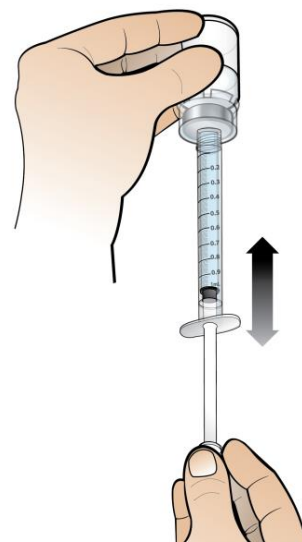
10. **Prevráťte zostavenú jednotku injekčná striekačka – injekčná liekovka hore dnom**, aby bola injekčná liekovka s rekonštituovaným roztokom nad injekčnou striekačkou. **Natiahnite všetok** roztok lieku do injekčnej striekačky na aplikáciu.

Uistite sa, že piest zostáva v injekčnej striekačke.



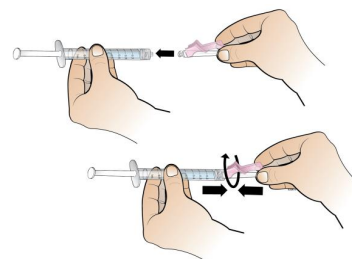
11. **Uistite sa, že v injekčnej striekačke na aplikáciu je správne množstvo roztoku** na dávku pre pacienta, a to tým, že nadbytočné množstvo roztoku vstreknete naspäť do injekčnej liekovky.

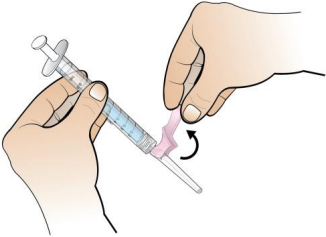
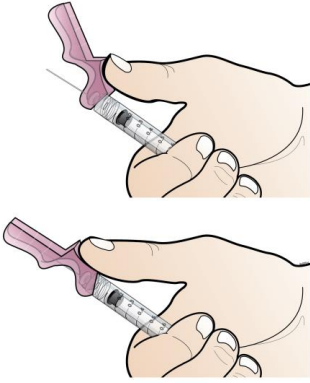
Poznámka: Odstráňte všetky vzduchové bubliny z injekčnej striekačky, aby ste zaistili presné množstvo roztoku v injekčnej striekačke.



12. **Odkrúťte injekčnú striekačku na aplikáciu z adaptéra injekčnej liekovky.**

Nasadíte bezpečnostnú ihlu na naplnenú injekčnú striekačku na aplikáciu otáčaním ihly **v smere hodinových ručičiek** do Luer lock hrotu injekčnej striekačky.



<p>13. Pripravte miesto vpichu pomocou nového liehového tampónu. Odklopte ružový bezpečnostný kryt smerom k injekčnej striekačke a bokom od ihly.</p> <p>Odstráňte priehľadný ochranný kryt ihly z pripravenej ihly, a to tak, že v jednej ruke podržíte injekčnú striekačku a druhou rukou opatrne rovno odtiahnete ochranný kryt.</p>	
<p>14. Podajte subkutánnu injekciu podľa miestnych postupov a správnej aseptickkej techniky.</p>	
<p>15. Po aplikácii aktivujte ružový bezpečnostný kryt stlačením krytu dopredu pomocou tej istej ruky, pokiaľ nebudete počuť a/alebo cítiť kliknutie/zapadnutie.</p>	
<p>16. Okamžite zlikvidujte injekčnú striekačku a ihlu do schváleného kontajnera na ihly.</p>	

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. februára 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31,
Km 24.6,
Juncos,
Puerto Rico 00777-4060
USA

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii schvaľuje informácie uvedené v nasledujúcich vzdelávacích pomôckach spolu s národnou kompetentnou autoritou a tento program musí uskutočniť celoštátne.

Dávkovacia kalkulačka

- Lekárom predpisujúcim romiplostím bude poskytnutá dávkovacia kalkulačka na zjednodušenie výpočtu správnej dávky a ako návod na správnu rekonštitúciu, riedenie (ak je potrebné) a aplikačné postupy.

Balenie pre nacvičenie podávania v domácom prostredí (Home Administration Training, HAT)

- Lekárom, ktorí prejavia záujem začať u niektorých pacientov so svojpomocným podávaním, je poskytnuté HAT balenie pre týchto pacientov. HAT balenie obsahuje materiály pre zdravotníckych pracovníkov, ako vybrať a vyškoliť pacientov na svojpomocné podávanie romiplostímu, a pre pacientov s cieľom pomôcť im s procesom prípravy a so svojpomocným podávaním správnej dávky romiplostímu.
- Keďže svojpomocné podanie Nplate nie je dovolené u pediatrických pacientov, balenie HAT je určené na použitie dospelými pacientmi a nie pediatrickými pacientmi.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok
romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 125 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,25 ml roztoku obsahuje 125 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka.

4 injekčné liekovky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nplate 125 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nplate 125 µg prášok na injekčný roztok
romiplostim
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

125 µg

6. INÉ

Amgen Europe B.V.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok
romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka.

4 injekčné liekovky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nplate 250 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nplate 250 µg prášok na injekčný roztok
romiplostim
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

250 µg

6. INÉ

Amgen Europe B.V.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.

1 injekčná liekovka.

4 injekčné liekovky.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nplate 500 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Nplate 500 µg prášok na injekčný roztok
romiplostim
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

500 µg

6. INÉ

Amgen Europe B.V.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA BALENIA NA REKONŠTITÚCIU BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.

Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Časť viacpočetného balenia, samostatne nepredajné.

1 balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom na injekčný roztok,
- 1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 0,72 ml rozpúšťadla,
- 1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku,
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky,
- 1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku,
- 1 sterilnú bezpečnostnú ihlu,
- 4 liehové tampóny.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/497/006 – 1 balenie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nplate 250 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BALENIA NA REKONŠTITÚCIU S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 balenie obsahuje:

Viacpočetné balenie: pozostáva zo 4 balení.

Každé balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom na injekčný roztok,
- 1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 0,72 ml rozpúšťadla,
- 1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku,
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky,
- 1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku,
- 1 sterilnú bezpečnostnú ihlu,
- 4 liehové tampóny.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/497/005 – 1 balenie

EU/1/08/497/006 – 4 balenia

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nplate 250 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA VODY NA INJEKCIE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Nplate
Voda na injekcie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,72 ml

6. INÉ

Pre 250 µg súpravu

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA BALENIA NA REKONŠTITÚCIU BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.

Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Časť viacpočetného balenia, samostatne nepredajné.

1 balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom na injekčný roztok,
- 1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 1,2 ml rozpúšťadla,
- 1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku,
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky,
- 1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku,
- 1 sterilnú bezpečnostnú ihlu,
- 4 liehové tampóny.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v chladničke.

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/497/008 – 1 balenie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nplate 500 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BALENIA NA REKONŠTITÚCIU S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok romiplostím

2. LIEČIVO

Injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu. Po rekonštitúcii doručiteľný objem 1 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 balenie obsahuje:

Viacpočetné balenie: pozostáva zo 4 balení.

Každé balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom na injekčný roztok,
- 1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 1,2 ml rozpúšťadla,
- 1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku,
- 1 sterilný adaptér injekčnej liekovky,
- 1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku,
- 1 sterilnú bezpečnostnú ihlu,
- 4 liehové tampóny.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C alebo v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva v pôvodnej injekčnej liekovke a chráni pred svetlom.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/497/007 – 1 balenie

EU/1/08/497/008 – 4 balenia

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nplate 500 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA VODY NA INJEKCIE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Nplate
Voda na injekcie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1,2 ml

6. INÉ

Pre 500 µg súpravu

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok
Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok
Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok
romiplostím

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nplate a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nplate
3. Ako používať Nplate
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nplate
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nplate a na čo sa používa

Liečivom Nplate je romiplostím, čo je bielkovina, ktorá sa používa na liečbu nízkych počtov krvných doštičiek u pacientov s primárnou imunitnou trombocytopeniou (nazývanou ITP). ITP je ochorenie, pri ktorom imunitný systém vášho tela ničí svoje vlastné krvné doštičky. Krvné doštičky sú krvné bunky, ktoré pomáhajú uzatvoriť rany a vytvárať krvné zrazeniny. Veľmi nízky počet krvných doštičiek môže spôsobiť tvorbu modrín a závažné krvácanie.

Nplate sa používa na liečbu dospelých pacientov s ITP, ktorí môžu, ale nemusia mať odstránenú slezinu a ktorí boli predtým liečení kortikosteroidmi alebo imunoglobulínmi, kde tieto liečby neúčinkujú. Nplate sa tiež používa na liečbu detí s chronickou ITP vo veku 1 rok a viac, ktoré môžu, ale nemusia mať odstránenú slezinu a ktoré boli predtým liečené kortikosteroidmi alebo imunoglobulínmi, kde tieto liečby neúčinkujú.

Nplate stimuluje kostnú dreň (časť kosti, ktorá vytvára krvné bunky), aby vytvárala viac krvných doštičiek. To môže pomôcť v prevencii tvorby modrín a krvácania v súvislosti s ITP.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nplate

Nepoužívajte Nplate

- ak ste alergický na romiplostím alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky, ktoré sa vyrábajú DNA technológiou použitím mikroorganizmov *Escherichia coli* (*E. coli*).

Upozornenia a opatrenia

- Ak ukončíte používanie Nplate, znovu sa u vás pravdepodobne vyskytne nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Po skončení podávania Nplate sa bude musieť počet vašich krvných doštičiek sledovať a váš lekár vás bude informovať o bezpečnostných opatreniach vhodných pre vás.
- Ak ste vystavený riziku krvných zrazenín alebo ak sú krvné zrazeniny vo vašej rodine časté. Riziko zrážania krvi sa môže tiež zvýšiť:
 - ak máte problémy s pečeňou;
 - ak ste starší (≥ 65 rokov);
 - ak ste pripútaný na lôžko;
 - ak máte nádorové ochorenie;
 - ak užívate antikoncepčné tabletky alebo hormonálnu substitučnú liečbu;
 - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok alebo ste sa zranili;
 - ak ste obézny (máte nadváhu);
 - ak ste fajčiar.

Predtým, ako začnete používať Nplate, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak máte vysoký počet krvných doštičiek, môže to zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Váš lekár vám upraví dávku Nplate, aby počet vašich krvných doštičiek nebol príliš vysoký.

Zmeny kostnej drene (zvýšený retikulín a možná fibróza kostnej drene)

Dlhodobé používanie Nplate môže spôsobiť zmeny vašej kostnej drene. Tieto zmeny môžu viesť k tvorbe nezvyčajných krvných buniek alebo k tomu, že vaše telo vytvára menej krvných buniek. Mierna forma týchto zmien kostnej drene sa nazýva „zvýšený retikulín“ a pozorovala sa v klinických štúdiách s Nplate. Nie je známe, či sa môže vyvinúť do závažnejšej formy nazývanej „fibróza“. Príznaky zmien kostnej drene sa môžu prejaviť ako abnormality vo vašich krvných testoch. Váš lekár rozhodne, či abnormálne hodnoty krvných testov znamenajú, že máte podstúpiť testy kostnej drene alebo máte ukončiť používanie Nplate.

Zhoršenie nádorového ochorenia krvi

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám urobí biopsiu kostnej drene, ak zväži, že to je nevyhnutné na uistenie, že trpíte ITP, a nie iným ochorením, ako je myelodysplastický syndróm (MDS). Ak trpíte MDS a dostávate Nplate, váš počet nezrelých buniek sa môže zvýšiť a vaše ochorenie MDS sa môže zhoršiť a prejsť do akútnej myeloidnej leukémie, čo je druh nádorového ochorenia krvi.

