

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 125 µg romiplostima. Po pripravi uporabna količina 0,25 ml raztopine vsebuje 125 µg romiplostima (500 µg/ml). Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 125 µg romiplostima.

Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 250 µg romiplostima. Po pripravi uporabna količina 0,5 ml raztopine vsebuje 250 µg romiplostima (500 µg/ml). Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 µg romiplostima.

Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 500 µg romiplostima. Po pripravi uporabna količina 1 ml raztopine vsebuje 500 µg romiplostima (500 µg/ml). Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 µg romiplostima.

Romiplostim je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz bakterij *Escherichia coli* (*E. coli*).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

Zdravilo Nplate je indicirano za zdravljenje primarne imunske trombocitopenije (ITP) pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na druga zdravila (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Pediatrična populacija:

Zdravilo Nplate je indicirano za zdravljenje kronične primarne imunske trombocitopenije (ITP) pri pediatričnih bolnikih, starih eno leto in več, ki se niso ustrezno odzvali na druga zdravila (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora ves čas potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hematoloških bolezni.

Odmerjanje

Zdravilo Nplate je treba dajati enkrat na teden v subkutani injekciji.

Začetni odmerki

Začetni odmerek romiplostima je 1 µg/kg glede na dejansko telesno maso.

Izračun odmerka

Količina za apliciranje se izračuna na podlagi telesne mase, zahtevanega odmerka in koncentracije zdravila.

Tabela 1: Smernice za izračun odmerka za posameznega bolnika in količine romiplostima za apliciranje

Odmerek za posameznega bolnika (µg)	<p>Odmerek za posameznega bolnika (µg) = telesna masa (kg) x odmerek v µg/kg</p> <p>Za izračun začetnega odmerka morate vedno uporabiti dejansko telesno maso na začetku zdravljenja.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pri odraslih bolnikih nadaljnje prilagoditve odmerka temeljijo samo na spremembi števila trombocitov.• Pri pediatričnih bolnikih nadaljnje prilagoditve odmerka temeljijo na spremembi števila trombocitov in spremembah telesne mase. Priporočljivo je, da se telesna masa ponovno oceni vsakih 12 tednov.
Če je odmerek za posameznega bolnika ≥ 23 µg	<p>Pripravite liofilizirano zdravilo kot je opisano v poglavju 6.6. Koncentracija je tako 500 µg/ml.</p> <p>Količina za aplikacijo (ml) = odmerek za posameznega bolnika (µg) / 500 µg/ml (zaokrožite volumen na stotinko ml)</p>
Če je odmerek za posameznega bolnika < 23 µg	<p>Za natančno odmerjanje je potrebno redčenje. Pripravite liofilizirano zdravilo in ga nato razredčite, kot je opisano v poglavju 6.6. Koncentracija je tako 125 µg/ml.</p> <p>Količina za aplikacijo (ml) = odmerek za posameznega bolnika (µg) / 125 µg/ml (zaokrožite volumen na stotinko ml)</p>
Primer:	<p>Zdravljenje 10 kg bolnika se začne z 1 µg/kg romiplostima.</p> <p>Odmerek za posameznega bolnika (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg</p> <p>Ker je odmerek < 23 µg, je potrebno redčenje za zagotovitev natančnega odmerjanja. Pripravite liofilizirano zdravilo in ga nato razredčite, kot je opisano v poglavju 6.6. Koncentracija je tako 125 µg/ml.</p> <p>Količina za aplikacijo (ml) = 10 µg / 125 µg/ml = 0,08 ml</p>

Prilagoditve odmerka

Za izračun odmerka morate uporabiti bolnikovo dejansko telesno maso na začetku zdravljenja. Odmerek romiplostima enkrat na teden je treba povečevati po 1 µg/kg, dokler bolnik ne doseže števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Število trombocitov je treba kontrolirati vsak teden, dokler ni doseženo stabilno število trombocitov ($\geq 50 \times 10^9/l$ vsaj 4 tedne brez prilagoditve odmerka). Potem je treba število trombocitov kontrolirati vsak mesec in ustrezno prilagoditi odmerek, kot navaja tabela prilagajanja odmerkov (Tabela 2), da se ohrani število trombocitov znotraj priporočenih mej. Glejte Tabelo 2 za prilagajanje odmerkov in spremljanje. Največjega odmerka 10 µg/kg enkrat na teden ne smete preseči.

Tabela 2: Navodilo za prilagajanje odmerkov na osnovi števila trombocitov

Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	Ukrepanje
< 50	Odmerek enkrat na teden povečajte za 1 µg/kg.
> 150 dva tedna zapored	Odmerek enkrat na teden zmanjšajte za 1 µg/kg.
> 250	Ne uporabite zdravila, nadaljujte kontrole števila trombocitov vsak teden. Potem ko število trombocitov upade na $< 150 \times 10^9/l$, znova začnite uporabljati zdravilo enkrat na teden v odmerku, zmanjšanem za 1 µg/kg.

Zaradi razlik v odzivu trombocitov med posamezniki se lahko nekaterim bolnikom po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja število trombocitov nenadoma zmanjša pod $50 \times 10^9/l$. V takšnih primerih, če je klinično primerno, se lahko v skladu z zdravniško presojo upošteva višjo mejno raven števila trombocitov za zmanjšanje odmerka ($200 \times 10^9/l$) in prekinitev zdravljenja ($400 \times 10^9/l$).

V primeru pojava neodzivnosti zdravila ali nezmožnosti za vzdrževanje odziva trombocitov pri zdravljenju z romiplostimom v priporočenem odmernem območju je treba poiskati vzročne dejavnike (glejte poglavje 4.4, izguba odziva na romiplostim).

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z romiplostimom je treba prekiniti, če se število trombocitov po štirih tednih zdravljenja z največjim tedenskim odmerkom romiplostima 10 µg/kg ne poveča dovolj, da bi preprečilo klinično pomembne krvavitve.

Bolnike je treba redno klinično spremljati, lečeči zdravnik se mora o nadaljevanju zdravljenja odločiti za vsakega bolnika posamezno, odločitev pa mora pri nesplenektomiranih bolnikih vključevati oceno glede splenektomije. Po prenehanju zdravljenja je verjeten ponoven pojav trombocitopenije (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Gledano v celoti se varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih < 65 in ≥ 65 let nista razlikovali (glejte poglavje 5.1). Čeprav starejšim bolnikom glede na te podatke ni treba prilagoditi odmerne sheme, je glede na majhno število starejših bolnikov, ki so bili doslej vključeni v klinična preskušanja, vseeno priporočljiva previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost romiplostima pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili dokazani.

Bolniki z okvaro jeter

Romiplostima se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 7 po Child-Pughu), razen če pričakovana korist odtehta ugotovljeno tveganje za portalno vensko trombozo pri bolnikih s trombocitopenijo, povezano z insuficienco jeter in zdravljeno s trombopoetinskimi (TPO) agonisti (glejte poglavje 4.4).

Če je uporaba romiplostima potrebna, je treba število trombocitov natančno kontrolirati, da bi zmanjšali tveganje za tromboembolične zaplete.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih te starostne skupine niso opravili uradnih kliničnih preskušanj. Zdravilo Nplate morate zato pri njih uporabljati previdno.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Po pripravi praška je treba raztopino za injiciranje Nplate dati subkutano. Količina za injiciranje je lahko zelo majhna. Med pripravo zdravila Nplate je potrebna previdnost pri izračunu odmerka in pri pripravi s pravilno količino sterilne vode za injekcije. Če je izračunan odmerek za posameznega bolnika manjši od 23 μg , je potrebno zdravilo razredčiti s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez konzervansov, zato da se zagotovi natančno odmerjanje (glejte poglavje 6.6). Posebno pozornost je treba nameniti temu, da iz vial potegnete ustrezno količino zdravila Nplate za subkutano dajanje. Uporabiti je treba brizgo z 0,01 ml graduacijo.

Pediatrični bolniki si zdravila Nplate ne smejo aplicirati sami.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali beljakovine pridobljene iz *E. coli*.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ponoven pojav trombocitopenije in krvavitve po prenehanju zdravljenja

Po prenehanju zdravljenja z romiplostimom je verjeten ponoven pojav trombocitopenije. Prenehanje zdravljenja z romiplostimom ob uporabi antikoagulantov ali antiagregacijskih zdravil povečuje tveganje za krvavitve. Bolnike morate natančno spremljati, da bi ugotovili zmanjšanje števila trombocitov, in jih ustrezno voditi, da bi preprečili krvavitve po prenehanju zdravljenja z romiplostimom. V primeru prenehanja zdravljenja z romiplostimom je priporočljivo ITP znova začeti zdraviti skladno z veljavnimi terapevtskimi smernicami. Dodatni možni zdravstveni ukrepi so prenehanje antikoagulantnega in/ali antiagregacijskega zdravljenja, odprava antikoagulacije ali trombocitna podpora.

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu velja za posledico stimulacije receptorjev TPO. Ta povzroči povečanje števila megakariocitov v kostnem mozgu, kar lahko vodi do sproščanja citokinov. Zvišanje retikulina lahko nakazuje morfološke spremembe celic v periferni krvi in ga je mogoče ugotoviti z biopsijo kostnega mozga. Zato je pred zdravljenjem z romiplostimom in med njim priporočljivo opraviti pregled razmaza periferne krvi na morfološke nepravilnosti celic in določitev celotne krvne slike. Za informacije o zvišanju retikulina, ugotovljenem v kliničnih preskušanjih romiplostima, glejte poglavje 4.8.

Če pri bolniku pride do zmanjšanja učinkovitosti in nenormalnosti v razmazu krvi, morate uporabo romiplostima prekiniti, opraviti klinični pregled in razmisliti o biopsiji kostnega mozga z ustreznim barvanjem na retikulin. Narediti je treba primerjavo s predhodno biopsijo kostnega mozga, če je na voljo. Če se učinkovitost ohrani, pojavi pa se nenormalen razmaz periferne krvi, je treba slediti ustrezni klinični presoji; v poštev pride biopsija kostnega mozga in znova je treba oceniti tveganje in koristi uporabe romiplostima ter pretehtati alternativne možnosti zdravljenja ITP.

Trombotični/tromboembolični zapleti

Zvišano število trombocitov pomeni tveganje za trombotične/tromboembolične zaplete. V kliničnih preskušanjih je bila incidenca trombotičnih/tromboemboličnih dogodkov med uporabo romiplostima 6,0 % in med uporabo placeba 3,6 %. Romiplostim je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za tromboembolije, vključno (vendar ne samo) s podedovanimi (npr. faktorjem V Leiden) ali pridobljenimi dejavniki tveganja (npr. pomanjkanjem ATIII, antifosfolipidnim sindromom), višjo starostjo, dolgotrajno imobilizacijo, malignomi, uporabo kontraceptivov in hormonskega nadomestnega zdravljenja, operacijo/poškodbo, debelostjo in kajenjem.

Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, ki so prejeli romiplostim, so bili opisani primeri tromboemboličnih dogodkov, vključno s trombozo portalne vene. Romiplostim je treba pri teh populacijah uporabljati previdno. Upoštevati je treba smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Napake pri uporabi zdravila

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Nplate, so poročali o napakah pri uporabi zdravila, vključno s prevelikim in premajhnim odmerjanjem, upoštevati je potrebno smernice za izračun odmerka in prilagoditev odmerka. Pri nekaterih pediatričnih bolnikih natančno odmerjanje temelji na dodatnem koraku redčenja po pripravi, ki lahko zviša tveganje za napake pri uporabi zdravila (glejte poglavje 4.2).

Preveliko odmerjanje lahko povzroči prekomerno povečanje števila trombocitov in s tem povezane trombotične/tromboembolične zaplete. Če se število trombocitov preveč poveča, prekinite uporabo zdravila Nplate in kontrolirajte število trombocitov. Zdravljenje z zdravilom Nplate znova začnite v skladu s priporočili za odmerjanje in dajanje. Premajhno odmerjanje lahko povzroči manjše število trombocitov od pričakovanega in s tem možnost krvavitev. Bolnikom, ki prejema zdravilo Nplate, je treba kontrolirati število trombocitov (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.9).

Napredovanje obstoječih mielodisplastičnih sindromov (MDS)

Positivno razmerje koristi in tveganja za romiplostim je vzpostavljeno samo za zdravljenje trombocitopenije, povezane z ITP (glejte poglavje 4.1). Romiplostima se ne sme uporabljati pri drugih kliničnih stanjih, povezanih s trombocitopenijo.

Diagnoza ITP pri odraslih in starejših bolnikih mora biti potrjena z izključitvijo drugih kliničnih stanj, povezanih s trombocitopenijo, še zlasti je treba izključiti diagnozo MDS. V teku bolezni in med zdravljenjem je običajno potrebno izvesti aspiracijo in biopsijo kostnega mozga, predvsem pri

bolnikih, starejših od 60 let, pri bolnikih s sistemskimi simptomi ali z nenormalnimi znaki, kot je povečanje števila perifernih blastnih celic.

V kliničnih študijah zdravljenja odraslih bolnikov z romiplostimom pri bolnikih z MDS so opazili primere prehodnega povečanja števila blastnih celic in poročali tudi o primerih napredovanja bolezni iz MDS v AML. V randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanjem pri bolnikih z MDS so zdravljenje z romiplostimom predčasno končali, ker so imeli bolniki, ki so prejeli romiplostim številčni presežek napredovanja bolezni v AML in povečanje števila blastnih celic v obtoku za več kot 10 %. V opaženih primerih napredovanja bolezni iz MDS v AML je bilo napredovanje bolezni v AML verjetnejše pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno razvrstitev MDS RAEB-1, kot pri bolnikih z manj tveganim MDS.

Romiplostima se zunaj kliničnih preskušanj ne sme uporabljati za zdravljenje trombocitopenije, ki je posledica MDS, ali trombocitopenije kakršnega koli drugega vzroka razen ITP.

Pojav neodzivnosti na romiplostim

V primeru neodzivnosti ali neuspešnega vzdrževanja odziva trombocitov pri zdravljenju z romiplostimom v priporočenem razponu odmerkov je treba takoj iskati vzročne dejavnike, vključno z imunogenostjo (glejte poglavje 4.8) in zvišanjem retikulina v kostnem mozgu (glejte zgoraj).

Učinki romiplostima na rdeče in bele krvne celice

V nekliničnih toksikoloških študijah (na podganah in opicah) so opazili spremembe vrednosti rdečih (znižanje) in belih (zvišanje) krvnih celic. Ugotovili so, da enako velja pri bolnikih z ITP. Ne glede na status splenektomije se pri bolnikih lahko (v obdobju 4 tednov) sočasno pojavita anemija in levkocitoza, vendar sta bili pogosteje opaženi pri bolnikih, ki so pred tem imeli splenektomijo. Bolnikom, ki dobivajo romiplostim, je priporočljivo kontrolirati te vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Možna medsebojna delovanja romiplostima med sočasno uporabo drugih zdravil zaradi vezave na plazemske beljakovine ostajajo neznana.

Med zdravili, ki so jih v kliničnih preskušanjih uporabljali za zdravljenje ITP v kombinaciji z romiplostimom, so bili kortikosteroidi, danazol in/ali azatioprin, intravenski imunoglobulin (IVIG) in anti-D imunoglobulin. Med kombinirano uporabo romiplostima in drugih zdravil za zdravljenje ITP je treba kontrolno spremljati število trombocitov, da njihovo število ne bi odstopalo od priporočenega razpona (glejte poglavje 4.2).

V kombinaciji z romiplostimom (glejte poglavje 5.1) je mogoče uporabo kortikosteroidov, danazola in azatioprina zmanjšati ali prekiniti. V primeru zmanjševanja ali prekinitve drugih zdravil za ITP je treba redno spremljati število trombocitov, da se ne bi zmanjšalo pod priporočeno vrednost (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi romiplostima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale, da romiplostim prehaja skozi placento in poveča število trombocitov pri plodovih. V študijah na živalih so ugotovili tudi poimplantacijske izgube in rahlo večjo perinatalno umrljivost mladičev (glejte poglavje 5.3).

Romiplostima ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se romiplostim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z romiplostimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nplate ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V kliničnih preskušanjih so se nekaterim bolnikom pojavili blagi do zmerni prehodni napadi omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Na podlagi analize vseh odraslih bolnikov z ITP, ki so prejeli romiplostim v 4 kontroliranih in 5 nekontroliranih kliničnih preskušanjih, je bila celotna incidenca vseh neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z romiplostimom, 91,5 % (248/271). Ta skupina bolnikov je bila romiplostimu izpostavljena povprečno 50 tednov.

Najbolj resni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Nplate, vključujejo: ponoven pojav trombocitopenije in krvavenje po prenehanju zdravljenja, zvišanje retikulina v kostnem mozgu, trombotične/tromboembolične zaplete, napake pri uporabi zdravila in napredovanja bolezni iz MDS v AML. Najpogosteje opaženi neželeni učinki vključujejo preobčutljivostne reakcije (vključno s primeri izpuščaja, urtikarije in angioedema) in glavobol.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah po organskih sistemih po MedDRA in po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči incidenci.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjega respiratornega trakta rinitis***	gastroenteritis faringitis*** konjunktivitis*** vnetje ušesa*** sinusitis***/***** bronhitis****	gripa lokalizirana okužba nazofaringitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			multipli mielom mielofibroza

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		motnja kostnega mozga* trombocitopenija* anemija	aplastična anemija odpoved kostnega mozga levkocitoza splenomegalija trombocitemija povečano število trombocitov nenormalno število trombocitov
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost**	angioedem	
Presnovne in prehranske motnje			neprenašanje alkohola anoreksija zmanjšanje teka dehidracija protin
Psihiatrične motnje		nespečnost	depresija nenormalne sanje
Bolezni živčevja	glavobol	omotica migrena parestezije	klonus dizgevizija hipoestezija hipogevizija periferna nevropatija tromboza tranzverzalnega sinusa
Očesne bolezni			konjunktivalna krvavitev motnja akomodacije slepota očesne težave srbenje oči močnejše solzenje papiledem motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica
Srčne bolezni		palpitacije	miokardni infarkt povečana srčna frekvenca
Žilne bolezni		vročinski oblivi	globoka venska tromboza hipotenzija periferna embolija periferna ishemija flebitis povrhnji tromboflebitis tromboza eritromelalgija

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	orofaringealna bolečina***	pljučna embolija*	kašelj rinoreja suho žrelo dispneja zamašenost nosu bolečine pri dihanju
Bolezni prebavil	bolečina v zgornjem delu trebuha***	navzea driska bolečine v trebuhu zaprtost dispepsija	bruhanje rektalna krvavitev halitoza disfagija gastroezofagealna refluksna bolezen hematohezija krvavitev v ustih nelagodje v želodcu stomatitis obarvanje zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			tromboza portalne vene zvišanje transaminaz
Bolezni kože in podkožja		srbenje ekhimoze izpuščaj	alopecija fotosenzibilnostna reakcija akne kontaktni dermatitis suha koža ekcem eritem eksfoliativni izpuščaj nenormalna rast dlak prurigo purpura papulozen izpuščaj pruritičen izpuščaj kožni vozlič nenormalen vonj kože urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija mialgija spazmi mišic bolečina v okončini bolečine v hrbtu bolečine v kosteh	napetost mišic šibkost mišic bolečina v rami trzanje mišic
Bolezni sečil			beljakovine v urinu
Motnje reprodukcije in dojk			krvavitev iz nožnice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost periferni edemi gripi podobna bolezen bolečina astenija pireksija mrzlica reakcija na mestu injiciranja periferno zatekanje***	krvavitev na mestu injiciranja bolečine v prsih razdražljivost splošno slabo počutje edem obraza občutek vročine občutek živčnosti

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Preiskave			zvišan krvni tlak zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi zvišanje telesne temperature zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		kontuzija	

* Glejte poglavje 4.4.

** Preobčutljivostne reakcije vključno s primeri izpuščaja, urtikarije in angioedema.

*** Dodatni neželeni učinki, opaženi v študijah pri pediatrični populaciji.

**** Dodatni neželeni učinki, opaženi pri odraslih bolnikih s trajanjem ITP do 12 mesecev.

Odrasla populacija s trajanjem ITP do 12 mesecev

Varnostni profil romiplostima je bil pri odraslih bolnikih podoben, ne glede na trajanje ITP. Natančneje, v integrirani analizi trajanja ITP ≤ 12 mesecev ($n = 311$) je bilo iz 9 študij pri ITP vključenih 277 odraslih bolnikov s trajanjem ITP ≤ 12 mesecev, ki so prejeli vsaj en odmerek romiplostima (glejte tudi poglavje 5.1). V tej integrirani analizi so se pojavili naslednji neželeni učinki (incidenca vsaj 5 % in vsaj 5 % bolj pogosti pri zdravljenju s placebom ali standardno zdravstveno oskrbo) pri bolnikih s trajanjem ITP do 12 mesecev, ki so prejeli romiplostim, niso pa jih opazili pri takih odraslih bolnikih s trajanjem ITP > 12 mesecev: bronhitis, sinusitis (poročani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

Pediatrična populacija

V študijah pri pediatričnih bolnikih je bilo 282 pediatričnih bolnikov z ITP zdravljenih z romiplostimom v 2 kontroliranih in 3 nekontroliranih kliničnih preskušanjih. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 65,4 tedna. Celokupen varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

Neželeni učinki pri pediatrični populaciji so pridobljeni iz vsakega pediatričnega ITP randomiziranega varnostnega sklopa (2 kontrolirani klinični preskušanja) in pediatričnega ITP varnostnega sklopa (2 kontrolirani klinični preskušanja in 3 nekontrolirana klinična preskušanja), v katerih je bila incidenca v skupini, zdravljeni z romiplostimom, vsaj 5 % višja v primerjavi s placebom in incidenca bolnikov, zdravljenih z romiplostimom, vsaj 5 %.

Najpogostejši neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih z ITP, starih 1 leto ali več, so bili okužba zgornjega dihalnega trakta, rinitis, kašelj, orofaringealna bolečina, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, izpuščaj, pireksija, zmedenost (poročani zelo pogosto ($\geq 1/10$)) in faringitis, konjunktivitis, vnetje ušesa, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urtikarija in periferno zatekanje (poročani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

Orofaringealna bolečina, bolečina v zgornjem delu trebuha, rinitis, faringitis, konjunktivitis, vnetje ušesa, sinusitis in periferno zatekanje so bili dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z neželenimi učinki, opaženimi v študijah pri odraslih bolnikih.

O nekaterih neželenih učinkih, opaženih pri odraslih bolnikih, so bolj pogosto poročali pri pediatričnih bolnikih, kot npr. kašelj, driska, pireksija in zmedenost so bili poročani zelo pogosto ($\geq 1/10$) pri pediatričnih bolnikih, ter purpura in urtikarija sta bili poročani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri pediatričnih bolnikih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Poleg tega je bilo tudi za spodaj našteje učinke ocenjeno, da so povezani z zdravljenjem z romiplostimom.

Krvavitve

V celotnem kliničnem programu ITP odraslih je bilo opaziti obratno sorazmerno povezavo med krvavitvami in številom trombocitov. Vse klinično pomembne (≥ 3 . stopnje) krvavitve so se pojavile pri številu trombocitov $< 30 \times 10^9/l$. Vse krvavitve ≥ 2 . stopnje so se pojavile pri številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$. Med prejemniki zdravila Nplate in prejemniki placeba ni bilo statistično pomembnih razlik v celotni incidenci krvavitev.

V dveh s placebom kontroliranih študijah odraslih bolnikov je 9 bolnikov poročalo o krvavitvi, ki je bila ocenjena kot resna (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; razmerje obetov [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % IZ = (0,15, 2,31)). O krvavitvah stopnje 2 ali več so poročali pri 15 % bolnikov, zdravljenih z romiplostimom, in 34 % bolnikov, zdravljenih s placebom (razmerje obetov [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % IZ = (0,14, 0,85)).