Chýbajúca odpoveď na romiplostím

Ak u vás chýba odpoveď na romiplostím alebo nie je možné udržať odpoveď krvných doštičiek na liečbu romiplostímom, váš lekár vyšetří príčiny, prečo a či máte zvýšené množstvo vlákien (retikulínu) kostnej drene alebo vytvorené protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu romiplostímu.

Deti a dospievajúci

Nplate sa neodporúča používať u detí vo veku menej ako 1 rok.

Iné lieky a Nplate

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate aj lieky na prevenciu krvných zrazenín (antikoagulancia alebo protidoštičkovú liečbu), existuje vyššie riziko krvácania. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Ak užívate kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin, ktoré môžete užívať na liečbu vašej ITP, pri podávaní spolu s Nplate bude možno potrebné znížiť ich dávku alebo ich vysadiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Nplate sa neodporúča používať, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je indikované vaším lekárom.

Nie je známe, či sa romiplostím nachádza v ľudskom mlieku. Nplate sa neodporúča používať, ak dojčíte. Pri rozhodovaní, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu romiplostímom, sa má zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby romiplostímom pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pred vedením vozidla a obsluhou strojov sa poraďte so svojim lekárom, pretože niektoré vedľajšie účinky (napr. prechodné vlny závratov) môžu ovplyvňovať schopnosť vykonávať túto činnosť bezpečne.

3. Ako používať Nplate

Dospelí a deti (1 až 17 rokov):

Nplate vám bude podávaný pod priamym dohľadom vášho lekára, ktorý bude dôkladne kontrolovať množstvo podávaného lieku Nplate.

Nplate sa podáva jedenkrát týždenne vo forme podkožnej (subkutánnej – s.c.) injekcie.

Počiatočná dávka je 1 mikrogram Nplate na kilogram vašej telesnej hmotnosti raz týždenne. Váš lekár vám povie, aké množstvo musíte používať. Nplate sa má podávať jedenkrát týždenne, aby sa udržal počet vašich krvných doštičiek. Váš lekár vám bude pravidelne odoberať vzorky krvi, aby mohol zmerať, ako vaše krvné doštičky odpovedajú, a v prípade potreby vám upraviť dávku.

Ak je počet vašich krvných doštičiek pod kontrolou, váš lekár vám bude aj naďalej kontrolovať krv. Vašu dávku možno ďalej upraviť, aby sa udržala dlhodobá kontrola počtu vašich krvných doštičiek.

Deti (vo veku od 1 do 17 rokov): váš lekár, okrem úpravy vašej dávky na základe počtu krvných doštičiek, vám bude pravidelne kontrolovať aj telesnú hmotnosť, aby upravil vašu dávku.

Ak použijete viac Nplate, ako máte

Váš lekár zabezpečí, aby ste dostávali správne množstvo lieku Nplate. Ak ste dostali viac Nplate, ako ste mali, nemusia sa u vás objaviť telesné príznaky, ale váš počet krvných doštičiek sa môže zvýšiť na veľmi vysoké hladiny a to môže zvýšiť riziko krvných zrazenín. Preto ak má váš lekár podozrenie, že ste dostali viac Nplate, ako ste mali, odporúča sa sledovať prejavy a príznaky vedľajších účinkov a okamžite podať vhodnú liečbu.

Ak použijete menej lieku Nplate, ako máte

Váš lekár zabezpečí, aby ste dostávali správne množstvo lieku Nplate. Ak ste dostali menej lieku Nplate, ako ste mali, nemusia sa u vás vyskytnúť žiadne telesné príznaky, váš počet krvných doštičiek sa však môže znížiť a to môže zvýšiť riziko krvácania. Preto ak má váš lekár podozrenie, že ste dostali menej lieku Nplate, ako ste mali, odporúča sa, aby u vás sledoval prejavy alebo príznaky vedľajších účinkov a okamžite nasadil vhodnú liečbu.

Ak zabudnete použiť Nplate

Ak zabudnete použiť dávku Nplate, váš lekár vám oznámi, kedy dostanete ďalšiu dávku.

Ak prestanete používať Nplate

Ak prestanete používať Nplate, pravdepodobne budete mať znovu nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Váš lekár rozhodne, či máte ukončiť používanie lieku Nplate.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky u dospelých s ITP

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy;
- alergická reakcia;
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- porucha kostnej drene vrátane zvýšenej tvorby vlákien kostnej drene (retikulínu);
- problémy so spánkom (nespavosť);
- závrat;
- pálenie alebo trpnutie rúk alebo chodidiel (parestézia);
- migréna;
- sčervenanie kože (nával horúčavy);
- krvná zrazenina v pľúcnej tepne (pľúcna embólia);
- nevoľnosť;
- hnačka;
- bolesť brucha;
- porucha trávenia (dyspepsia);
- zápcha;
- svrbenie kože (pruritus);
- krvácanie pod kožou (ekchymóza);
- pomliaždeniny (kontúzia);
- vyrážka;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- bolesť svalov alebo slabosť (myalgia);
- bolesť rúk a chodidiel;
- svalový kŕč;
- bolesť chrbta;
- bolesť v kostiach;
- vyčerpanosť (únava);
- reakcie v mieste podania;
- opuch rúk a chodidiel (periférny edém);
- príznaky podobné chrípke (ochorenie podobné chrípke);
- bolesť;
- slabosť (asténia);
- horúčka (pyrexia);
- zimnica;
- pomliaždenina;
- opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní (angioedém);

- zápal žalúdka a tenkého čreva (gastroenteritída);
- búšenie srdca (palpitácie);
- zápal prínosových dutín (sinusitída);
- zápal dýchacích ciest, ktorými sa privádza vzduch do pľúc (bronchitída).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb (môžu sa prejavíť pri vyšetreniach krvi alebo moču)

- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia) a nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia) po skončení podávania Nplate;
- počet krvných doštičiek vyšší ako zvyčajne (trombocytóza);
- chudokrvnosť (anémia).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zlyhanie kostnej drene; porucha kostnej drene, ktorá spôsobuje zjazvenie (myelofibróza); zväčšená slezina (splenomegália); krvácanie z pošvy (vaginálna hemorágia); krvácanie z konečníka (rektálna hemorágia); krvácanie z úst (hemorágia úst); krvácanie v mieste podania (hemorágia v mieste podania);
- srdcový záchvat (infarkt myokardu); zvýšená frekvencia srdca;
- závrat alebo pocit točenia (vertigo);
- problémy s očami vrátane: krvácania v oku (konjunktiválna hemorágia); ťažkosti so zaostraním alebo rozmazaného videnia (porucha akomodácie, papiledém alebo porucha oka); slepoty; svrbiaceho oka (očný pruritus); zvýšeného slzenia (zvýšená lakrimácia); alebo porúch videnia;
- problémy s tráviacim traktom vrátane: vracania, zápachajúceho dychu; ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia); poruchy trávenia alebo pálenia záhy (gastro-ezofageálna refluxná choroba); krvi v stolici (hematochézia); ťažkosti so žalúdkom; vredov alebo pľuzgierov v ústach (stomatitída); zmeny sfarbenia zubov;
- zníženie hmotnosti; zvýšenie hmotnosti; neznášanlivosť alkoholu; strata chuti do jedla (anorexia alebo znížená chuť do jedla); dehydratácia;
- celkový pocit nepohody (nevoľnosť); bolesť na hrudi; podráždenosť; opuch tváre (edém tváre); pocit horúčavy; zvýšená teplota tela; pocit nervozity;
- chrípka; lokalizovaná infekcia; zápal nosohltana (nazofaryngitída);
- problémy s nosom a hrdlom vrátane: kašeľ, výtok z nosa (rinorea); sucha v hrdle; dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním (dyspnoe); upchatia nosa; bolestivého dýchania (bolestivá respirácia);
- bolestivé opuchnuté kĺby spôsobené kyselinou močovou (rozkladný produkt jedla) (dna);
- napnuté svalstvo; svalová slabosť; bolesť ramena; svalové záškľby;
- problémy s vašim nervovým systémom vrátane mimovoľných svalových kontrakcií (klonus); skreslený zmysel pre chuť (dysgeúzia); znížený zmysel pre chuť (hypogeúzia); znížený pocit citlivosti, hlavne v koži (hypestézia); zmena nervových funkcií rúk a nôh (periférna neuropatia); krvná zrazenina v priečnom splave (trombóza priečných splavov);
- depresia; nezvyčajné sny;
- vypadávanie vlasov (alopécia); citlivosť na svetlo (fotosenzitívna reakcia); akné; alergická reakcia kože po kontakte s alergénom (kontaktná dermatitída); kožné prejavy s vyrážkou a pľuzgiermi (ekzém); suchá koža; sčervenanie kože (erytém); závažná vyrážka so šupinami alebo s olupovaním (exfoliatívna vyrážka); nezvyčajný rast vlasov; zhrubnutie a svrbenie kože z dôvodu opakovaného škriabania (prurigo); krvácanie pod povrchom kože alebo tvorba modrín pod kožou (purpura); hrboľatá kožná vyrážka (papulózná vyrážka); svrbíaca kožná vyrážka (pruritickej vyrážka); generalizovaná kožná vyrážka (žihľavka); hrboľ na koži (kožný nodulus); nezvyčajný zápach kože (abnormálny zápach kože);
- problémy s obehom vrátane krvnej zrazeniny v žile v pečeni (trombóza portálnej žily); hlboká žilová trombóza; nízky krvný tlak (hypotenzia); zvýšený krvný tlak; upchatie krvnej cievy (periférna embólia); znížený prietok krvi v rukách, členkoch alebo chodidlách (periférna ischémia); opuch a zrazeniny v žile, ktorý môže byť mimoriadne citlivý na dotyk (flebitída alebo povrchová tromboflebitída); krvná zrazenina (trombóza);

- zriedkavé ochorenie charakterizované obdobiami pálivej bolesti, sčervenáním a horúčavou v chodidlách a rukách (erytromelalgia).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb (môžu sa prejavíť pri vyšetreniach krvi alebo moču)

- zriedkavý typ anémie, pri ktorom je znížený počet všetkých červených krviniek, bielych krviniek aj krvných doštičiek (aplastická anémia);
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza);
- nadmerná tvorba krvných doštičiek (trombocytémia); zvýšený počet krvných doštičiek; nezvyčajný počet krvných buniek, ktoré zabraňujú krvácaniu;
- zmeny niektorých krvných vyšetrení (zvýšenie transaminázy; zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi);
- alebo nádorové ochorenie bielych krviniek (mnohonásobný myelóm);
- bielkovina v moči.

Možné vedľajšie účinky u detí s ITP

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcia horných dýchacích ciest;
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngeálna bolesť);
- svrbenie nosa, výtok z nosa alebo upchatý nos (nádcha alebo rinitída);
- kašeľ;
- bolesť v hornej časti brucha;
- hnačka (diarea);
- vyrážka;
- horúčka (pyrexia);
- pomliaždeniny (kontúzia).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápal žalúdka a tenkého čreva (gastroenteritída);
- bolesti hrdla a sťažené prehĺtanie (faryngitída);
- zápal oka (konjunktivitída);
- infekcia ucha;
- zápal prínosových dutín (sinusitída);
- opuch končatín/rúk/nôh;
- krvácanie pod povrchom kože alebo tvorba modrín pod kožou (purpura);
- svrbivá vyrážka (urtikária).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zvýšený počet krvných doštičiek (trombocytóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nplate

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a etikete injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa tento liek uchováva v pôvodnom obale, môže sa vybrať z chladničky na dobu 30 dní pri izbovej teplote (do 25 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nplate obsahuje

- Liečivo je romiplostím.