V študiji faze 3 pri pediatričnih bolnikih je bilo povprečje števila sestavljenih krvavitev (glejte poglavje 5.1) v skupini, ki je prejela romiplostim, 1,9 (4,2) in v skupini, ki je prejela placebo, 4,0 (6,9).

Trombocitoza

Na podlagi analize vseh odraslih bolnikov z ITP, ki so prejeli romiplostim v 4 kontroliranih in 5 nekontroliranih kliničnih preskušanjih, so poročali o 3 primerih trombocitoze, $n = 271$. Pri nobenem od teh 3 bolnikov niso zabeležili kliničnih posledic zvišanega števila trombocitov.

Pediatrični bolniki je do trombocitoze prišlo redko ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), z incidenco 1 (0,4 %). Incidenca je bila 1 (0,4 %) za trombocitozo stopnje 3 ali več ali za resno trombocitozo.

Trombocitopenija po prenehanju zdravljenja

Na podlagi analize vseh odraslih bolnikov z ITP, ki so prejeli romiplostim v 4 kontroliranih in 5 nekontroliranih kliničnih preskušanjih, so poročali o 4 primerih trombocitopenije po prenehanju zdravljenja, $n = 271$ (glejte poglavje 4.4).

Napredovanje obstoječih mielodisplastičnih sindromov (MDS)

V randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju pri odraslih bolnikih z MDS so zdravljenje z romiplostimom predčasno končali, ker so imeli bolniki, ki so prejeli romiplostim, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, povečanje števila primerov napredovanja bolezni iz MDS v AML in prehodna povečanja števila blastnih celic. V opaženih primerih napredovanja bolezni iz MDS v AML je bilo napredovanje bolezni v AML verjetnejše pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno razvrstitev MDS RAEB-1 (glejte poglavje 4.4). Celokupno preživetje je bilo podobno kot pri placebu.

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu

V kliničnih preskušanjih odraslih bolnikov so zaradi odlaganja retikulina v kostnem mozgu zdravljenje z romiplostimom prekinili pri 4 od 271 bolnikov. Pri 6 nadaljnjih bolnikih so retikulin ugotovili z biopsijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4).

V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1) je od 27 bolnikov z ocenljivo biopsijo kostnega mozga, izvedeno med študijo, 5 bolnikov (18,5 %) razvilo zvišan retikulin pri 1 letu po izpostavljenosti romiplostimu (kohorta 1) in 17 od 36 bolnikov (47,2 %) je razvilo zvišan retikulin pri 2 letih po izpostavljenosti romiplostimu (kohorta 2). Vendar pa noben od bolnikov ni kazal

kakršnih koli nepravilnosti kostnega mozga, ki bi bile neskladne z osnovno diagnozo ITP na začetku ali med zdravljenjem.

Imunogenost

Klinična preskušanja pri odraslih bolnikih z ITP so ugotavljala protitelesa proti romiplostimu in TPO. Pozitiven izvid vezavnih protiteles proti romiplostimu je imelo 5,7 % (60/1.046) bolnikov in proti TPO 3,2 % (33/1.046) bolnikov, toda samo 4 bolniki so imeli pozitiven izvid nevtralizirajočih protiteles proti romiplostimu, vendar ta protitelesa niso navzkrižno reagirala z endogenim TPO. Od 4 bolnikov sta imela 2 bolnika ob koncu preskušanja negativen izvid za nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu (prehodno pozitiven izvid), 2 bolnika pa sta imela ob koncu preskušanja še vedno pozitiven izvid (trajna protitelesa). Incidenca že obstoječih protiteles proti romiplostimu je bila 3,3 % (35/1.046) in proti TPO 3,0 % (31/1.046).

V študijah pri pediatričnih bolnikih je bila incidenca vezavnih protiteles proti romiplostimu kadar koli v času 9,6 % (27/282). Od 27 bolnikov sta 2 bolnika imela že obstoječa vezavna ne-nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu na začetku. Dodatno je 2,8 % (8/282) bolnikov razvilo nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu. Celokupno je 3,9 % (11/282) bolnikov imelo vezavna protitelesa na TPO kadar koli med zdravljenjem z romiplostimom. Od teh 11 bolnikov sta 2 bolnika imela že obstoječa vezavna ne-nevtralizirajoča protitelesa proti TPO. En bolnik (0,35 %), ki je imel na začetku študije negativen izvid za nevtralizirajoča protitelesa proti TPO (skladno s tem negativen za protitelesa proti romiplostimu), je imel pozneje, v času trajanja študije, šibko pozitiven izvid. Bolnik je kazal prehodni odziv na protitelesa za nevtralizirajoča protitelesa proti TPO v času trajanja študije, imel pa je negativen izvid ob koncu študije.

V študijo v obliki registra v obdobju po začetku trženja zdravila je bilo vključenih 19 potrjenih pediatričnih bolnikov. Incidenca vezavnih protiteles po zdravljenju je bila 16 % (3/19) proti romiplostimu, od katerih je bilo 5,3 % (1/19) pozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu. Protiteles proti TPO niso zaznali. Celokupno je bilo v to študijo vključenih 184 potrjenih odraslih bolnikov; za te bolnike je bila incidenca vezavnih protiteles po zdravljenju 3,8 % (7/184) proti romiplostimu, od katerih je bilo 0,5 % (1/184) pozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu. Celokupno je 2,2 % (4/184) odraslih bolnikov razvilo vezavna, ne-nevtralizirajoča protitelesa proti TPO.

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Če obstaja sum na nastajanje nevtralizirajočih protiteles, se za testiranje protiteles obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet (glejte poglavje 6: Navodila za uporabo).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri podganah, ki so dobile posamičen odmerek 1.000 µg/kg, in opicah po večkratni uporabi 500 µg/kg romiplostima (prvi je 100-kratni, drugi pa 50-kratni največji klinični odmerek 10 µg/kg) niso ugotovili neželenih učinkov.

Po prevelikem odmerjanju se lahko število trombocitov čezmerno poveča in povzroči trombotične/tromboembolične zaplete. Če se število trombocitov čezmerno poveča, je treba uporabo zdravila Nplate prekiniti in kontrolirati število trombocitov. Ponoven začetek zdravljenja z zdravilom Nplate mora biti v skladu s priporočili za odmerjanje in dajanje (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: B02BX04

Mehanizem delovanja

Romiplostim je Fc-peptidna fuzijska beljakovina (peptidno telo), ki signalizira in aktivira znotrajcelične transkripcijske poti preko receptorjev TPO (te receptorje imenujemo tudi cMpl), in tako poveča nastajanje trombocitov. Molekulo peptidnega telesa sestavlja odsek Fc humanega imunoglobulina IgG1. Vsaka enoverižna podenota je na C-terminalnem delu kovalentno vezana na peptidno verigo, ki ima 2 vezavna odseka za TPO.

Aminokislinsko zaporedje romiplostima ni homologno endogenemu TPO. V predkliničnih in kliničnih preskušanjih nobeno protitelo proti romiplostimu ni navzkrižno reagiralo z endogenim TPO.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost romiplostima so ocenjevali med neprekinjenim zdravljenjem, ki je trajalo do 3 leta. V kliničnih preskušanjih je zdravljenje z romiplostimom povzročilo od odmerka odvisno povečanje števila trombocitov. Največji učinek na število trombocitov je dosežen v času od 10 do 14 dni, in ni odvisen od odmerka. Pri bolnikih z ITP se je število trombocitov po posamičnem subkutanem odmerku od 1 do 10 µg/kg romiplostima v 2 do 3 tednih povečalo za 1,3- do 14,9-krat v primerjavi z izhodiščem, odziv pa se je med bolniki razlikoval. Pri večini bolnikov z ITP, ki so prejeli 6 tedenskih odmerkov 1 ali 3 µg/kg romiplostima, je bilo število trombocitov 50 do $450 \times 10^9/l$. Od 271 bolnikov, ki so romiplostim prejeli v kliničnih preskušanjih ITP, je bilo 55 (20 %) starejših od 65 let in 27 (10 %) starejših od 75 let. S placebom kontrolirane študije na splošno niso pokazale razlik v varnosti in učinkovitosti med starejšimi in mlajšimi bolniki.

Rezultati ključnih s placebom kontroliranih študij

Varnost in učinkovitost romiplostima so ocenili v dveh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah odraslih bolnikov z ITP, ki so pred vključitvijo v študijo zaključili vsaj eno zdravljenje in so vzorčni za celotni spekter podobnih bolnikov z ITP.

Študija S1 (20030212) je ocenjevala nesplenektomirane bolnike, ki se na predhodne terapije niso primerno odzvali ali jih niso prenesli. Ob vključitvi v študijo so imeli ITP diagnosticirano mediano 2,1 leta (razpon od 0,1 do 31,6). Pred vključitvijo v študijo so bolniki zaradi ITP prejeli mediano 3 (razpon: od 1 do 7) zdravljenja, ki so vključevala kortikosteroide (90 % vseh bolnikov), imunoglobuline (76 %), rituksimab (29 %), citotoksična zdravila (21 %), danazol (11 %) in azatioprin (5 %). Ob vključitvi v študijo so imeli bolniki mediano vrednost števila trombocitov $19 \times 10^9/l$.

Študija S2 (20030105) je ocenjevala splenektomirane bolnike, ki so še naprej imeli trombocitopenijo. Ob vključitvi v študijo so imeli ITP diagnosticirano mediano 8 let (razpon od 0,6 do 44,8). Poleg splenektomije so bolniki pred vključitvijo v študijo zaradi ITP prejeli mediano 6 (razpon: od 3 do 10) zdravljenj, ki so vključevala kortikosteroide (98 % vseh bolnikov), imunoglobuline (97 %), rituksimab (71 %), danazol (37 %), citotoksična zdravila (68 %) in azatioprin (24 %). Ob vključitvi v študijo so imeli bolniki mediano vrednost števila trombocitov $14 \times 10^9/l$.

Obe študiji sta bili podobno zasnovani. Bolnike (stare ≥ 18 let) so v razmerju 2:1 randomizirali na skupino, ki je prejela začetni odmerek 1 µg/kg romiplostima in skupino, ki je prejela placebo. Bolniki so 24 tednov vsak teden prejeli enkratno subkutano injekcijo. Odmerki so bili prilagojeni za vzdrževanje števila trombocitov (od 50 do $200 \times 10^9/l$). V obeh študijah so učinkovitost ugotavljali s povečanjem deleža bolnikov, ki so dosegli trajen odziv trombocitov. Mediani povprečni tedenski odmerek pri splenektomiranih bolnikih je bil 3 µg/kg in pri nesplenektomiranih 2 µg/kg.

V obeh študijah je trajen odziv trombocitov dosegel znatno večji delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo Nplate, kot tistih, ki so prejeli placebo. V študijah, kontroliranih s placebom, je romiplostim po prvih 4 tednih študije med 6-mesečnim zdravljenjem ohranil število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ pri 50 % do 70 % bolnikov. V skupini s placebom je med 6-mesečno uporabo doseglo odziv števila trombocitov od 0 % do 7 % bolnikov. Spodaj je prikazan povzetek ključnih končnih točk učinkovitosti.

Povzetek ključnih rezultatov o učinkovitosti iz študij, kontroliranih s placebom

	Študija 1		Študija 2		Kombinirani študiji 1 in 2	
	Nesplenektomirani bolniki		Splenektomirani bolniki			
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Št. (%) bolnikov s trajnim odzivom trombocitov^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % IZ)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
vrednost p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Št. (%) bolnikov s celotnim odzivom trombocitov^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % IZ)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
vrednost p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Povprečno št. tednov z odzivom trombocitov^c	15	1	12	0	14	1
(std. odklon)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
vrednost p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Št. (%) bolnikov, ki so potrebovali rešilno terapijo^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % IZ)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
vrednost p	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Študija 1		Študija 2		Kombinirani študiji 1 in 2	
	Nesplenektomirani bolniki	Splenektomirani bolniki	Splenektomirani bolniki	Splenektomirani bolniki	Kombinirani študiji 1 in 2	Kombinirani študiji 1 in 2
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Št. (%) bolnikov s trajnim odzivom trombocitov s stabilnim odmerkom ^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % IZ)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
vrednost p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Trajni odziv trombocitov je bil opredeljen kot tedensko število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, ugotovljeno 6- ali večkrat od 18. do 25. tedna študije brez uporabe rešilnih zdravil kadar koli med zdravljenjem.

^b Celotni odziv trombocitov je opredeljen kot doseganje trajnega ali prehodnega odziva trombocitov. Prehodni odziv trombocitov je bil opredeljen kot tedensko število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, ugotovljeno 4- ali večkrat od 2. do 25. tedna študije, a brez trajnega odziva. Bolnik lahko nima tedenskega odziva v 8 tednih po prejetju kakršne koli rešilne terapije.

^c Število tednov z odzivom trombocitov je opredeljeno kot število tednov s številom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ od 2. do 25. tedna študije. Bolnik lahko nima tedenskega odziva v 8 tednih po prejetju kakršne koli rešilne terapije.

^d Za rešilno terapijo velja vsaka terapija, uvedena z namenom povečanja števila trombocitov. Bolniki, ki so potrebovali rešilna zdravila, niso prišli v poštev za trajen odziv trombocitov. V študiji dovoljena rešilna zdravila so bila IVIG, transfuzije trombocitov, anti-D imunoglobulin in kortikosteroidi.

^e Stabilni odmerek je opredeljen kot odmerek, ki je bil v zadnjih 8 tednih zdravljenja znotraj $\pm 1 \mu g/kg$.

Rezultati študij pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano in persistentno ITP

Študija S3 (20080435) je bila odprta študija z eno skupino pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom (število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$) na zdravljenje prve linije. V študijo je bilo vključenih 75 bolnikov, katerih mediana starost je bila 39 let (razpon od 19 do 85) in 59 % je bilo žensk.

Mediana časa od diagnoze ITP do vključitve v študijo je bila 2,2 meseca (razpon od 0,1 do 6,6). Šestdeset odstotkov bolnikov (n = 45) je imelo trajanje ITP < 3 mesece in 40 % (n = 30) je imelo trajanje ITP ≥ 3 mesece. Mediana števila trombocitov ob presejanju je bila $20 \times 10^9/l$. Predhodna zdravljenja za ITP so vključevala kortikosteroide, imunoglobuline in anti-D imunoglobuline. Bolniki, ki so že prejeli zdravljenje za ITP po stalni odmerni shemi, so smeli ta zdravljenja še naprej prejemati ves čas študij. Rešilna zdravila (to so kortikosteroidi, IVIG, transfuzije trombocitov, anti-D imunoglobulin, dapson, danazol in azatioprin) so bila dovoljena.

Bolniki so v 12-mesečnem zdravljenju vsak teden prejeli enkratno subkutano injekcijo romiplostima s prilagoditvami posameznih odmerkov za vzdrževanje števila trombocitov (od $50 \times 10^9/l$ do $200 \times 10^9/l$). Med študijo je bil mediani tedenski odmerek romiplostima $3 \mu g/kg$ (25. in 75. percentil: 2-4 $\mu g/kg$).

Od 75 bolnikov, vključenih v študijo 20080435, jih je imelo 70 (93 %) med 12-mesečnim zdravljenjem odziv trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Med 12-mesečnim zdravljenjem je bilo srednje število mesecev z odzivom trombocitov 9,2 (95 % IZ: 8,3; 10,1) meseca; mediana je bila 11 (95 % IZ: 10; 11) mesecev. Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do prvega odziva trombocitov je bila 2,1 tedna (95 % IZ: 1,1; 3,0). Štiriindvajset (32 %) bolnikov je ohranilo remisijo brez zdravljenja, kakor je opredeljena z vzdrževanjem vseh vrednosti števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ za vsaj 6 mesecev v odsotnosti romiplostima in kakršnih koli zdravil za ITP (sočasnih ali rešilnih). Mediana časa do začetka vzdrževanja vseh vrednosti števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ za vsaj 6 mesecev je bila 27 tednov (razpon od 6 do 57).

V integrirani analizi učinkovitosti je bilo iz 9 študij pri ITP vključenih 277 odraslih bolnikov s trajanjem ITP ≤ 12 mesecev, ki so prejeli vsaj en odmerek romiplostima (vključno s študijo S3). Od

277 bolnikov, zdravljenih z romiplostimom, je imelo 140 bolnikov novo diagnosticirano ITP (trajanje ITP < 3 mesece) in 137 bolnikov persistentno ITP (trajanje ITP od ≥ 3 do ≤ 12 mesecev). Odstotek bolnikov, ki so dosegli trajen odziv trombocitov, opredeljen kot vsaj 6 tedenskih meritev števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, med 18. in 25. tednom zdravljenja, je bil 50 % (95 % IZ: od 41,4 % do 58,6 %) za 140 bolnikov z novo diagnosticirano ITP in 55 % (95 % IZ: od 46,7 % do 64,0 %) za 137 bolnikov s persistentno ITP. Mediani (Q1, Q3) odstotek časa z odzivom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ je bil 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) za bolnike z novo diagnosticirano ITP in 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) za bolnike s persistentno ITP. Poleg tega je bil odstotek bolnikov, ki so potrebovali rešilna zdravila 47,4 % za bolnike z novo diagnosticirano ITP in 44,9 % za bolnike s persistentno ITP.

Rezultati študij v primerjavi s standardno oskrbo pri nesplenektomiranih bolnikih

Študija S4 (20060131) je bila odprto randomizirano 52-tedensko preskušanje pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z romiplostimom ali s standardno zdravstveno oskrbo. Ob vključitvi v študijo so imeli ITP diagnosticirano mediano 2 leti (razpon od 0,01 do 44,2). Ta študija je ocenjevala nesplenektomirane bolnike z ITP in s številom trombocitov $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim so dali 157 bolnikom v subkutani (s.c.) injekciji enkrat na teden, uvodoma v odmerku $3 \mu g/kg$ in s prilagajanjem med celotno študijo v razponu $1-10 \mu g/kg$, tako da so število trombocitov vzdrževali med 50 in $200 \times 10^9/l$, 77 bolnikov pa je prejelo standardno zdravstveno oskrbo v skladu z običajno prakso ustanove ali s terapevtskimi smernicami.

Skupna stopnja incidence splenektomije pri bolnikih je bila v skupini z romiplostimom 8,9 % (14 od 157 bolnikov) in v skupini s standardno oskrbo 36,4 % (28 od 77 bolnikov), z razmerjem obetov (romiplostim v primerjavi s standardno oskrbo) 0,17 (95 % IZ: 0,08, 0,35).

Skupna incidenca neuspeha zdravljenja pri bolnikih je bila v skupini z romiplostimom 11,5 % (18 od 157 bolnikov) in v skupini s standardno oskrbo 29,9 % (23 od 77 bolnikov), z razmerjem obetov (romiplostim v primerjavi s standardno oskrbo) 0,31 (95 % IZ: 0,15, 0,61).

Med 157 bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z romiplostimom, trije bolniki niso prejeli romiplostima. Med 154 bolniki, ki so prejeli romiplostim, je bila celotna mediana izpostavljenosti romiplostimu 52,0 tednov in je segala od 2 do 53 tednov. Najpogosteje uporabljeni tedenski odmerek je bil $3-5 \mu g/kg$ (vrednosti sta 25. in 75. percentil; mediana $3 \mu g/kg$).

Med 77 bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s standardno oskrbo, dva bolnika nista prejela standardne oskrbe. Med 75 bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek standardne oskrbe, je bila celotna mediana izpostavljenosti standardni oskrbi 51 tednov in je segala od 0,4 do 52 tednov.

Zmanjšanje dovoljenih sočasnih zdravil za ITP

V obeh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah odraslih bolnikov so lahko bolniki, ki so že prejeli zdravila za ITP po stalni odmerni shemi, ta zdravila ves čas študije jemali še naprej (kortikosteroidi, danazol in/ali azatioprin). Enaindvajset nesplenektomiranih in 18 splenektomiranih bolnikov je dodatna zdravila za ITP prejelo na začetku študije (v glavnem kortikosteroide). Vsi (100 %) splenektomirani bolniki, ki so prejeli romiplostim, so lahko do konca obdobja zdravljenja zmanjšali odmerek sočasnih zdravil za ITP za več kot 25 % ali so lahko ta zdravila celo opustili; med bolniki, ki so prejeli placebo, je bilo takšnih 17 %. Triinšedemdeset odstotkov nesplenektomiranih bolnikov, ki so prejeli romiplostim, je lahko do konca študije zmanjšalo odmerek sočasnih zdravil za ITP za več kot 25 % ali je lahko ta zdravila celo opustilo; med bolniki, ki so prejeli placebo, je bilo takšnih 50 % (glejte poglavje 4.5).

Krvavitve

V celotnem kliničnem programu ITP odraslih so opazili obratno sorazmerje med pojavom krvavitve in številom trombocitov. Vse klinično pomembne (≥ 3 . stopnje) krvavitve so se pojavile pri številu trombocitov $< 30 \times 10^9/l$. Vse krvavitve ≥ 2 . stopnje so se pojavile pri številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$.

Med prejemniki romiplostima in prejemniki placeba ni bilo statistično pomembnih razlik v celotni incidenci krvavitev.

V dveh s placebom kontroliranih študijah odraslih bolnikov je pri 9 bolnikih prišlo do krvavitve, ki je bila ocenjena za resno (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo, razmerje obetov [romiplostim/placebo] = 0,59, 95 % IZ = (0,15, 2,31)). Krvavitve ≥ 2 . stopnje je imelo 15 % bolnikov, ki so dobivali romiplostim, in 34 % bolnikov, ki so dobivali placebo (razmerje obetov [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % IZ = (0,14, 0,85)).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev podatkov za otroke, mlajše od enega leta.

Varnost in učinkovitost romiplostima sta bili ocenjeni v dveh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah. Študija S5 (20080279) je bila klinična študija faze 3, v kateri je zdravljenje z romiplostimom trajalo 24 tednov, v študiji S6 (20060195), študiji faze 1/2, pa 12 tednov (do 16 tednov za izbrane osebe, ki so dosegle odziv na zdravljenje, in so bile vključene v nadaljnjo 4 tedne trajajočo oceno farmakokinetike).

V obe študiji so bili vključeni pediatrični bolniki (stari ≥ 1 leto do < 18 let) s trombocitopenijo (definirano kot povprečje dveh vrednosti števila trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$, ob čemer posamezna vrednost ni bila $> 35 \times 10^9/l$ v obeh študijah) z ITP, ne glede na status splenektomije.

Študija S5 je vključevala 62 bolnikov, ki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 na skupino, ki je prejela romiplostim ($n = 42$), ali skupino, ki je prejela placebo ($n = 20$), in razdeljeni v eno od treh starostnih skupin. Začetni odmerek romiplostima je znašal $1 \mu\text{g/kg}$, odmerki pa so se prilagajali tako, da se je vzdrževalo število trombocitov (od 50 do $200 \times 10^9/l$). Najpogosteje uporabljen tedenski odmerek je znašal $3\text{--}10 \mu\text{g/kg}$, najvišji dovoljen odmerek v študiji pa je znašal $10 \mu\text{g/kg}$. Bolniki so 24 tednov vsak teden prejeli enkratno subkutano injekcijo. Od teh 62 bolnikov je imelo 48 bolnikov trajanje ITP > 12 mesecev (32 bolnikov je prejelo romiplostim in 16 bolnikov je prejelo placebo).

Primarni opazovani dogodek je bil incidenca trajnega odziva na zdravljenje. Trajen odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot vsaj 6 tedenskih meritev števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ med 18. in 25. tednom zdravljenja. Celokupno je v skupini bolnikov, ki so prejeli romiplostim, značilno večji delež bolnikov dosegel primarni opazovani dogodek v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($p = 0,0018$). V skupini, ki je prejela romiplostim, je skupno 22 bolnikov (52 %) doseglo trajen odziv trombocitov v primerjavi z 2 bolnikoma (10 %) v skupini, ki je prejela placebo: ≥ 1 leto do < 6 let: 38 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 25 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 6 let do < 12 let: 56 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 11 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 12 let do < 18 let: 56 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 0 bolnikov, ki so prejeli placebo.