Každá injekčná liekovka Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok obsahuje celkovo 230 mikrogramov romiplostímu. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 125 mikrogramov romiplostímu. Po rozpustení, doručiteľné množstvo 0,25 ml roztoku obsahuje 125 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

Každá injekčná liekovka Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok obsahuje celkovo 375 mikrogramov romiplostímu. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 mikrogramov romiplostímu. Po rozpustení, doručiteľné množstvo 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

Každá injekčná liekovka Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok obsahuje celkovo 625 mikrogramov romiplostímu. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 mikrogramov romiplostímu. Po rozpustení, doručiteľné množstvo 1 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

- Ďalšie zložky sú manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.

Ako vyzerá Nplate a obsah balenia

Nplate je biely prášok na injekčný roztok dodávaný v jednorazovej sklenenej injekčnej liekovke.

Škatuľa obsahujúca 1 alebo 4 injekčné liekovky so 125 mikrogramami (béžové viečko), s 250 mikrogramami (červené viečko) alebo 500 mikrogramami (modré viečko) romiplostímu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

Výrobca

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:Rekonštitúcia:

Nplate je sterilný liek, ale bez konzervačnej prísady, a je určený len na jednorazové použitie. Nplate sa má rekonštituovať podľa správnej aseptickéj praxe.

- **Nplate 125 mikrogramov prášok na injekčný roztok** sa má rekonštituovať s 0,44 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,25 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 125 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

alebo

- **Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok** sa má rekonštituovať s 0,72 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 0,5 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

alebo

- **Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok** sa má rekonštituovať s 1,2 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa doručiteľný objem 1 ml. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 µg romiplostímu (pozri tabuľku nižšie s obsahom injekčných liekoviek).

Obsah injekčnej liekovky:

Nplate jednorazová injekčná liekovka	Celkový obsah injekčnej liekovky s romiplostímom		Objem sterilnej vody na injekciu		Doručiteľný liek a objem	Výsledná koncentrácia
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg v 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg v 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg v 1,00 ml	500 µg/ml

Na rekonštitúciu lieku sa má použiť iba sterilná voda na injekcie. Roztoky chloridu sodného alebo bakteriostatická voda sa nemajú používať pri rekonštitúcii lieku.

Do injekčnej liekovky sa má vstreknúť voda na injekcie. Obsah injekčnej liekovky sa môže rozpúšťať jemným krúžením a prevracaním. **Injekčná liekovka sa nemá pretrepávať ani silno miešať.** Rozpúšťanie Nplate trvá zvyčajne menej ako 2 minúty. Roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný a nemá sa podávať, ak obsahuje častice a/alebo zmenil farbu.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C – 8 °C), chránené pred svetlom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Riedenie (je potrebné, ak vypočítaná individuálna dávka pre pacienta je nižšia ako 23 µg)

Počiatočná rekonštitúcia romiplostímu s určenými objemami sterilnej vody na injekciu vedie ku koncentrácii 500 µg/ml v injekčných liekovkách všetkých veľkostí. Ak je vypočítaná individuálna dávka pre pacienta nižšia ako 23 µg, potrebný je ďalší krok riedenia na 125 µg/ml so **sterilným injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad**, aby sa zabezpečil presný objem (pozri tabuľku nižšie).

Pokyny na riedenie:

Jednorazová injekčná liekovka Nplate	Tento objem sterilného injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad pridať do rekonštituovanej injekčnej liekovky	Koncentrácia po zriedení
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Na riedenie sa musí použiť iba sterilný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačných prísad. Dextróza (5 %) vo vode alebo sterilnej vode na injekcie sa na riedenie nemá použiť. Žiadne iné riedidlá neboli testované.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a tieto nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 4 hodiny pri 25 °C v jednorazových injekčných striekačkách alebo 4 hodiny v chladničke (2 °C – 8 °C) v pôvodných injekčných liekovkách, chránené pred svetlom.

Písomná informácia pre používateľa

Nplate 250 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Nplate 500 mikrogramov prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok romiplostím

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nplate a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nplate
3. Ako používať Nplate
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nplate
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na prípravu a podanie injekcie Nplate

1. Čo je Nplate a na čo sa používa

Liečivom Nplate je romiplostím, čo je bielkovina, ktorá sa používa na liečbu nízkych počtov krvných doštičiek u pacientov s primárnou imunitnou trombocytopeniou (nazývanou ITP). ITP je ochorenie, pri ktorom imunitný systém vášho tela ničí svoje vlastné krvné doštičky. Krvné doštičky sú krvné bunky, ktoré pomáhajú uzatvoriť rany a vytvárať krvné zrazeniny. Veľmi nízky počet krvných doštičiek môže spôsobiť tvorbu modrín a závažné krvácanie.

Nplate sa používa na liečbu dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a viac) s ITP, ktorí môžu, ale nemusia mať odstránenú slezinu a ktorí boli predtým liečení kortikosteroidmi alebo imunoglobulínmi, kde tieto liečby neúčinkujú.

Nplate stimuluje kostnú dreň (časť kosti, ktorá vytvára krvné bunky), aby vytvárala viac krvných doštičiek. To môže pomôcť v prevencii tvorby modrín a krvácania v súvislosti s ITP.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nplate

Nepoužívajte Nplate

- ak ste alergický na romiplostím alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky, ktoré sa vyrábajú DNA technológiou použitím mikroorganizmov *Escherichia coli* (*E. coli*).

Upozornenia a opatrenia

- Ak ukončíte používanie Nplate, znovu sa u vás pravdepodobne vyskytne nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Po skončení podávania Nplate sa bude musieť počet vašich

krvných doštičiek sledovať a váš lekár vás bude informovať o bezpečnostných opatreniach vhodných pre vás.

- Ak ste vystavený riziku krvných zrazenín alebo ak sú krvné zrazeniny vo vašej rodine časté. Riziko zrážania krvi sa môže tiež zvýšiť:
 - ak máte problémy s pečeňou;
 - ak ste starší (≥ 65 rokov);
 - ak ste pripútaný na lôžko;
 - ak máte nádorové ochorenie;
 - ak užívate antikoncepčné tabletky alebo hormonálnu substitučnú liečbu;
 - ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok alebo ste sa zranili;
 - ak ste obézny (máte nadváhu);
 - ak ste fajčiar.

Predtým, ako začnete používať Nplate, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Ak máte vysoký počet krvných doštičiek, môže to zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Váš lekár vám upraví dávku Nplate, aby počet vašich krvných doštičiek nebol príliš vysoký.

Zmeny kostnej drene (zvýšený retikulín a možná fibróza kostnej drene)

Dlhodobé používanie Nplate môže spôsobiť zmeny vašej kostnej drene. Tieto zmeny môžu viesť k tvorbe nezvyčajných krvných buniek alebo k tomu, že vaše telo vytvára menej krvných buniek. Mierna forma týchto zmien kostnej drene sa nazýva „zvýšený retikulín“ a pozorovala sa v klinických štúdiách s Nplate. Nie je známe, či sa môže vyvinúť do závažnejšej formy nazývanej „fibróza“. Príznaky zmien kostnej drene sa môžu prejaviť ako abnormality vo vašich krvných testoch. Váš lekár rozhodne, či abnormálne hodnoty krvných testov znamenajú, že máte podstúpiť testy kostnej drene alebo máte ukončiť používanie Nplate.

Zhoršenie nádorového ochorenia krvi

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám urobí biopsiu kostnej drene, ak zväží, že to je nevyhnutné na uistenie, že trpíte ITP, a nie iným ochorením, ako je myelodysplastický syndróm (MDS). Ak trpíte MDS a dostávate Nplate, váš počet nezrelých buniek sa môže zvýšiť a vaše ochorenie MDS sa môže zhoršiť a prejsť do akútnej myeloidnej leukémie, čo je druh nádorového ochorenia krvi.

Chýbajúca odpoveď na romiplostím

Ak u vás chýba odpoveď na romiplostím alebo nie je možné udržať odpoveď krvných doštičiek na liečbu romiplostímom, váš lekár vyšetří príčiny, prečo a či máte zvýšené množstvo vlákien (retikulínu) kostnej drene alebo sa vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu romiplostímu.

Deti a dospelí

Nplate sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Nplate

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate aj lieky na prevenciu krvných zrazenín (antikoagulanciá alebo protidoštičkovú liečbu), existuje vyššie riziko krvácania. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Ak užívate kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprín, ktoré môžete užívať na liečbu vašej ITP, pri podávaní spolu s Nplate bude možno potrebné znížiť ich dávku alebo ich vysadiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Nplate sa neodporúča používať, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je indikované vašim lekárom.

Nie je známe, či sa romiplostím nachádza v ľudskom mlieku. Nplate sa neodporúča používať, ak dojčíte. Pri rozhodovaní, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu romiplostímom, sa má zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby romiplostímom pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pred vedením vozidla a obsluhou strojov sa poraďte so svojim lekárom, pretože niektoré vedľajšie účinky (napr. prechodné vlny závratov) môžu ovplyvňovať schopnosť vykonávať túto činnosť bezpečne.

3. Ako používať Nplate

Nplate vám bude podávaný pod priamym dohľadom vášho lekára, ktorý bude dôkladne kontrolovať množstvo podávaného lieku Nplate.

Nplate sa podáva jedenkrát týždenne vo forme podkožnej (subkutánnej – s.c.) injekcie.

Počiatočná dávka je 1 mikrogram Nplate na kilogram vašej telesnej hmotnosti raz týždenne. Váš lekár vám povie, aké množstvo musíte užívať. Nplate sa má podávať jedenkrát týždenne, aby sa udržal počet vašich krvných doštičiek. Váš lekár vám bude pravidelne odoberať vzorky krvi, aby mohol zmerať, ako vaše krvné doštičky odpovedajú, a v prípade potreby vám upraviť dávku.

Ak je počet vašich krvných doštičiek pod kontrolou, váš lekár vám bude aj naďalej kontrolovať krv. Vašu dávku možno ďalej upraviť, aby sa udržala dlhodobá kontrola počtu vašich krvných doštičiek.

Vždy používajte Nplate presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pokyny na prípravu a podanie injekcie Nplate

Po príslušnom školení vám môže lekár dovoliť, aby ste si podávali Nplate svojpomocne. Prečítajte si, prosím, pokyny na konci tejto písomnej informácie, ako si injekčne podať Nplate podľa pokynov vášho lekára. Ak vám lekár dovolí svojpomocne si podávať Nplate, mali by ste každý mesiac navštíviť svojho lekára, aby mohol skontrolovať, či u vás Nplate účinkuje alebo či treba zvážiť inú liečbu.

Po prvom mesiaci svojpomocného injekčného podávania Nplate bude potrebné, aby ste ukázali, že si stále pripravujete a injekčne podávate Nplate správne.

Ak použijete viac Nplate, ako máte

Váš lekár zabezpečí, aby ste dostávali správne množstvo lieku Nplate. Ak ste dostali viac Nplate, ako ste mali, nemusia sa u vás objaviť telesné príznaky, ale váš počet krvných doštičiek sa môže zvýšiť na veľmi vysokú hladinu a to môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Preto ak má váš lekár podozrenie, že ste dostali viac Nplate, ako ste mali, odporúča sa sledovať prejavy a príznaky vedľajších účinkov a okamžite podať vhodnú liečbu.

Ak vám lekár dovolil podávať si injekciu svojpomocne a vy ste si podali viac lieku Nplate, ako ste mali, okamžite informujte svojho lekára.

Ak použijete menej lieku Nplate, ako máte

Váš lekár zabezpečí, aby ste dostávali správne množstvo lieku Nplate. Ak ste dostali menej lieku Nplate, ako ste mali, nemusia sa u vás vyskytnúť žiadne telesné príznaky, váš počet krvných doštičiek sa však môže znížiť a to môže zvýšiť riziko krvácania. Preto ak má váš lekár podozrenie, že ste dostali menej lieku Nplate, ako ste mali, odporúča sa, aby u vás sledoval prejavy alebo príznaky vedľajších účinkov a okamžite nasadil vhodnú liečbu.