V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je bila incidenca trajnega odziva na zdravljenje tudi značilno višja v skupini, ki je prejela romiplostim, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($p = 0,0022$). V skupini, ki je prejela romiplostim, je skupno 17 bolnikov (53,1 %) je doseglo trajen odziv trombocitov v primerjavi z 1 bolnikom (6,3 %) v skupini, ki je prejela placebo: ≥ 1 leto do < 6 let: 28,6 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 25 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 6 let do < 12 let: 63,6 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim in 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 12 let do < 18 let: 57,1 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Sestavljena pojavnost krvavitev je bila definirana kot klinično pomembna krvavitev ali uporaba rešilnega zdravila za preprečitev klinično pomembne krvavitve med 2. in 25. tednom zdravljenja. Klinično pomembna krvavitev je bila definirana kot krvavitev 2. stopnje ali več po terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verzija 3.0. Povprečno (SD – standardni odklon) število skupne pojavnosti krvavitev je bilo

1,9 (4,2) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 4,0 (6,9) v skupini, ki je prejela placebo, z mediano (Q1, Q3) števila krvavitev 0,0 (0, 2) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 0,5 (0, 4,5) v skupini, ki je prejela placebo. V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je bilo povprečno (SD) število skupne pojavnosti krvavitev 2,1 (4,7) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 4,2 (7,5) v skupini, ki je prejela placebo, z mediano (Q1, Q3) števila krvavitev 0,0 (0, 2) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 0,0 (0, 4) v skupini, ki je prejela placebo. Statistično testiranje incidence uporabe rešilnega zdravila ni bilo signifikantno, zato statistično testiranje števila skupne pojavnosti krvavitev ni bilo izvedeno.

V študiji S6 je bilo 22 bolnikov randomiziranih v razmerju 3 : 1 na skupino, ki je prejela romiplostim (n = 17), ali na skupino, ki je prejela placebo (n = 5). Odmerki so bili postopoma povečani za 2 µg/kg vsaka 2 tedna, ciljno število trombocitov je znašalo $\geq 50 \times 10^9/l$. V skupini, ki je prejela zdravljenje z romiplostimom, je bilo statistično značilno višja incidenca odziva trombocitov v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (p = 0,0008). Od teh 22 bolnikov je imelo 17 bolnikov trajanje ITP > 12 mesecev (14 bolnikov je prejelo romiplostim in 3 bolniki so prejeli placebo). Zdravljenje z romiplostimom je imelo za posledico statistično značilno višjo incidenco odziva trombocitov v primerjavi s placebo (p = 0,0147).

Pediatrični bolniki, ki so zaključili prejšnjo klinično študijo z romiplostimom (vključno s študijo S5), so se smeli vključiti v študijo S7 (20090340), podaljšano študijo odprtega tipa, ki je ocenjevalo varnost in učinkovitost dolgoročnega odmerjanja romiplostima pri trombocitopeničnih pediatričnih bolnikih z ITP.

Celokupno je bilo v študijo vključenih 66 bolnikov, vključno s 54 bolniki (82 %), ki so zaključili študijo S5. 65 bolnikov (98,5 %) je prejelo vsaj 1 odmerek romiplostima. Mediana (Q1, Q3) trajanja zdravljenja je bila 135,0 tednov (95,0 tednov, 184,0 tednov). Mediana (Q1, Q3) povprečnega tedenskega odmerka je bila 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Mediana (Q1, Q3) najbolj pogosto prejetega odmerka med trajanjem zdravljenja je bila 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Od 66 vključenih bolnikov je imelo 63 bolnikov trajanje ITP > 12 mesecev. Vseh 63 bolnikov je prejelo vsaj 1 odmerek romiplostima. Mediana (Q1, Q3) trajanja zdravljenja je bila 138,0 tednov (91,1 tednov, 186,0 tednov). Mediana (Q1, Q3) povprečnega tedenskega odmerka je bila 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Mediana (Q1, Q3) najbolj pogosto prejetega odmerka med trajanjem zdravljenja je bila 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

V študiji je celokupna incidenca odgovora trombocitov (število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ enkrat ali večkrat brez uporabe rešilnega zdravila) znašala 93,8 % (n = 61) in je bila podobna med starostnimi skupinami. V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) števila mesecev z odgovorom trombocitov 30,0 mesecev (13,0 mesecev, 43,0 mesecev) in mediana (Q1, Q3) časa vključenosti v študijo je znašala 34,0 mesecev (24,0 mesecev, 46,0 mesecev). V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) odstotka mesecev z odgovorom trombocitov 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) in je bila podobna med starostnimi skupinami.

V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je bila incidenca odgovora trombocitov 93,7 % (n = 59) in je bila podobna med starostnimi skupinami. V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) števila mesecev z odgovorom trombocitov 30,0 mesecev (13,0 mesecev, 43,0 mesecev) in mediana (Q1, Q3) časa vključenosti v študijo je znašala 35,0 mesecev (23,0 mesecev, 47,0 mesecev). V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) odstotka mesecev z odgovorom trombocitov 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) in je bila podobna med starostnimi skupinami.

Skupaj je 31 bolnikov (47,7 %) med študijo prejelo sočasna zdravila za ITP, vključno s 23 bolniki (35,4 %), ki so uporabljali rešilno zdravilo, in 5 bolnikov (7,7 %), ki so sočasno uporabljali zdravila za ITP na začetku študije. Prevalenca sočasne uporabe zdravil za ITP je kazala trend zmanjševanja v obdobju študije: od 30,8 % (1. do 12. teden) do < 20,0 % (13. do 240. teden) in nato 0 % od tedna 240 do konca študije.

V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je 29 bolnikov (46,0 %) uporabljalo sočasno zdravljenje za ITP med študijo, vključno z 21 bolniki (33,3 %), ki so uporabljali rešilno zdravilo, in

5 bolniki (7,9 %), ki so uporabljali sočasna zdravila za ITP na začetku študije. Prevalenca sočasne uporabe zdravil za ITP je kazala trend zmanjševanja v času študije; od 31,7 % (1. do 12. teden) do < 20,0 % (13. do 240. teden) in nato 0 % od tedna 240 do konca študije.

Prevalenca uporabe rešilnega zdravila je kazala trend zmanjševanja v času študije; od 24,6 % (1. do 12. teden) do < 13,0 % (13. do 216. teden) in nato 0 % od tedna 216 do konca študije. Podobno zmanjševanje prevalence uporabe rešilnega zdravila v času študije je bilo opaženo v podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev: od 25,4 % (1. do 12. teden) do ≤ 13,1 % (13. do 216. teden) in nato 0 % od tedna 216 do konca študije.

Študija S8 (20101221) je bila dolgotrajna, odprta, multicentrična študija faze 3 z eno skupino, izvedena pri 203 pediatričnih bolnikih, ki so imeli ITP diagnosticirano vsaj 6 mesecev in so prejeli vsaj 1 predhodno zdravilo za ITP (razen romiplostima) ali niso bili primerni za druga zdravila za ITP. Romiplostim so dajali vsak teden v subkutani injekciji, uvodoma v odmerku 1 µg/kg s tedenskimi povečanji do največjega odmerka 10 µg/kg, da so dosegli ciljno število trombocitov med $50 \times 10^9/l$ in $200 \times 10^9/l$. Mediana starost bolnikov je bila 10 let (razpon od 1 do 17 let) in mediano trajanje zdravljenja je bilo 155,9 (razpon, od 8,0 do 163,0) tedna.

Srednji (SD) odstotek časa z odzivom trombocitov (število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$) v prvih 6 mesecih po uvedbi romiplostima brez uporabe rešilnih zdravil v preteklih 4 tednih je bil 50,57 % (37,01), mediani pa 50,0 %. Skupno je 60 (29,6 %) bolnikov prejelo rešilna zdravila. Rešilna zdravila (to je kortikosteroidi, transfuzije trombocitov, IVIG, azatioprin, anti-D imunoglobulin in danazol) so bila dovoljena.

Študija S8 je ocenjevala tudi kostne mozge glede nastajanja retikulina in kolagena ter glede nepravilnosti pri pediatričnih bolnikih z ITP, ki so prejeli zdravljenje z romiplostimom. Za ocene retikulina in kolagena je bila uporabljena prilagojena ocenjevalna lestvica po Bauermeisteru, pri čemer sta se za evidentiranje nepravilnosti v kostnem mozgu uporabljali citogenetika in fluorescenčna hibridizacija *in situ* (FISH). Glede na dodelitev v kohorto ob vključitvi v študijo so pri bolnikih ocenjevali retikulin in kolagen v kostnem mozgu ob 1 letu (kohorta 1) ali ob 2 letih (kohorta 2) v primerjavi z izhodišnim kostnim mozgom na začetku študije. Od skupno 79 bolnikov, vključenih v 2 kohorti, je 27 od 30 (90 %) bolnikov v kohorti 1 in 36 od 49 (73,5 %) bolnikov v kohorti 2 imelo ocenljivo biopsijo kostnega mozga, izvedeno med študijo. O povečanem nastajanju vlaken retikulina so poročali pri 18,5 % (5 od 27) bolnikov v kohorti 1 in 47,2 % (17 od 36) bolnikov v kohorti 2. Pri nobenem bolniku v nobeni od kohort se ni razvila kolagenska fibroza ali nepravilnost kostnega mozga, ki bi bila neskladna z osnovno diagnozo ITP.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika romiplostima vključuje tarčno posredovano odstranjevanje, ki domnevno poteka preko receptorjev TPO na trombocitih in drugih celicah trombopoetske vrste, npr. na megakariocitih.

Absorpcija

Po subkutani uporabi od 3 do 15 µg/kg romiplostima je bila največja koncentracija romiplostima v serumu pri bolnikih z ITP dosežena po 7 do 50 urah (mediano po 14 urah). Koncentracija v serumu se je med bolniki razlikovala in ni bila v sorazmerju z uporabljenim odmerkom. Koncentracija romiplostima v serumu je obratno sorazmerna številu trombocitov.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve po intravenski uporabi romiplostima se je pri zdravih preiskovancih nelinearno zmanjševal od 122 ml/kg po odmerku 0,3 µg/kg preko 78,8 ml/kg po odmerku 1,0 µg/kg do 48,2 ml/kg po odmerku 10 µg/kg. To nelinearno zmanjšanje volumna porazdelitve se sklada s tarčno posredovano vezavo romiplostima (na megakariocitih in trombocitih), ki je lahko pri večjih odmerkih zasičena.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja romiplostima pri bolnikih z ITP je bil od 1 do 34 dni (mediana 3,5 dni).

Odstranjevanje romiplostima v serumu je deloma odvisno od receptorjev TPO na trombocitih. Zato je pri določenem odmerku koncentracija v serumu pri bolnikih z velikim številom trombocitov nizka in obratno. V drugem kliničnem preskušanju ITP po 6 tedenskih odmerkih romiplostima (3 µg/kg) niso opazili kopičenja koncentracije v serumu.

Posebne populacije

Farmakokinetika romiplostima pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni raziskana. Starost, telesna masa in spol po vsem sodeč nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko romiplostima.

Pediatrična populacija

Podatki o farmakokinetiki romiplostima so bili pridobljeni v dveh študijah 21 pediatričnih bolnikov z ITP. V študiji S6 (20060195) so bile koncentracije romiplostima pridobljene od 17 bolnikov v odmerkih od 1 do 10 µg/kg. V študiji S7 (20090340) so bile intenzivne koncentracije romiplostima pridobljene od 4 bolnikov (2 pri 7 µg/kg in 2 pri 9 µg/kg). Serumske koncentracije romiplostima pri pediatričnih bolnikih z ITP so bile znotraj mej, opaženih pri odraslih bolnikih z ITP, ki so prejeli enak razpon odmerka romiplostima. Podobno kot pri odraslih z ITP je bila farmakokinetika romiplostima pri pediatričnih bolnikih z ITP zelo variabilna in ni zanesljiva in napovedljiva. Vendar pa so podatki nezadostni za podajanje pomembnih zaključkov o vplivu odmerka in starosti na farmakokinetiko romiplostima.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije z večimi odmerki romiplostima so opravili pri podganah (4 tedne) in opicah (do 6 mesecev). Na splošno so bili učinki, ugotovljeni v teh študijah, povezani s trombopoetskim delovanjem romiplostima in so bili podobni ne glede na trajanje študije. Z uporabo romiplostima so bile povezane tudi reakcije na mestu injiciranja. V kostnem mozgu podgan so pri vseh testiranih višinah odmerkov opazili mielofibrozo. V teh študijah po koncu 4-tedenskega okrevanja po zdravljenju pri živalih niso ugotovili mielofibroze, kar nakazuje reverzibilnost.