Ak vám lekár dovolil podávať si injekciu svojpomocne a vy ste si podali menej lieku Nplate, ako ste mali, okamžite informujte svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Nplate

Ak zabudnete použiť dávku Nplate, váš lekár vám oznámi, kedy dostanete ďalšiu dávku.

Ak vám lekár dovolil podávať si injekciu svojpomocne a vy ste si zabudli podať Nplate, okamžite informujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Nplate

Ak prestanete používať Nplate, pravdepodobne budete mať znovu nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Váš lekár rozhodne, či máte ukončiť používanie lieku Nplate.

Svojpomocné podávanie injekcie Nplate

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že bude pre vás lepšie, keď si budete podávať Nplate svojpomocne. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vám ukážu, ako si svojpomocne podať Nplate. Nepokúšajte sa svojpomocne si podať injekciu, pokiaľ ste neboli vyškolený. Je veľmi dôležité, aby ste si správne pripravili Nplate a podali si správnu dávku (pozri časť 7. Pokyny na prípravu a podanie injekcie Nplate).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy;
- alergická reakcia;
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- porucha kostnej drene vrátane zvýšenej tvorby vlákien kostnej drene (retikulínu);
- problémy so spánkom (nespavosť);
- závrat;
- pálenie alebo tŕpnutie rúk alebo chodidiel (parestézia);
- migréna;
- sčervenanie kože (nával horúčavy);
- krvná zrazenina v pľúcnej tepne (pľúcna embólia);
- nevoľnosť;
- hnačka;
- bolesť brucha;
- porucha trávenia (dyspepsia);
- zápcha;
- svrbenie kože (pruritus);
- krvácanie pod kožou (ekchymóza);

- pomliaždeniny (kontúzia);
- vyrážka;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- bolesť svalov alebo slabosť (myalgia);
- bolesť rúk a chodidiel;
- svalový kŕč;
- bolesť chrbta;
- bolesť v kostiach;
- vyčerpanosť (únava);
- reakcie v mieste podania;
- opuch rúk a chodidiel (periférny edém);
- príznaky podobné chrípke (ochorenie podobné chrípke);
- bolesť;
- slabosť (asténia);
- horúčka (pyrexia);
- zimnica;
- pomliaždenina;
- opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní (angioedém);
- zápal žalúdka a tenkého čreva (gastroenteritída);
- búšenie srdca (palpitácie);
- zápal prínosových dutín (sinusitída);
- zápal dýchacích ciest, ktorými sa privádza vzduch do pľúc (bronchitída).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb (môžu sa prejaviť pri vyšetreniach krvi alebo moču)

- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia) a nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia) po skončení podávania Nplate;
- počet krvných doštičiek vyšší ako zvyčajne (trombocytóza);
- chudokrvnosť (anémia).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- zlyhanie kostnej drene; porucha kostnej drene, ktorá spôsobuje zjazvenie (myelofibróza); zväčšená slezina (splenomegália); krvácanie z pošvy (vaginálna hemorágia); krvácanie z konečníka (rektálna hemorágia); krvácanie z úst (hemorágia úst); krvácanie v mieste podania (hemorágia v mieste podania);
- srdcový záchvat (infarkt myokardu); zvýšená frekvencia srdca;
- závrat alebo pocit točenia (vertigo);
- problémy s očami vrátane: krvácania v oku (konjunktiválna hemorágia); ťažkosti so zaostrovaním alebo rozmazaného videnia (porucha akomodácie, papiloedém alebo porucha oka); slepoty; svrbiaceho oka (očný pruritus); zvýšeného slzenia (zvýšená lakrimácia); alebo porúch videnia;
- problémy s tráviacim traktom vrátane: vracania, zápachajúceho dychu; ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia); poruchy trávenia alebo pálenia záhy (gastro-ezofageálna refluxná choroba); krvi v stolici (hematochézia); ťažkosti so žalúdkom; vredov alebo pľuzgierov v ústach (stomatitída); zmeny sfarbenia zubov;
- zníženie hmotnosti; zvýšenie hmotnosti; neznášanlivosť alkoholu; strata chuti do jedla (anorexia alebo znížená chuť do jedla); dehydratácia;
- celkový pocit nepohody (nevoľnosť); bolesť na hrudi; podráždenosť; opuch tváre (edém tváre); pocit horúčavy; zvýšená teplota tela; pocit nervozity;
- chrípka; lokalizovaná infekcia; zápal nosohltana (nazofaryngitída);
- problémy s nosom a hrdlom vrátane: kašľa, výtok z nosa (rinorea); sucha v hrdle; dýchavičnosti alebo ťažkosti s dýchaním (dyspnoe); upchatia nosa; bolestivého dýchania (bolestivá respirácia);
- bolestivé opuchnuté kĺby spôsobené kyselinou močovou (rozkladný produkt jedla) (dna);

- napnuté svalstvo; svalová slabosť; bolesť ramena; svalové zášklby;
- problémy s vašim nervovým systémom vrátane mimovoľných svalových kontrakcií (klonus); skreslený zmysel pre chuť (dysgeúzia); znížený zmysel pre chuť (hypogeúzia); znížený pocit citlivosti, hlavne v koži (hypestézia); zmena nervových funkcií rúk a nôh (periférna neuropatia); krvná zrazenina v priečnom splave (trombóza priečných splavov);
- depresia; nezvyčajné sny;
- vypadávanie vlasov (alopécia); citlivosť na svetlo (fotosenzitívna reakcia); akné; alergická reakcia kože po kontakte s alergénom (kontaktná dermatitída); kožné prejavy s vyrážkou a pľuzgiermi (ekzém); suchá koža; sčervenanie kože (erytém); závažná vyrážka so šupinami alebo s olupovaním (exfoliatívna vyrážka); nezvyčajný rast vlasov; zhrubnutie a svrbenie kože z dôvodu opakovaného škriabania (prurigo); krvácanie pod povrchom kože alebo tvorba modrín pod kožou (purpura); hrboľatá kožná vyrážka (papulózna vyrážka); svrbiaca kožná vyrážka (pruritická vyrážka); generalizovaná kožná vyrážka (žihľavka); hrboľ na koži (kožný nodulus); nezvyčajný zápach kože (abnormálny zápach kože);
- problémy s obehom vrátane krvnej zrazeniny v žile v pečeni (trombóza portálnej žily); hlboká žilová trombóza; nízky krvný tlak (hypotenzia); zvýšený krvný tlak; upchatie krvnej cievy (periférna embólia); znížený prietok krvi v rukách, členkoch alebo chodidlách (periférna ischémia); opuch a zrazeniny v žile, ktorý môže byť mimoriadne citlivý na dotyk (flebitída alebo povrchová tromboflebitída); krvná zrazenina (trombóza);
- zriedkavé ochorenie charakterizované obdobiami pálivej bolesti, sčervenaním a horúčavou v chodidlách a rukách (erytromelalgia).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb (môžu sa prejaviť pri vyšetreniach krvi alebo moču)

- zriedkavý typ anémie, pri ktorom je znížený počet všetkých červených krviniek, bielych krviniek aj krvných doštičiek (aplastická anémia);
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza);
- nadmerná tvorba krvných doštičiek (trombocytémia); zvýšený počet krvných doštičiek; nezvyčajný počet krvných buniek, ktoré zabraňujú krvácaniu;
- zmeny niektorých krvných vyšetrení (zvýšenie transaminázy; zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi);
- alebo nádorové ochorenie bielych krviniek (mnohonásobný myelóm);
- bielkovina v moči.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nplate

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak sa tento liek uchováva v pôvodnom obale, môže sa vybrať z chladničky na dobu 30 dní pri izbovej teplote (do 25 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nplate obsahuje

- Liečivo je romiplostím.

Každá injekčná liekovka Nplate 250 mikrogramov prášok na injekčný roztok obsahuje celkovo 375 mikrogramov romiplostímu. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 250 mikrogramov romiplostímu. Po rozpustení, doručiteľné množstvo 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

Každá injekčná liekovka Nplate 500 mikrogramov prášok na injekčný roztok obsahuje celkovo 625 mikrogramov romiplostímu. V každej injekčnej liekovke je nadbytok prášku, aby sa zabezpečilo dodanie 500 mikrogramov romiplostímu. Po rozpustení, doručiteľné množstvo 1 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov romiplostímu (500 mikrogramov/ml).

- Ďalšie zložky sú:
Prášok: manitol (E421), sacharóza, L-histidín, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a polysorbát 20.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá Nplate a obsah balenia

Nplate je biely prášok na injekčný roztok dodávaný v 5 ml jednorazovej sklenenej injekčnej liekovke.

Nplate je dodávaný ako 1 balenie alebo multibalenie obsahujúce 4 balenia. Každé balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s 250 mikrogramami alebo 500 mikrogramami romiplostímu.

1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 0,72 ml alebo 1,2 ml vody na injekcie na rekonštitúciu.

1 piestovú tyčinku pre naplnenú injekčnú striekačku.

1 sterilný adaptér injekčnej liekovky.

1 sterilnú 1 ml Luer lock injekčnú striekačku.

1 sterilnú bezpečnostnú ihlu.

4 liehové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandsko

Výrobca

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Pokyny na prípravu a podanie injekcie Nplate

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si svojpomocne podať injekciu Nplate. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu svojpomocne, pokiaľ ste neabsolvovali školenie od vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. Ak máte otázky o tom, ako podať injekciu, požiadajte o pomoc svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. Je veľmi dôležité, aby bol liek pripravený správne a aby sa podala správna dávka.

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich podsekcí:

Predtým, ako začnete

- Krok 1. Príprava materiálov na injekciu
- Krok 2. Príprava injekčnej liekovky na použitie, pripojenie adaptéra injekčnej liekovky
- Krok 3. Príprava injekčnej striekačky so sterilnou vodou
- Krok 4. Rozpúšťanie Nplate vstreknutím vody do injekčnej liekovky
- Krok 5. Príprava novej injekčnej striekačky na injekciu
- Krok 6. Príprava injekčnej ihly
- Krok 7. Výber a príprava miesta injekcie
- Krok 8. Aplikácia tekutiny Nplate
- Krok 9. Likvidácia zásob

Predtým, ako začnete

Dôkladne si prečítajte všetky pokyny. Tieto pokyny sú určené pre pacientov, ktorí už absolvovali školenie týkajúce sa svojpomocného podania injekcie od zdravotníckeho personálu, ako je lekár,

zdravotná sestra alebo lekárnik. Ak ste školenie neabsolvovali, kontaktujte, prosím, zdravotnícky personál.

Nplate súprava na svojpomocné podanie injekcie sa musí uchovávať v pôvodnom obale až do použitia na ochranu injekčnej liekovky Nplate pred svetlom. Nplate súpravu na svojpomocné podanie uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Po rozpustení lieku Nplate ho ihneď injekčne aplikujte.

Po podaní predpísanej dávky môže zostať časť nadbytočného roztoku Nplate. Nplate nepoužívajte opakovane! Akékoľvek zvyšky rozpusteného lieku Nplate sa musia zlikvidovať ihneď po skončení aplikačného procesu. Zvyšky lieku Nplate v injekčnej liekovke sa NIKDY nesmú použiť znova na ďalšiu injekciu.

Krok 1. Príprava materiálov na injekciu

Urobte nasledujúce:

- Vyberte si dobre osvetlený a rovný pracovný povrch, ako je stôl.
- Vyberte z chladničky súpravu na svojpomocné podanie lieku Nplate. **Nepoužívajte ho, ak sa uchovával v mrazničke.** Ak máte akékoľvek otázky o uchovávaní, kontaktujte zdravotnícky personál pre ďalšie pokyny. **Skontrolujte dátum expirácie na súprave na svojpomocné podanie. Ak dátum expirácie už uplynul, nepoužívajte ho.** Prestaňte ho používať a kontaktujte zdravotnícky personál.
- **Poznámka:** Ak vás váš lekár informoval, že pre vašu dávku lieku Nplate je potrebná viac ako jedna injekcia Nplate, budete musieť použiť viac ako jednu súpravu na svojpomocné podanie. Postupujte podľa krokov opísaných v tejto písomnej informácii pre používateľa a používajte toľko súprav na svojpomocné podanie, koľko je potrebných na kompletné podanie predpísanej dávky lieku Nplate.
- **Uistite sa, že máte tieto pomôcky:**

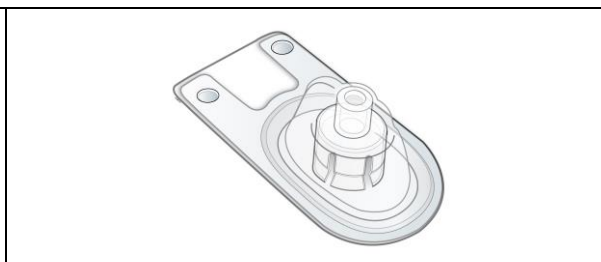
4x liehový tampón



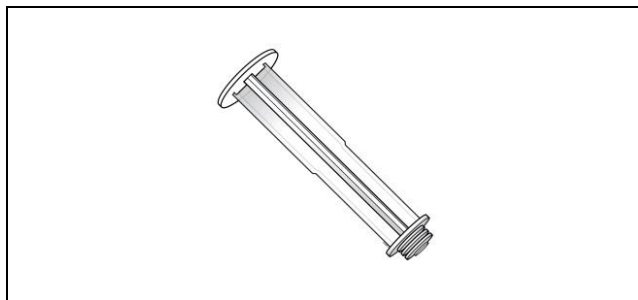
1x injekčná liekovka s práškom, buď 250 mikrogramov, ALEBO 500 mikrogramov



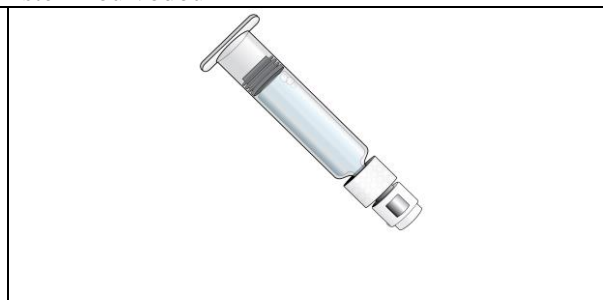
1x 13 mm adaptér injekčnej liekovky



1x piestová tyčinka pre vopred naplnenú injekčnú striekačku so sterilnou vodou



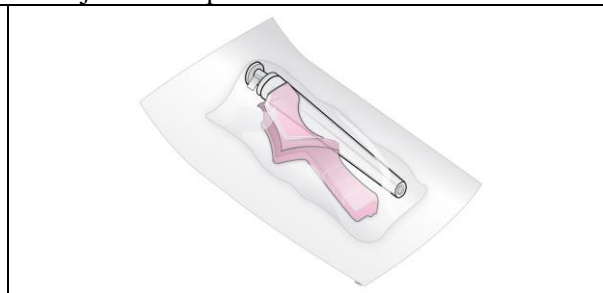
1x vopred naplnená injekčná striekačka so sterilnou vodou



1x 1 ml injekčná striekačka s Luer lock hrotom



1x injekčná bezpečnostná ihla



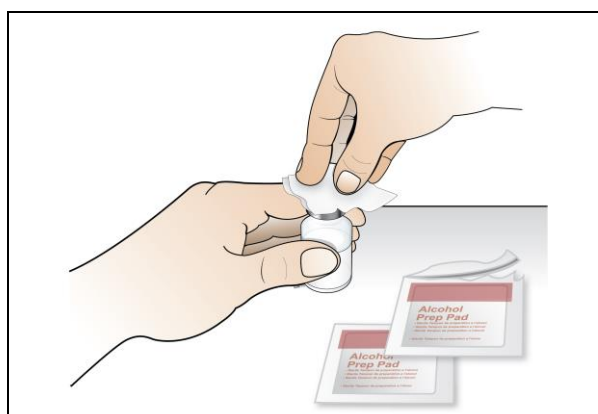
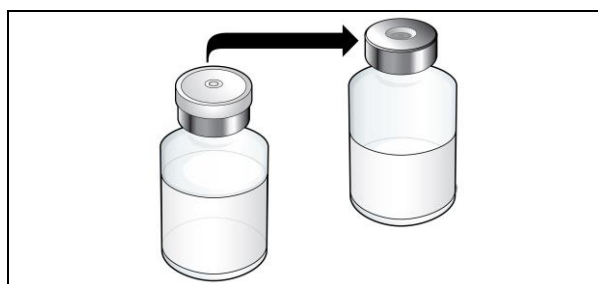
- **Neotvárajte** tieto pomôcky, pokiaľ to nie je uvedené v pokynoch.
- **Nepoužívajte** časti, s ktorými očividne niekto manipuloval alebo sú poškodené.
- Pomôcky **nepoužívajte** opakovane.

Krok 2. Príprava injekčnej liekovky na použitie, pripojenie adaptéra injekčnej liekovky

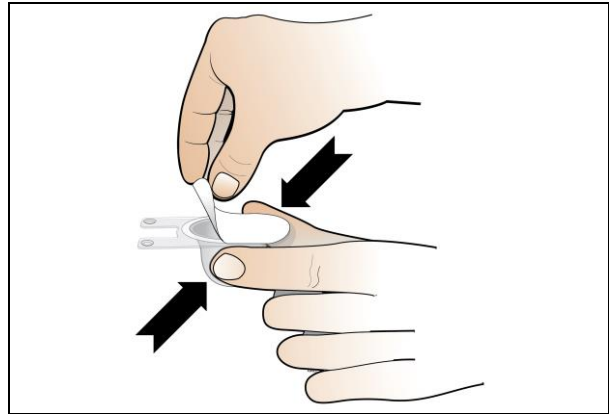
Potrebujete: 2 balenia liehových tampónov, 1 injekčná liekovka a 1 balenie adaptéra injekčnej liekovky.

Urobte nasledujúce:

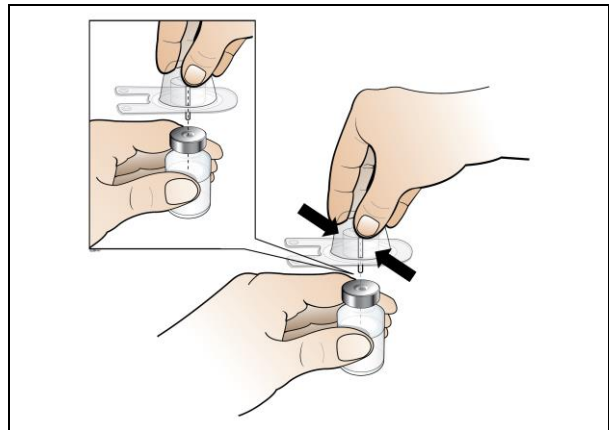
- **Umyte si ruky** mydlom a teplou vodou.
- **Rovný pracovný povrch očistíte novým liehovým tampónom.**
- **Odstráňte červený (250 mikrogramov) alebo modrý (500 mikrogramov) kryt z plastu z injekčnej liekovky.**
- Pomocou nového liehového tampónu **vyčistíte zátku na injekčnej liekovke.**
- Po vyčistení **sa nedotýkajte** zátky na injekčnej liekovke.



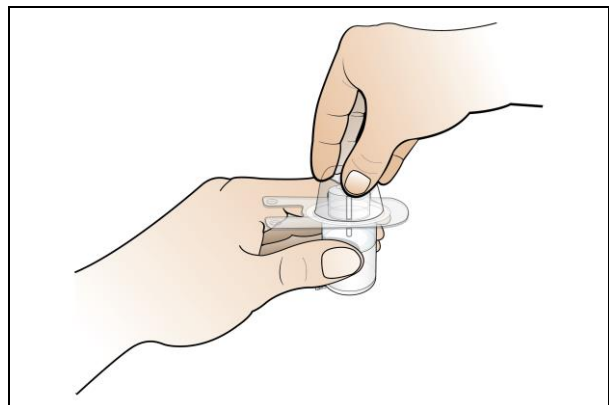
- **Pomaly odtrhnite papierovú podložku z adaptéra injekčnej liekovky, pričom adaptér injekčnej liekovky uchovajte v obale z plastu.**
- **Nedotýkajte sa zátky injekčnej liekovky ani hrotu adaptéra injekčnej liekovky.**



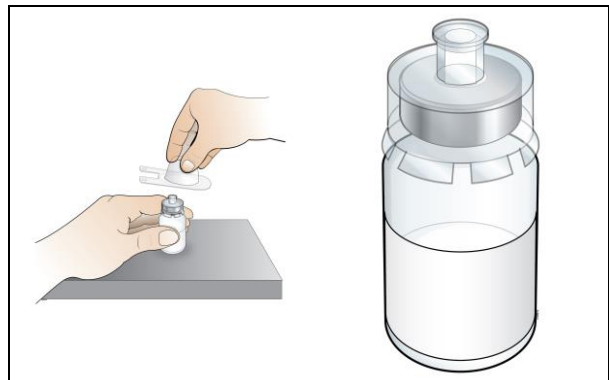
- **S injekčnou liekovkou položenou na stole a adaptérom injekčnej liekovky v obale z plastu zatlačte hrot na adaptéri injekčnej liekovky do stredu zátky na injekčnej liekovke.**



- **Zatlačte adaptér injekčnej liekovky dole na injekčnú liekovku, až kým nie je pevne nasadený a už sa viac nedá zatlačiť dole.**



- **Zdvihnite plastový obal adaptéra injekčnej liekovky, pričom adaptér injekčnej liekovky ponechajte na injekčnej liekovke.**
- **Nedotýkajte sa hrotu adaptéra injekčnej liekovky.**



Krok 3. Príprava injekčnej striekačky so sterilnou vodou

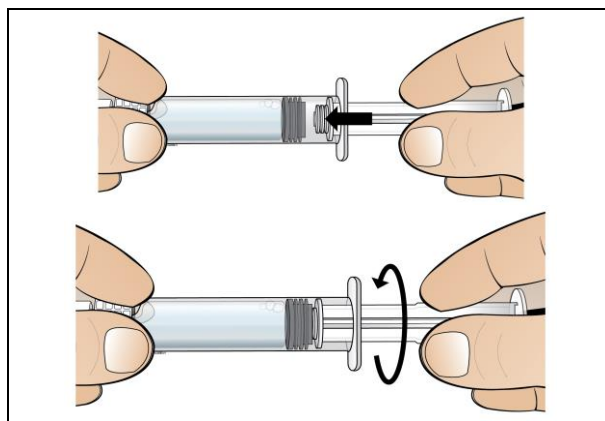
Potrebujete: Vopred naplnenú injekčnú striekačku so sterilnou vodou a piestovú tyčinku.