V eno-mesečnih toksikoloških študijah pri podganah in opicah so opazili blago znižanje števila eritrocitov, hematokrita in hemoglobina. Ugotovili so tudi stimulacijski učinek na nastajanje levkocitov, ker se je število nevtrofilcev, limfocitov, monocitov in eozinofilcev v periferni krvi rahlo povečalo. V dolgotrajnejši kronični študiji pri opicah so romiplostim uporabljali 6 mesecev, pri čemer so dajanje zmanjšali iz trikrat na teden na enkrat na teden; med to 6-mesečno študijo niso ugotovili vpliva na eritroidno in levkocitno vrsto. Poleg tega romiplostim v ključnih študijah faze 3 pri preiskovancih v primerjavi s placebom ni vplival na rdečo in belo celično vrsto.

Zaradi nastajanja nevtralizirajočih protiteles so se farmakodinamičnimi učinki romiplostima pri podganah med dolgotrajno uporabo pogosto zmanjševali. Toksikokinetične študije niso pokazale interakcije protiteles z merjenimi koncentracijami. V študijah na živalih so sicer preizkusili velike odmerke, vendar zaradi razlik med laboratorijskimi vrstami in človekom, kar zadeva občutljivost na farmakodinamične učinke romiplostima in učinek nevtralizirajočih protiteles, meje varnosti ni mogoče zanesljivo oceniti.

Kancerogenost

Kancerogenega potenciala romiplostima niso ocenjevali. Tveganje o možni kancerogenosti romiplostima pri človeku tako ni znano.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V vseh razvojnih študijah so nastajala nevtralizirajoča protitelesa, ki so morda zavrla učinke romiplostima. V študijah embrio-fetalnega razvoja pri miših in podganah so samo pri miših ugotovili zmanjšanje telesne mase samic-mater. Pri miših so ugotavljali večje poimplantacijske izgube plodov. V študiji predporodnega in poporodnega razvoja pri podganah so ugotovili podaljšanje gestacije in nekoliko večjo incidenco perinatalne umrljivosti mladičev. Znano je, da romiplostim pri podganah prehaja skozi placentno pregrado in tako lahko preide od matere v razvijajoči se plod in pri njem povzroči nastajanje trombocitov. Romiplostim ni opazno vplival na plodnost podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
saharoza
L-histidin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Po pripravi: Če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo in je v originalni viali, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C in za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur pri 25 °C ali 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), zaščiteno pred svetlobo.

Po redčenju: Če je razredčeno zdravilo shranjeno v brizgi za enkratno uporabo, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 4 ure pri 25 °C. Če je redčeno zdravilo shranjeno v originalni viali, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 4 ure v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je razredčeno zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 4 ure pri 25 °C za brizgo za enkratno uporabo ali 4 ure v hladilniku (2 °C do 8 °C) za originalno vialo, zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je zdravilo shranjeno v originalni ovojnini, ga lahko vzamete iz hladilnika za obdobje 30 dni pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enoodmerna viala (iz prozornega stekla tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume), zaporo (iz aluminija) in snemno zaporko (iz polipropilena). Zaporka viala s 125 µg je bež barve, zaporka viala z 250 µg je rdeče barve in zaporka viala s 500 µg je modre barve.

Škatla vsebuje 1 ali 4 viala z romiplostimom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Nplate je sterilno zdravilo, vendar ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Zdravilo Nplate morate pripraviti skladno z dobro aseptično prakso.

Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

Zdravilo Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje je treba pripraviti z 0,44 ml sterilne vode za injekcije; tako nastane 0,25 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 125 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina viala spodaj).

Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

Zdravilo Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje je treba pripraviti z 0,72 ml sterilne vode za injekcije; tako nastane 0,5 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina viala spodaj).

Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje

Zdravilo Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje je treba pripraviti z 1,2 ml sterilne vode za injekcije, tako nastane 1 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina viala spodaj).

Vsebina viala:

Viala zdravila Nplate za enkratno uporabo	Celokupna vsebina romiplostima v viali		Količina sterilne vode za injekcije		Uporabno zdravilo in količina	Končna koncentracija
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

Za pripravo zdravila smete uporabiti le sterilno vodo za injekcije. Za pripravo zdravila ne smete uporabiti raztopine natrijevega klorida ali bakteriostatične vode.

V vialo morate injicirati vodo za injekcije. Vsebino viala morate med raztapljanjem previdno vrteti in obračati. Viale ne smete tresti ali močno stresati. Praviloma traja raztapljanje zdravila Nplate manj kot 2 minuti. Pred uporabo morate raztopino pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Pripravljena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če opazite delce in/ali spremembo barve, raztopine ne smete uporabiti.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Redčenje (potrebno, ko je izračunan odmerek za posameznega bolnika nižji od 23 µg)

Začetna priprava romiplostima z določenimi količinami sterilne vode za injekcije ima kot rezultat koncentracijo 500 µg/ml v vialah vseh velikosti. Če je izračunan odmerek za posameznega bolnika nižji od 23 µg (glejte poglavje 4.2), je potreben dodaten korak redčenja do 125 µg/ml s **sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez dodanih konzervansov** za zagotovitev natančne količine (glejte tabelo spodaj).

Navodilo za redčenje:

Nplate viala za enkratno uporabo	Dodajte navedeno količino sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez dodanih konzervansov k rekonstituirani viali	Koncentracija po redčenju
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Za redčenje uporabite le sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez dodanih konzervansov. Za redčenje ne smete uporabiti dekstroze (5 %) v vodi ali sterilne vode za injekcije. Druga redčila niso bila preizkušena.

Za pogoje shranjevanja po redčenju rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. februar 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 250 µg romiplostima. Po pripravi uporabna količina 0,5 ml raztopine vsebuje 250 µg romiplostima (500 µg/ml). Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 µg romiplostima.

Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 500 µg romiplostima. Po pripravi uporabna količina 1 ml raztopine vsebuje 500 µg romiplostima (500 µg/ml). Vsaka viala vsebuje presežek, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 µg romiplostima.

Romiplostim je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz bakterij *Escherichia coli* (*E. coli*).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bel.

Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nplate je indicirano za zdravljenje primarne imunske trombocitopenije (ITP) pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na druga zdravila (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora ves čas potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hematoloških bolezni.

Odmerjanje

Zdravilo Nplate je treba dajati enkrat na teden v subkutani injekciji.

Začetni odmerek

Začetni odmerek romiplostima je 1 µg/kg glede na dejansko telesno maso.

Izračun odmerka

Začetni in nadaljnji odmerek enkrat na teden:	Telesna masa* v kg x odmerek v $\mu\text{g}/\text{kg}$ = odmerek v μg za posameznega bolnika
Količina za apliciranje:	Odmerek v μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = količina za injiciranje v ml
Primer:	Zdravljenje 75 kg bolnika se začne z 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ romiplostima. Odmerek za bolnika = 75 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 75 μg Ustrezna količina raztopine Nplate za injiciranje = 75 μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}}$ = 0,15 ml

*Za izračun odmerka romiplostima morate vedno uporabiti dejansko telesno maso na začetku zdravljenja. Nadaljnje prilagoditve odmerka morajo temeljiti zgolj na spremembi števila trombocitov in jih je treba izvajati v korakih po 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (glejte preglednico spodaj).

Prilagoditve odmerka

Za izračun odmerka morate uporabiti bolnikovo dejansko telesno maso na začetku zdravljenja. Odmerek romiplostima enkrat na teden je treba povečevati po 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dokler bolnik ne doseže števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Število trombocitov je treba kontrolirati vsak teden, dokler ni doseženo stabilno število trombocitov ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ vsaj 4 tedne brez prilagoditve odmerka). Potem je treba število trombocitov kontrolirati vsak mesec. Največjega odmerka 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ enkrat na teden ne smete preseči.

Odmerek prilagajajte takole:

Število trombocitov ($\times 10^9/\text{l}$)	Ukrepanje
< 50	Odmerek enkrat na teden povečajte za 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 150 dva tedna zapored	Odmerek enkrat na teden zmanjšajte za 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 250	Ne uporabite zdravila, nadaljujte kontrole števila trombocitov vsak teden. Potem ko število trombocitov upade na $< 150 \times 10^9/\text{l}$, znova začnite uporabljati zdravilo enkrat na teden v odmerku, zmanjšanem za 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Zaradi razlik v odzivu trombocitov med posamezniki se lahko nekaterim bolnikom po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja število trombocitov nenadoma zmanjša pod $50 \times 10^9/\text{l}$. V takšnih primerih, če je klinično primerno, se lahko v skladu z zdravniško presojo upošteva višjo mejno raven števila trombocitov za zmanjšanje odmerka ($200 \times 10^9/\text{l}$) in prekinitev zdravljenja ($400 \times 10^9/\text{l}$).

V primeru pojava neodzivnosti zdravila ali nezmožnosti za vzdrževanje odziva trombocitov pri zdravljenju z romiplostimom v priporočenem odmernem območju je treba poiskati vzročne dejavnike (glejte poglavje 4.4, izguba odziva na romiplostim).

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z romiplostimom je treba prekiniti, če se število trombocitov po štirih tednih zdravljenja z največjim tedenskim odmerkom romiplostima 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ne poveča dovolj, da bi preprečilo klinično pomembne krvavitve.

Bolnike je treba redno klinično spremljati, lečeči zdravnik se mora o nadaljevanju zdravljenja odločiti za vsakega bolnika posamezno, odločitev pa mora pri nesplenektomiranih bolnikih vključevati oceno

glede splenektomije. Po prenehanju zdravljenja je verjeten ponoven pojav trombocitopenije (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Gledano v celoti se varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih < 65 in ≥ 65 let nista razlikovali (glejte poglavje 5.1). Čeprav starejšim bolnikom glede na te podatke ni treba prilagoditi odmerne sheme, je glede na majhno število starejših bolnikov, ki so bili doslej vključeni v klinična preskušanja, vseeno priporočljiva previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost romiplostima 250/500 μg praška in vehikla za raztopino za injiciranje, ki ga uporabljajo tudi odrasli bolniki, ki izpolnjujejo pogoje za samoinjiciranje, pri bolnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Samoinjiciranje romiplostima pri pediatričnih bolnikih ni dovoljeno. Podatki niso na voljo.

Za uporabo pri tej populaciji so morda bolj primerne druge farmacevtske oblike/jakosti.

Bolniki z okvaro jeter

Romiplostima se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 7 po Child-Pughu), razen če pričakovana korist odtehta ugotovljeno tveganje za portalno vensko trombozo pri bolnikih s trombocitopenijo, povezano z insuficienco jeter in zdravljeno s tromboetinskimi (TPO) agonisti (glejte poglavje 4.4).

Če je uporaba romiplostima potrebna, je treba število trombocitov natančno kontrolirati, da bi zmanjšali tveganje za tromboembolične zaplete.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih te starostne skupine niso opravili uradnih kliničnih preskušanj. Zdravilo Nplate morate zato pri njih uporabljati previdno.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Po pripravi praška je treba raztopino za injiciranje Nplate dati subkutano. Količina za injiciranje je lahko zelo majhna. Med pripravo zdravila Nplate je potrebna previdnost pri izračunu odmerka in pri pripravi s pravilno količino sterilne vode za injekcije. Posebno pozornost je treba nameniti temu, da iz vial potegnete ustrezno količino zdravila Nplate za subkutano dajanje. Uporabiti je treba brizgo z 0,01 ml graduacijo.