Pred prístupím ku kroku 3 venujte, prosím, pozornosť nasledujúcemu:

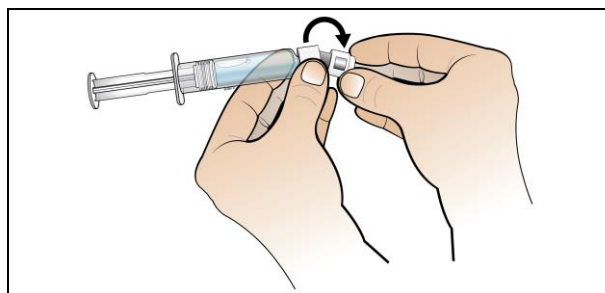
- Priehľadná plastová piestová tyčinka **MUSÍ** byť vždy pripojená pred odlomením bieleho hrotu z naplnenej injekčnej striekačky s vodou. Pred krokom 3b urobte krok 3a.

Urobte nasledujúce:

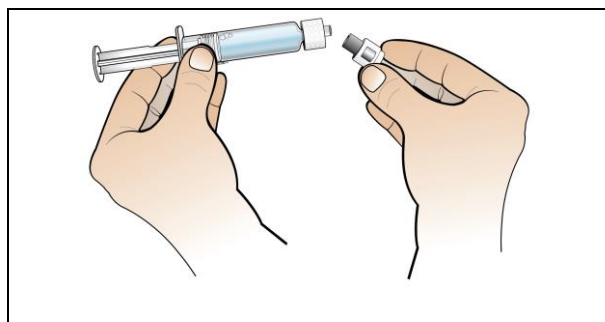
- **Krok 3a: Nasadíte priehľadnú piestovú tyčinku z plastu na naplnenú injekčnú striekačku so sterilnou vodou** umiestnením konca piestovej tyčinky so závitom na injekčnú striekačku a opatrne otáčajte tyčinku v smere hodinových ručičiek na sivom pieste injekčnej striekačky, až kým nepocítite slabý odpor. Nepretáčajte.



- **Krok 3b: V jednej ruke držíte injekčnú striekačku, druhou rukou ohnete hrot bieleho plastového krytu smerom nadol.** Tým sa zlomí spoj bieleho plastového krytu.



- Po zlomení spoja **stiahnite biely plastový kryt. Uvidíte sivú gumu v kryte.**



Krok 4. Rozpúšťanie Nplate vstreknutím vody do injekčnej liekovky

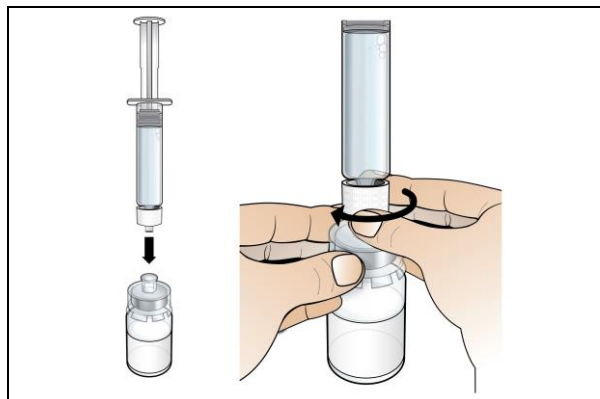
Potrebujete: Vopred naplnenú injekčnú striekačku so sterilnou vodou a injekčnú liekovku s nasadeným adaptérom.

Pred prístupím ku kroku 4 venujte, prosím, pozornosť nasledujúcemu:

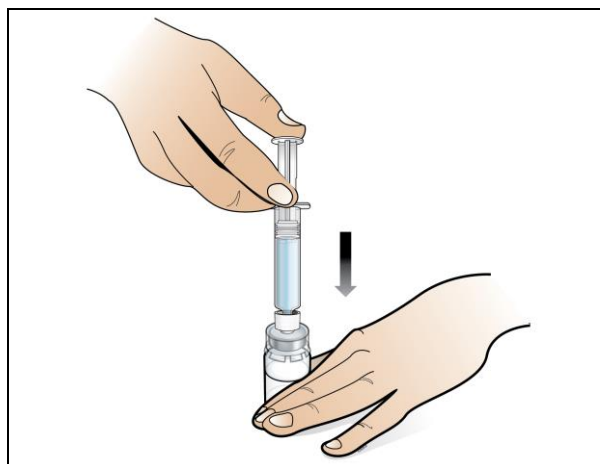
- **Rozpúšťajte** pomaly a dôkladne. Je to bielkovinový liek a bielkoviny sa môžu ľahko poškodiť nevhodným miešaním alebo nadmerným trasením.

Urobte nasledujúce:

- **S injekčnou liekovkou položenou na stole nasadíte naplnenú injekčnú striekačku s vodou na adaptér injekčnej liekovky:** jednou rukou podržte vonkajší okraj adaptéra injekčnej liekovky a druhou rukou otáčajte hrot injekčnej striekačky v smere hodinových ručičiek na adaptéri, pokiaľ nepocítite slabý odpor.



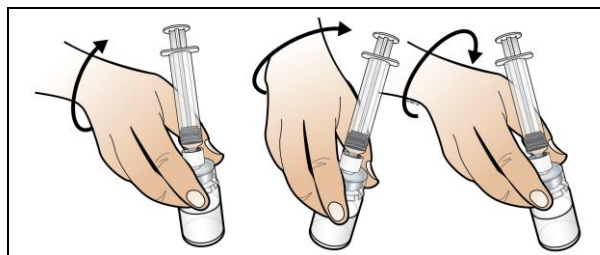
- **Veľmi pomaly a jemne zatlačte na piestovú tyčinku, aby ste vytlačili všetku vodu z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky.** Voda musí stekať pomaly na prášok.
- **Nevstreknite** vodu do injekčnej liekovky.
- **Poznámka:** Po vstreknutí vody do injekčnej liekovky sa piest často vráti naspäť. Nemusíte tlačiť na piest po zvyšok kroku 4.



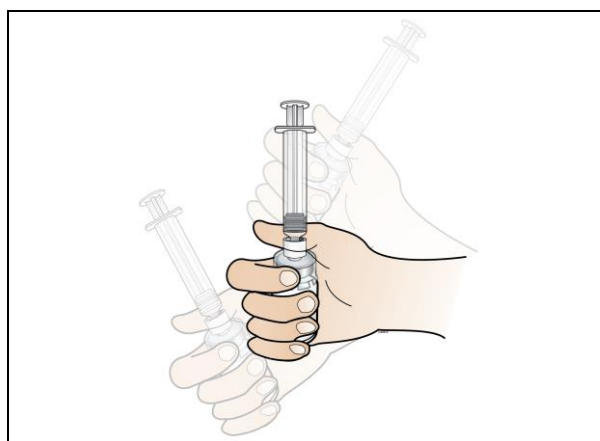
Zatlačte pomaly a jemne

Predtým, ako budete pokračovať:

- **Uistite sa**, že pred rozpúšťaním bola všetka voda z injekčnej striekačky vstreknutá do injekčnej liekovky.
- **Držte medzi prstami miesto napojenia injekčnej liekovky na adaptér injekčnej liekovky, jemne krúžte injekčnou liekovkou otáčaním zápästia, až kým sa všetok prášok nerozpustí a tekutina v injekčnej liekovke nie je číra a bezfarebná.**
- **Jemne** zakrúžte injekčnou liekovkou.
- Injekčnou liekovkou **netraste**.
- **Neotáčajte** injekčnú liekovku v dlaniach.
- **Poznámka:** Úplné rozpustenie prášku môže trvať až 2 minúty.



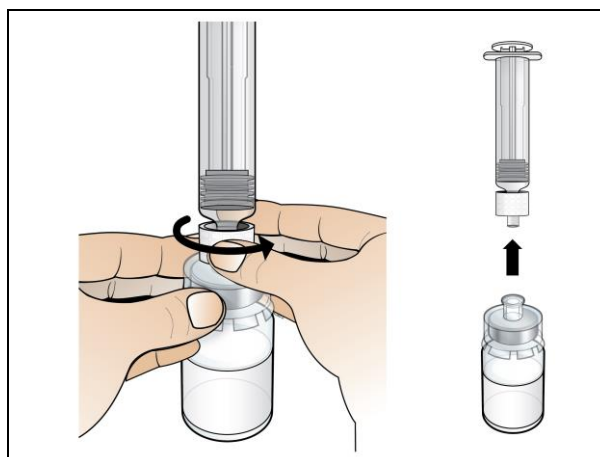
Správne



Nesprávne

Predtým, ako budete pokračovať:

- Vizualne **skontrolujte** rozpustený roztok, či neobsahuje častice a/alebo či nezmenil farbu. Musí byť číry a bezfarebný a úplne rozpustený.
- **Poznámka:** Ak zmení farbu alebo sú v tekutine častice, kontaktujte zdravotníckeho pracovníka.
- Pred odstránením injekčnej striekačky sa **uistite**, že roztok je úplne rozpustený.
- **Po úplnom rozpustení lieku Nplate vyberte prázdnu injekčnú striekačku otáčaním proti smeru hodinových ručičiek z adaptéra injekčnej liekovky.**



- **Prázdnu injekčnú striekačku zlikvidujte** do nádoby pre ostré alebo nebezpečné odpady. Injekčnú liekovku s rozpusteným liekom Nplate uchovajte. Ihneď si pripravte novú injekčnú striekačku na injekciu.
- **Neoddŕaľujte** podanie lieku Nplate.

Krok 5. Príprava novej injekčnej striekačky na injekciu

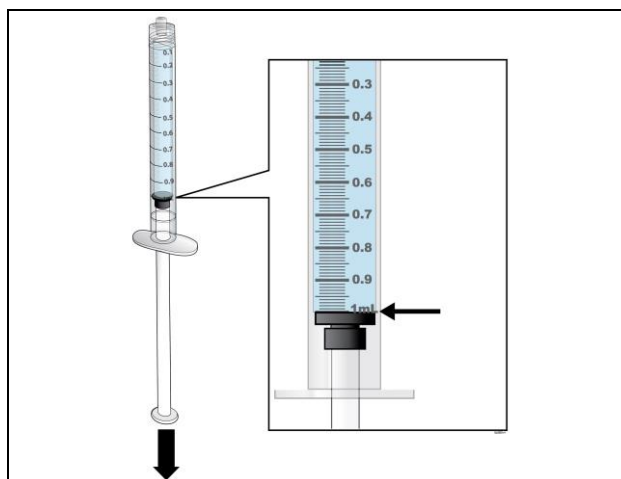
Potrebuje: Nové balenie 1 ml injekčnej striekačky a injekčnú liekovku s rozpusteným, čírym liekom Nplate.

Predtým, ako budete pokračovať:

- Pred začatím tohto kroku **skontrolujte** dávku.
- **Poznámka:** Roztok Nplate je vysoko účinný, a preto sú presnosť dávky a jej odmeranie dôležité.
- **Uistite sa**, že ste pred podaním odstránili všetky vzduchové bubliny.

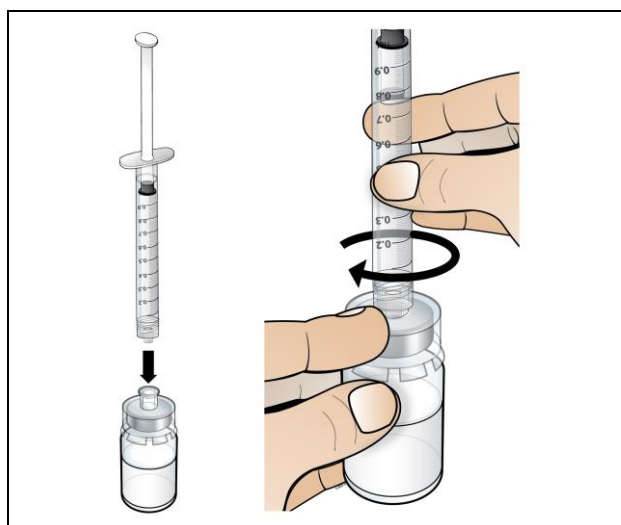
Urobte nasledujúce:

- **Vyberte 1 ml injekčnú striekačku z obalu.**
- **Natiahnite vzduch do injekčnej striekačky po značku 1 ml.**
- **Nevytáľajte** piest ďalej ako po 1 ml.

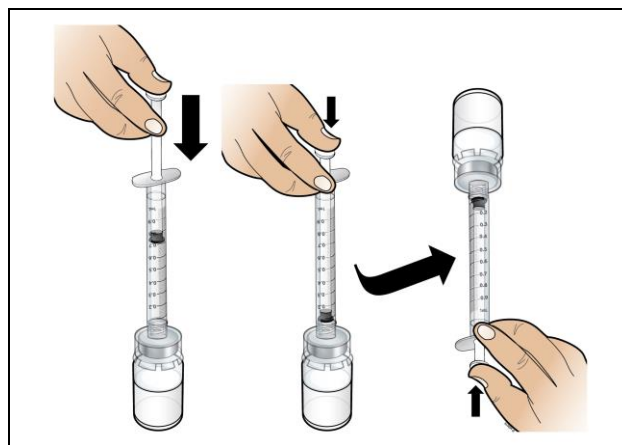


Natiahnite vzduch do injekčnej striekačky po značku 1 ml

- **Nasadte 1 ml injekčnú striekačku na adaptér injekčnej liekovky** s rozpusteným liekom Nplate otáčaním hrotu injekčnej striekačky na adaptéri injekčnej liekovky, až kým nepocítite slabý odpor.

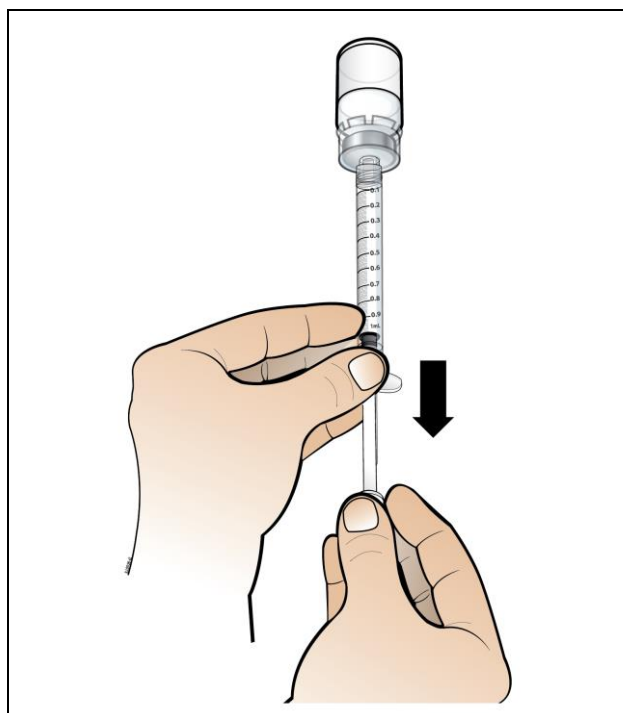


- A. Vytlačte vzduch do injekčnej liekovky.
- B. Stále tlačte na piest.
- C. Otočte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku smerom dolu tak, aby bola injekčná liekovka priamo nad injekčnou striekačkou.

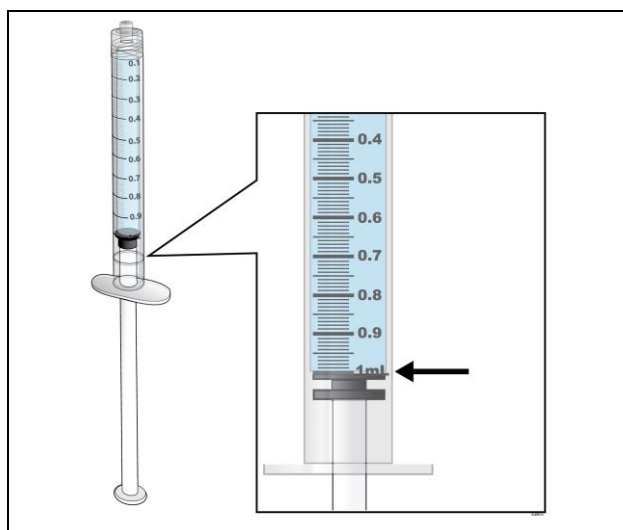


A. B. C.
Otočte

- **Natiahnite všetok roztok do injekčnej striekačky.**
 - Maximálny doručiteľný objem pre injekčnú liekovku s 250 mikrogramami je 0,5 ml a pre injekčnú liekovku s 500 mikrogramami je 1 ml.
- **Nevytáhuje piest z tela injekčnej striekačky.**

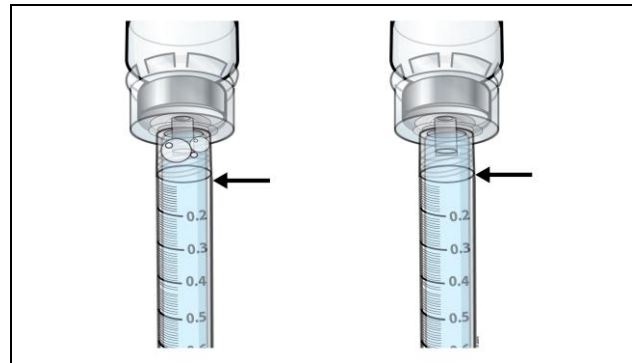


- **Uistite sa, že piest zostáva v injekčnej striekačke.**



Správne

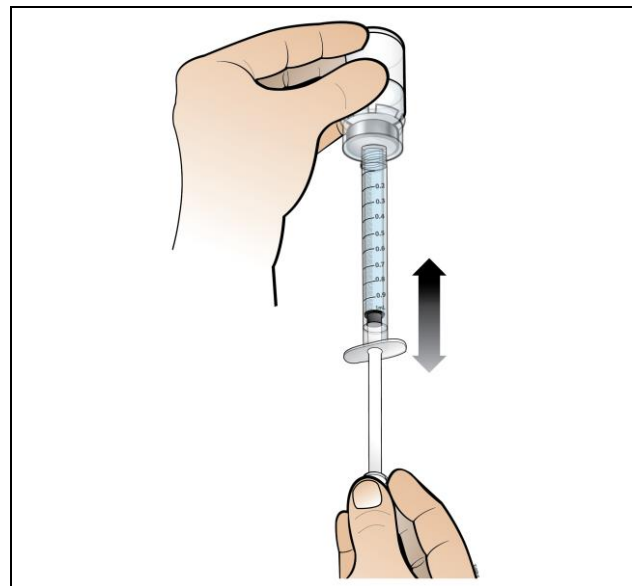
- **Skontrolujte a odstráňte všetky vzduchové bubliny v injekčnej striekačke.**
 - Jemne poklepávajte prstami na injekčnú striekačku, aby sa oddelili bubliny od tekutiny.
 - Pomaly **vytláčajte piest hore**, aby ste vytlačili vzduchové bubliny z injekčnej striekačky.



Vzduchové bubliny:
Nesprávne

Správne

- **Pomaly zatlačajte piest späť, aby ste naplnili injekčnú striekačku len množstvom predpísaným zdravotníckym pracovníkom.**
- **Uistite sa, že hrot piestu je zarovno označenia na injekčnej striekačke, ktoré zodpovedá vašej predpísanej dávke.** Ak je to nevyhnutné, vytlačte tekutinu späť do injekčnej liekovky, aby ste získali požadovanú dávku.



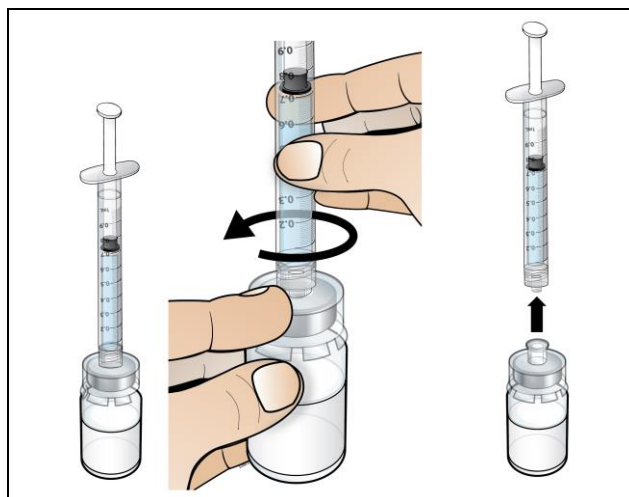
Upravte množstvo podľa predpísanej dávky

- **Poslednou kontrolou sa uistite, že v injekčnej striekačke je správne množstvo tekutiny pre vašu dávku a že všetky vzduchové bubliny sú odstránené.**

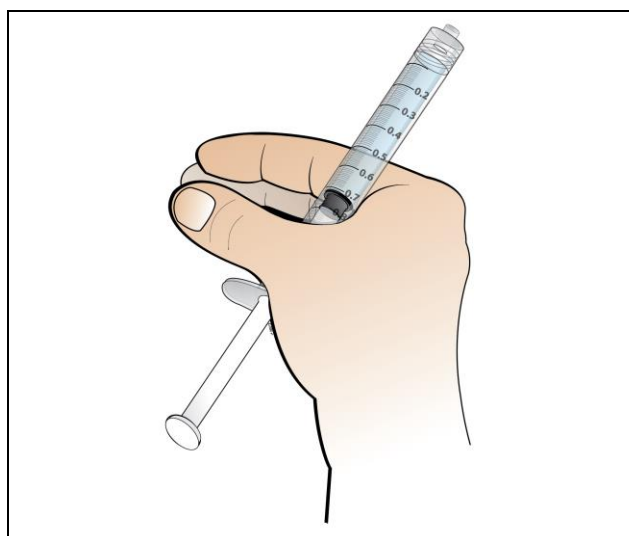
Predtým, ako budete pokračovať:

- **Uistite sa**, že v injekčnej striekačke zostáva správne množstvo tekutiny pre vašu dávku.
- **Uistite sa**, že všetky vzduchové bubliny sú odstránené z injekčnej striekačky.

- Po odstránení všetkých vzduchových bublín a po naplnení injekčnej striekačky správnou dávkou **odkrúťte injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky.**



- **Naplnenú striekačku držte v ruke a nedotýkajte sa hrotu injekčnej striekačky.**
- Po vybratí z injekčnej liekovky **neodkladajte** naplnenú injekčnú striekačku.

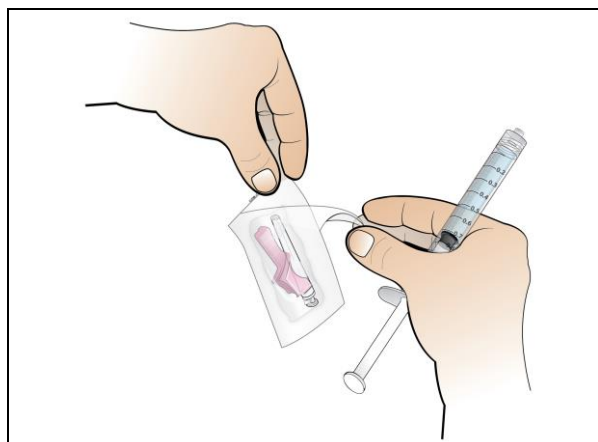


Krok 6. Príprava injekčnej ihly

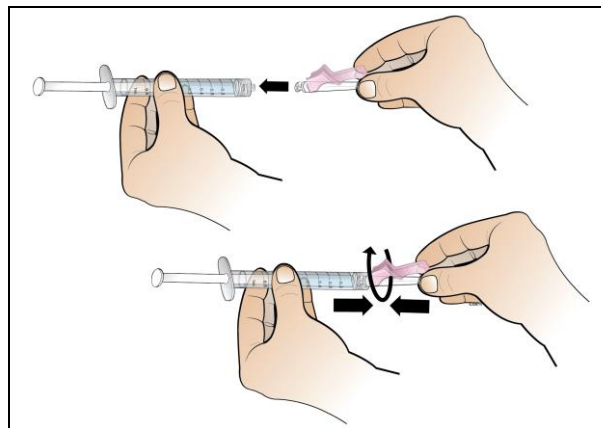
Potrebujete: Naplnenú injekčnú striekačku s nameranou dávkou lieku Nplate a bezpečnostnú ihlu.