Bolniki, ki imajo stabilno število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ vsaj 4 tedne brez prilagoditve odmerka, si lahko po presoji nadzornega zdravnika sami injicirajo zdravilo Nplate raztopina za injiciranje. Bolnike, ki izpolnjujejo pogoje za samoinjiciranje zdravila Nplate, morate usposobiti za te postopke.

Po prvih 4 tednih, odkar si bolnik zdravilo Nplate injicira sam, morate bolnika ponovno nadzorovati, ko si pripravlja in si sam injicira zdravilo Nplate. Samo tisti bolniki, ki pokažejo, da lahko pripravijo in si sami injicirajo zdravilo Nplate, lahko s tem nadaljujejo.

Za navodila glede rekonstitucije in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali beljakovine pridobljene iz *E. coli*.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ponoven pojav trombocitopenije in krvavitev po prenehanju zdravljenja

Po prenehanju zdravljenja z romiplostimom je verjeten ponoven pojav trombocitopenije. Prenehanje zdravljenja z romiplostimom ob uporabi antikoagulantov ali antiagregacijskih zdravil povečuje tveganje za krvavitve. Bolnike morate natančno spremljati, da bi ugotovili zmanjšanje števila trombocitov, in jih ustrezno voditi, da bi preprečili krvavitve po prenehanju zdravljenja z romiplostimom. V primeru prenehanja zdravljenja z romiplostimom je priporočljivo ITP znova začeti zdraviti skladno z veljavnimi terapevtskimi smernicami. Dodatni možni zdravstveni ukrepi so prenehanje antikoagulantnega in/ali antiagregacijskega zdravljenja, odprava antikoagulacije ali trombocitna podpora.

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu velja za posledico stimulacije receptorjev TPO. Ta povzroči povečanje števila megakariocitov v kostnem mozgu, kar lahko vodi do sproščanja citokinov. Zvišanje retikulina lahko nakazujejo morfološke spremembe celic v periferni krvi in ga je mogoče ugotoviti z biopsijo kostnega mozga. Zato je pred zdravljenjem z romiplostimom in med njim priporočljivo opraviti pregled razmaza periferne krvi na morfološke nepravilnosti celic in določitev celotne krvne slike. Za informacije o zvišanju retikulina, ugotovljenem v kliničnih preskušanjih romiplostima, glejte poglavje 4.8.

Če pri bolniku pride do zmanjšanja učinkovitosti in nenormalnosti v razmazu krvi, morate uporabo romiplostima prekiniti, opraviti klinični pregled in razmisliti o biopsiji kostnega mozga z ustreznim barvanjem na retikulin. Narediti je treba primerjavo s predhodno biopsijo kostnega mozga, če je na voljo. Če se učinkovitost ohrani, pojavi pa se nenormalen razmaz periferne krvi, je treba slediti ustrezni klinični presoji; v poštev pride biopsija kostnega mozga in znova je treba oceniti tveganje in koristi uporabe romiplostima ter pretehtati alternativne možnosti zdravljenja ITP.

Trombotični/tromboembolični zapleti

Zvišano število trombocitov pomeni tveganje za trombotične/tromboembolične zaplete. V kliničnih preskušanjih je bila incidenca trombotičnih/tromboemboličnih dogodkov med uporabo romiplostima 6,0 % in med uporabo placeba 3,6 %. Romiplostim je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za tromboembolije, vključno (vendar ne samo) s podedovanimi (npr. faktorjem V Leiden) ali pridobljenimi dejavniki tveganja (npr. pomanjkanjem ATIII, antifosfolipidnim sindromom), višjo starostjo, dolgotrajno imobilizacijo, malignomi, uporabo kontraceptivov in hormonskega nadomestnega zdravljenja, operacijo/poškodbo, debelostjo in kajenjem.

Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, ki so prejeli romiplostim, so bili opisani primeri tromboemboličnih dogodkov, vključno s trombozo portalne vene. Romiplostim je treba pri teh populacijah uporabljati previdno. Upoštevati je treba smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Napake pri uporabi zdravila

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Nplate, so poročali o napakah pri uporabi zdravila, vključno s prevelikim in premajhnim odmerjanjem, upoštevati je potrebno smernice za izračun odmerka in prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Preveliko odmerjanje lahko povzroči prekomerno povečanje števila trombocitov in s tem povezane trombotične/tromboembolične zaplete. Če se število trombocitov preveč poveča, prekinite uporabo zdravila Nplate in kontrolirajte število trombocitov. Zdravljenje z zdravilom Nplate znova začnite v skladu s priporočili za odmerjanje in dajanje. Premajhno odmerjanje lahko povzroči manjše število trombocitov od pričakovanega in s tem možnost krvavitev. Bolnikom, ki prejema zdravilo Nplate, je treba kontrolirati število trombocitov (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.9).

Napredovanje obstoječih mielodisplastičnih sindromov (MDS)

Pozitivno razmerje koristi in tveganja za romiplostim je vzpostavljeno samo za zdravljenje trombocitopenije, povezane z ITP (glejte poglavje 4.1). Romiplostima se ne sme uporabljati pri drugih kliničnih stanjih, povezanih s trombocitopenijo.

Diagnoza ITP pri odraslih in starejših bolnikih mora biti potrjena z izključitvijo drugih kliničnih stanj, povezanih s trombocitopenijo, še zlasti je treba izključiti diagnozo MDS. V teku bolezni in med zdravljenjem je običajno potrebno izvesti aspiracijo in biopsijo kostnega mozga, predvsem pri bolnikih, starejših od 60 let, pri bolnikih s sistemskimi simptomi ali z nenormalnimi znaki, kot je povečanje števila perifernih blastnih celic.

V kliničnih študijah zdravljenja z romiplostimom pri bolnikih z MDS so opazili primere prehodnega povečanja števila blastnih celic in poročali tudi o primerih napredovanja bolezni iz MDS v AML. V randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanjem pri bolnikih z MDS so zdravljenje z romiplostimom predčasno končali, ker so imeli bolniki, ki so prejeli romiplostim številčni presežek napredovanja bolezni v AML in povečanje števila blastnih celic v obtoku za več kot 10 %. V opaženih primerih napredovanja bolezni iz MDS v AML je bilo napredovanje bolezni v AML verjetnejše pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno razvrstitev MDS RAEB-1, kot pri bolnikih z manj tveganim MDS.

Romiplostima se zunaj kliničnih preskušanj ne sme uporabljati za zdravljenje trombocitopenije, ki je posledica MDS, ali trombocitopenije kakršnega koli drugega vzroka razen ITP.

Pojav neodzivnosti na romiplostim

V primeru neodzivnosti ali neuspešnega vzdrževanja odziva trombocitov pri zdravljenju z romiplostimom v priporočenem razponu odmerkov je treba takoj iskati vzročne dejavnike, vključno z imunogenostjo (glejte poglavje 4.8) in zvišanjem retikulina v kostnem mozgu (glejte zgoraj).

Učinki romiplostima na rdeče in bele krvne celice

V nekliničnih toksikoloških študijah (na podganah in opicah) so opazili spremembe vrednosti rdečih (znižanje) in belih (zvišanje) krvnih celic. Ugotovili so, da enako velja pri bolnikih z ITP. Ne glede na status splenektomije se pri bolnikih lahko (v obdobju 4 tednov) sočasno pojavita anemija in levkocitoza, vendar sta bili pogostejše opaženi pri bolnikih, ki so pred tem imeli splenektomijo. Bolnikom, ki dobivajo romiplostim, je priporočljivo kontrolirati te vrednosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Možna medsebojna delovanja romiplostima med sočasno uporabo drugih zdravil zaradi vezave na plazemske beljakovine ostajajo neznana.

Med zdravili, ki so jih v kliničnih preskušanjih uporabljali za zdravljenje ITP v kombinaciji z romiplostimom, so bili kortikosteroidi, danazol in/ali azatioprin, intravenski imunoglobulin (IVIG) in

anti-D imunoglobulin. Med kombinirano uporabo romiplostima in drugih zdravil za zdravljenje ITP je treba kontrolno spremljati število trombocitov, da njihovo število ne bi odstopalo od priporočenega razpona (glejte poglavje 4.2).

V kombinaciji z romiplostimom (glejte poglavje 5.1) je mogoče uporabo kortikosteroidov, danazola in azatioprina zmanjšati ali prekiniti. V primeru zmanjševanja ali prekinitve drugih zdravil za ITP je treba redno spremljati število trombocitov, da se ne bi zmanjšalo pod priporočeno vrednost (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi romiplostima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale, da romiplostim prehaja skozi placento in poveča število trombocitov pri plodovih. V študijah na živalih so ugotovili tudi poimplantacijske izgube in rahlo večjo perinatalno umrljivost mladičev (glejte poglavje 5.3).

Romiplostima ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se romiplostim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z romiplostimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nplate ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V kliničnih preskušanjih so se nekaterim bolnikom pojavili blagi do zmerni prehodni napadi omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Na podlagi analize vseh odraslih bolnikov z ITP, ki so prejeli romiplostim v 4 kontroliranih in 5 nekontroliranih kliničnih preskušanjih, je bila celotna incidenca vseh neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z romiplostimom, 91,5 % (248/271). Ta skupina bolnikov je bila romiplostimu izpostavljena povprečno 50 tednov.

Najbolj resni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Nplate, vključujejo: ponoven pojav trombocitopenije in krvavenje po prenehanju zdravljenja, zvišanje retikulina v kostnem mozgu, trombotične/tromboembolične zaplete, napake pri uporabi zdravila in napredovanja bolezni iz MDS v AML. Najpogosteje opaženi neželeni učinki vključujejo preobčutljivostne reakcije (vključno s primeri izpuščaja, urtikarije in angioedema) in glavobol.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah po organskih sistemih po MedDRA in po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči incidenci.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjega respiratornega trakta rinitis***	gastroenteritis faringitis*** konjunktivitis*** vnetje ušesa*** sinusitis***/* bronhitis****	gripa lokalizirana okužba nazofaringitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			multipli mielom mielofibroza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		motnja kostnega mozga* trombocitopenija* anemija	aplastična anemija odpoved kostnega mozga levkocitoza splenomegalija trombocitemija povečano število trombocitov nenormalno število trombocitov
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost**	angioedem	
Presnovne in prehranske motnje			neprenašanje alkohola anoreksija zmanjšanje teka dehidracija protin
Psihiatrične motnje		nespečnost	depresija nenormalne sanje
Bolezni živčevja	glavobol	omotica migrena parestezije	klonus dizgevizija hipoestezija hipogevizija periferna nevropatija tromboza tranzverzalnega sinusa
Očesne bolezni			konjunktivalna krvavitev motnja akomodacije slepota očesne težave srbenje oči močnejše solzenje papiledem motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlava
Srčne bolezni		palpitacije	miokardni infarkt povečana srčna frekvenca

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Žilne bolezni		vročinski oblivi	globoka venska tromboza hipotenzija periferna embolija periferna ishemija flebitis povrhnji tromboflebitis tromboza eritromelalgija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	orofaringealna bolečina***	pljučna embolija*	kašelj rinoreja suho žrelo dispneja zamašenost nosu bolečine pri dihanju
Bolezni prebavil	bolečina v zgornjem delu trebuha***	navzea driska bolečine v trebuhu zaprtost dispepsija	bruhanje rektalna krvavitev halitoza disfagija gastroezofagealna refluksna bolezen hematohezija krvavitev v ustih nelagodje v želodcu stomatitis obarvanje zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			tromboza portalne vene zvišanje transaminaz
Bolezni kože in podkožja		srbenje ekhimoze izpuščaj	alopecija fotosenzibilnostna reakcija akne kontaktni dermatitis suha koža ekcem eritem eksfoliativni izpuščaj nenormalna rast dlak prurigo purpura papulozen izpuščaj pruritičen izpuščaj kožni vozlič nenormalen vonj kože urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija mialgija spazmi mišic bolečina v okončini bolečine v hrbtu bolečine v kosteh	napetost mišic šibkost mišic bolečina v rami trzanje mišic
Bolezni sečil			beljakovine v urinu
Motnje reprodukcije in dojk			krvavitev iz nožnice

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost periferni edemi gripi podobna bolezen bolečina astenija pireksija mrzlica reakcija na mestu injiciranja periferno zatekanje***	krvavitev na mestu injiciranja bolečine v prsih razdražljivost splošno slabo počutje edem obraza občutek vročine občutek živčnosti
Preiskave			zvišan krvni tlak zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi zvišanje telesne temperature zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		kontuzija	

* Glejte poglavje 4.4.