Urobte nasledujúce:

- V dlani ruky držte injekčnú striekačku s hrotom smerujúcim nahor a **vyberte bezpečnostnú ihlu z obalu.**



- **Nasadíte bezpečnostnú ihlu** na naplnenú injekčnú striekačku. **Tlačte a otáčajte**, aby ste nasadili bezpečnostnú ihlu na injekčnú striekačku. Otáčajte v smere hodinových ručičiek, aby zapadla do **hrotu** Luer lock.
- Teraz je liek pripravený na injekciu. **IHNEĎ** pokračujte krokom 7.

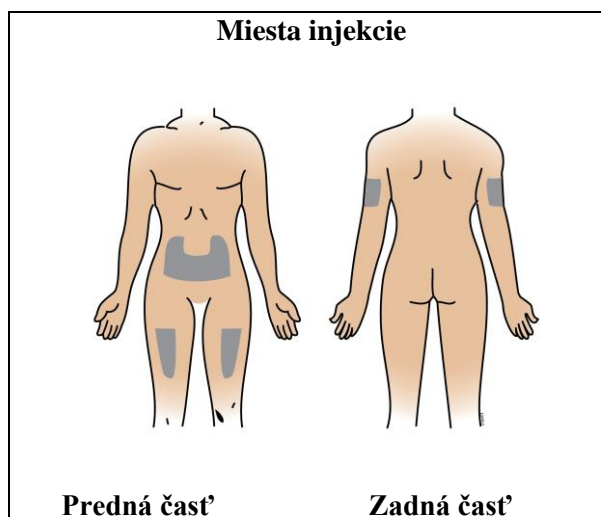


Krok 7. Výber a príprava miesta injekcie

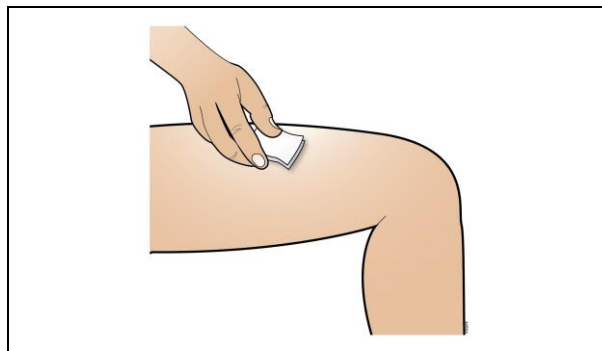
Potrebujete: Nový liehový tampón.

Urobte nasledujúce:

- **Vyberte miesto injekcie.** Pre Nplate sa odporúčajú tri miesta aplikácie:
 - Predná, stredná časť stehien
 - Brucho, okrem oblasti v okruhu 5 centimetrov od pupka
 - Ak vám niekto iný podáva injekciu, môže použiť aj vonkajšiu oblasť ramien
 - Miesta injekcie **striedajte** pri každej injekcii.



- **Neaplikujte do oblastí, kde je koža citlivá, s podliatinami a tvrdá.**
- **Neaplikujte** do oblastí s jazvami a striami.
- Miesto, kde bude Nplate podaný, krúživým pohybom očistite liehovým tampónom.
- **Nedotýkajte sa** tejto oblasti pred podaním injekcie.

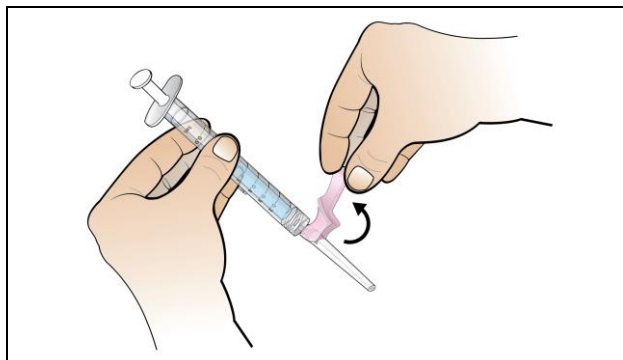


Krok 8. Aplikácia tekutiny Nplate

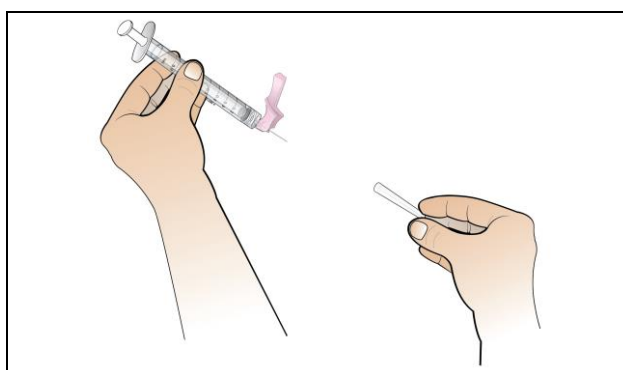
Potrebuje: Naplnenú injekčnú striekačku s ihlou.

Urobte nasledujúce:

- **Odklopte ružový bezpečnostný kryt** (smerom k injekčnej striekačke a bokom od ihly).

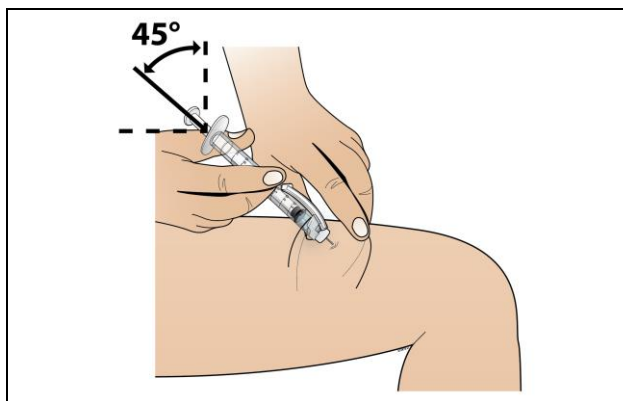


- **Odstráňte priehľadný ochranný kryt ihly** tak, že v jednej ruke podržíte injekčnú striekačku a druhou rukou opatrne rovno odtiahnete ochranný kryt.



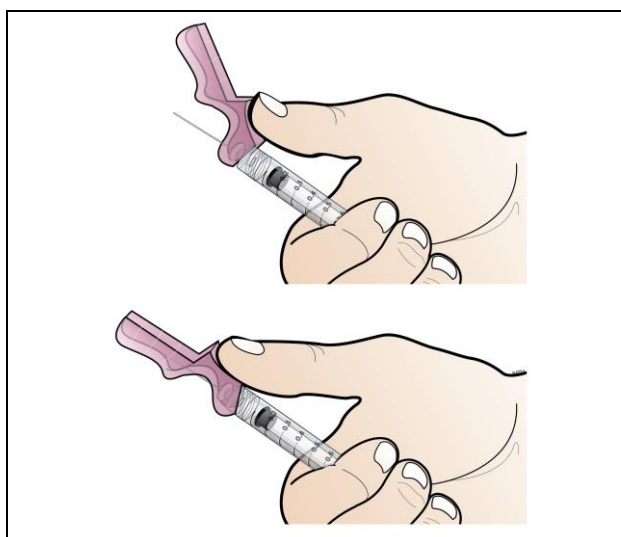
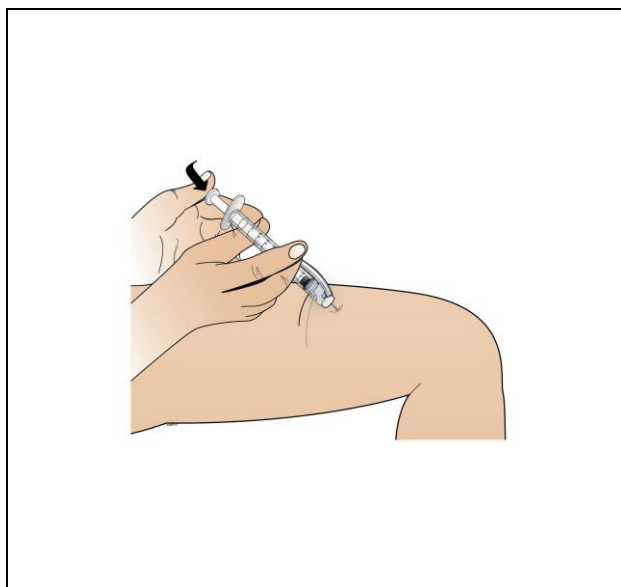
- Priehľadný ochranný kryt ihly **odstráňte** pred podaním injekcie.

- Jednou rukou **jemne uchopíte očistenú oblasť** kože a pevne držte. Druhou rukou **držte injekčnú striekačku (ako ceruzku) pod uhlom 45°**.

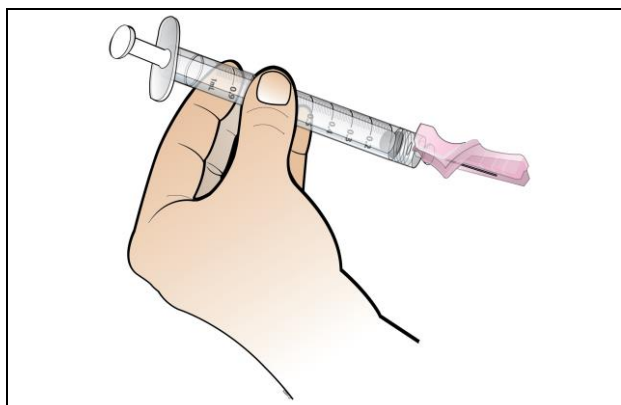


- Krátkym, prudkým pohybom **vpichnete ihlu do kože**.

- Aplikujte predpísanú dávku podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.
- Keď je injekčná striekačka prázdna, vytiahnite ju z kože, pritom **starostlivo dodržujte rovnaký uhol ako pri vpichnutí.**
- V mieste injekcie môže vzniknúť slabšie krvácanie. Na miesto injekcie môžete zatlačiť kúsok vaty alebo gázy počas 10 sekúnd.
- **Miesto aplikácie nemasírujte.** Ak je to potrebné, miesto aplikácie prelepte náplastou.
- **Po aplikácii pomocou palca (končekom prsta) aktivujte ružový bezpečnostný kryt stlačením krytu dopredu pomocou tej istej ruky, pokiaľ nebudete počuť a/alebo cítiť kliknutie a kryt nezapadne na ihlu.**



- **Vizuálne skontrolujte, či je ihla zakrytá.** Pred likvidáciou vždy nasadte ružový bezpečnostný kryt.



Krok 9. Likvidácia zásob

Urobte nasledujúce:

- **Ihneď zlikvidujte injekčné striekačky zakryté ihlou do nádoby na ostré predmety.**
- **Ihneď zlikvidujte použité injekčné liekovky Nplate do vhodných odpadových nádob.**
- **Uistite sa, že všetky materiály boli zlikvidované do vhodných nádob.**

Pomôcka na injekciu a injekčná liekovka Nplate sa nesmie **NIKDY** používať opakovane.

- **Zlikvidujte** použitú ihlu a injekčnú striekačku do nádoby odolnej proti prepichnutiu.
- Akékoľvek zvyšky lieku Nplate **zlikvidujte** do vhodných odpadových nádob. **Zvyšky lieku Nplate v injekčných liekovkách sa NIKDY nesmú použiť znova na ďalšiu injekciu.**