** Preobčutljivostne reakcije vključno s primeri izpuščaja, urtikarije in angioedema.

*** Dodatni neželeni učinki, opaženi v študijah pri pediatrični populaciji.

**** Dodatni neželeni učinki, opaženi pri odraslih bolnikih s trajanjem ITP do 12 mesecev.

Odrasla populacija s trajanjem ITP do 12 mesecev

Varnostni profil romiplostima je bil pri odraslih bolnikih podoben, ne glede na trajanje ITP. Natančneje, v integrirani analizi trajanja ITP ≤ 12 mesecev ($n = 311$) je bilo iz 9 študij pri ITP vključenih 277 odraslih bolnikov s trajanjem ITP ≤ 12 mesecev, ki so prejeli vsaj en odmerek romiplostima (glejte tudi poglavje 5.1). V tej integrirani analizi so se pojavili naslednji neželeni učinki (incidenca vsaj 5 % in vsaj 5 % bolj pogosti pri zdravlilu Nplate v primerjavi s placebom ali standardno zdravstveno oskrbo) pri bolnikih s trajanjem ITP do 12 mesecev, ki so prejeli romiplostim, niso pa jih opazili pri takih odraslih bolnikih s trajanjem ITP > 12 mesecev: bronhitis, sinusitis (poročani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

Pediatrična populacija

V študijah pri pediatričnih bolnikih je bilo 282 pediatričnih bolnikov z ITP zdravljenih z romiplostimom v 2 kontroliranih in 3 nekontroliranih kliničnih preskušanjih. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 65,4 tedna. Celokupen varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

Neželeni učinki pri pediatrični populaciji so pridobljeni iz vsakega pediatričnega ITP randomiziranega varnostnega sklopa (2 kontrolirani klinični preskušanja) in pediatričnega ITP varnostnega sklopa (2 kontrolirani klinični preskušanja in 3 nekontrolirana klinična preskušanja), v katerih je bila incidenca v skupini, zdravljeni z romiplostimom, vsaj 5 % višja v primerjavi s placebom in incidenca bolnikov, zdravljenih z romiplostimom, vsaj 5 %.

Najpogostejši neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih z ITP, starih 1 leto ali več, so bili okužba zgornjega dihalnega trakta, rinitis, kašelj, orofaringealna bolečina, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, izpuščaj, pireksija, zmedenost (poročani zelo pogosto ($\geq 1/10$)) in faringitis, konjunktivitis, vnetje ušesa, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urtikarija in periferno zatekanje (poročani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

Orofaringealna bolečina, bolečina v zgornjem delu trebuha, rinitis, faringitis, konjunktivitis, vnetje ušesa, sinusitis in periferno zatekanje so bili dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili v študijah pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z neželenimi učinki, opaženimi v študijah pri odraslih bolnikih.

O nekaterih neželenih učinkih, opaženih pri odraslih bolnikih, so bolj pogosto poročali pri pediatričnih bolnikih, kot npr. kašelj, driska, pireksija in zmedenost so bili poročani zelo pogosto ($\geq 1/10$) pri pediatričnih bolnikih, ter purpura in urtikarija sta bili poročani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri pediatričnih bolnikih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Poleg tega je bilo tudi za spodaj naštetе učinke ocenjeno, da so povezani z zdravljenjem z romiplostimom.

Krvavitve

V celotnem kliničnem programu ITP odraslih so opažali obratno sorazmerje med pojavom krvavitve in številom trombocitov. Vse klinično pomembne (≥ 3 . stopnje) krvavitve so se pojavile pri številu trombocitov $< 30 \times 10^9/l$. Vse krvavitve ≥ 2 . stopnje so se pojavile pri številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$. Med prejemniki zdravila Nplate in prejemniki placeba ni bilo statistično pomembnih razlik v celotni incidenci krvavitvev.

V dveh s placebom kontroliranih študijah odraslih bolnikov je pri 9 bolnikih prišlo do krvavitve, ki je bila ocenjena za resno (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo, razmerje obetov [romiplostim/placebo] = 0,59, 95 % IZ = (0,15, 2,31)). Krvavitve ≥ 2 . stopnje je imelo 15 % bolnikov, ki so dobivali romiplostim, in 34 % bolnikov, ki so dobivali placebo (razmerje obetov [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % IZ = (0,14, 0,85)).

V študiji faze 3 pri pediatričnih bolnikih je bilo povprečje števila sestavljenih krvavitvev (glejte poglavje 5.1) v skupini, ki je prejela romiplostim, 1,9 (4,2) in v skupini, ki je prejela placebo, 4,0 (6,9).

Trombocitoza

Na podlagi analize vseh odraslih bolnikov z ITP, ki so prejeli romiplostim v 4 kontroliranih in 5 nekontroliranih kliničnih preskušanjih, so poročali o 3 primerih trombocitoze, $n = 271$. Pri nobenem od teh 3 bolnikov niso zabeležili kliničnih posledic zvišanega števila trombocitov.

Pri pediatričnih bolnikih je do trombocitoze prišlo občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), z incidenco 1 (0,4 %). Incidenca je bila 1 (0,4 %) za trombocitozo stopnje 3 ali več ali za resno trombocitozo.

Trombocitopenija po prenehanju zdravljenja

Na podlagi analize vseh odraslih bolnikov z ITP, ki so prejeli romiplostim v 4 kontroliranih in 5 nekontroliranih kliničnih preskušanjih, so poročali o 4 primerih trombocitopenije po prenehanju zdravljenja, $n = 271$ (glejte poglavje 4.4).

Napredovanje obstoječih mielodisplastičnih sindromov (MDS)

V randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju pri bolnikih z MDS so zdravljenje z romiplostimom predčasno končali, ker so imeli bolniki, ki so prejeli romiplostim, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, povečanje števila primerov napredovanja bolezni iz MDS v AML in prehodna povečanja števila blastnih celic. V opaženih primerih napredovanja bolezni iz MDS v AML je bilo napredovanje bolezni v AML verjetnejše pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno razvrstitev MDS RAEB-1 (glejte poglavje 4.4). Celokupno preživetje je bilo podobno kot pri placebu.

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu

V kliničnih preskušanjih so zaradi odlaganja retikulina v kostnem mozgu zdravljenje z romiplostimom prekinili pri 4 od 271 bolnikov. Pri 6 nadaljnjih bolnikih so retikulin ugotovili z biopsijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4).

V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1) je od 27 bolnikov z ocenljivo biopsijo kostnega mozga, izvedeno med študijo, 5 bolnikov (18,5 %) razvilo zvišan retikulin pri 1 letu po izpostavljenosti romiplostimu (kohorta 1) in 17 bolnikov od 36 (47,2 %) je razvilo zvišan retikulin pri 2 letih po izpostavljenosti romiplostimu (kohorta 2). Vendar pa noben od bolnikov ni kazal kakršnih koli nepravilnosti kostnega mozga, ki bi bile neskladne z osnovno diagnozo ITP na začetku ali med zdravljenjem.

Imunogenost

Klinična preskušanja pri odraslih bolnikih z ITP so ugotovljala protitelesa proti romiplostimu in TPO. Pozitiven izvid vezavnih protiteles proti romiplostimu je imelo 5,7 % (60/1.046) bolnikov in proti TPO 3,2 % (33/1.046) bolnikov, toda samo 4 bolniki so imeli pozitiven izvid nevtralizirajočih protiteles proti romiplostimu, vendar ta protitelesa niso navzkrižno reagirala z endogenim TPO. Od 4 bolnikov sta imela 2 bolnika ob koncu preskušanja negativen izvid za nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu (prehodno pozitiven izvid), 2 bolnika pa sta imela ob koncu preskušanja še vedno pozitiven izvid (trajna protitelesa). Incidenca že obstoječih protiteles proti romiplostimu je bila 3,3 % (35/1.046) in proti TPO 3,0 % (31/1.046).

V študijah pri pediatričnih bolnikih je bila incidenca vezavnih protiteles proti romiplostimu kadar koli v času 9,6 % (27/282). Od 27 bolnikov sta 2 bolnika imela že obstoječa vezavna ne-nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu na začetku. Dodatno je 2,8 % (8/282) bolnikov razvilo nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu. Celokupno je 3,9 % (11/282) bolnikov imelo vezavna protitelesa na TPO kadar koli med zdravljenjem z romiplostimom. Od teh 11 bolnikov sta 2 bolnika imela že obstoječa vezavna ne-nevtralizirajoča protitelesa proti TPO. En bolnik (0,35 %), ki je imel na začetku študije negativen izvid za nevtralizirajoča protitelesa proti TPO (skladno s tem negativen za protitelesa proti romiplostimu), je imel pozneje, v času trajanja študije, šibko pozitiven izvid. Bolnik je kazal prehodni odziv na protitelesa za nevtralizirajoča protitelesa proti TPO v času trajanja študije, imel pa je negativen izvid ob koncu študije.

V študijo v obliki registra v obdobju po začetku trženja zdravila je bilo vključenih 19 potrjenih pediatričnih bolnikov. Incidenca vezavnih protiteles po zdravljenju je bila 16 % (3/19) proti romiplostimu, od katerih je bilo 5,3 % (1/19) pozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu. Protiteles proti TPO niso zaznali. Celokupno je bilo v to študijo vključenih 184 potrjenih odraslih bolnikov; za te bolnike je bila incidenca vezavnih protiteles po zdravljenju 3,8 % (7/184) proti romiplostimu, od katerih je bilo 0,5 % (1/184) pozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa proti romiplostimu. Celokupno je 2,2 % (4/184) odraslih bolnikov razvilo vezavna, ne-nevtralizirajoča protitelesa proti TPO.

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Če obstaja sum na nastajanje nevtralizirajočih protiteles, se za testiranje protiteles obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet (glejte poglavje 6: Navodila za uporabo).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri podganah, ki so dobile posamičen odmerek 1.000 µg/kg, in opicah po večkratni uporabi 500 µg/kg romiplostima (prvi je 100-kratni, drugi pa 50-kratni največji klinični odmerek 10 µg/kg) niso ugotovili neželenih učinkov.

Po prevelikem odmerjanju se lahko število trombocitov čezmerno poveča in povzroči trombotične/tromboembolične zaplete. Če se število trombocitov čezmerno poveča, je treba uporabo zdravila Nplate prekiniti in kontrolirati število trombocitov. Ponoven začetek zdravljenja z zdravilom Nplate mora biti v skladu s priporočili za odmerjanje in dajanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: B02BX04

Mehanizem delovanja

Romiplostim je Fc-peptidna fuzijska beljakovina (peptidno telo), ki signalizira in aktivira znotrajcelične transkripcijske poti preko receptorjev TPO (te receptorje imenujemo tudi cMpl), in tako poveča nastajanje trombocitov. Molekulo peptidnega telesa sestavlja odsek Fc humanega imunoglobulina IgG1. Vsaka enoverižna podenota je na C-terminalnem delu kovalentno vezana na peptidno verigo, ki ima 2 vezavna odseka za TPO.

Aminokislinsko zaporedje romiplostima ni homologno endogenemu TPO. V predkliničnih in kliničnih preskušanjih nobeno protitelo proti romiplostimu ni navzkrižno reagiralo z endogenim TPO.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost romiplostima so ocenjevali med neprekinjenim zdravljenjem, ki je trajalo do 3 leta. V kliničnih preskušanjih je zdravljenje z romiplostimom povzročilo od odmerka odvisno povečanje števila trombocitov. Največji učinek na število trombocitov je dosežen v času od 10 do 14 dni, in ni odvisen od odmerka. Pri bolnikih z ITP se je število trombocitov po posamičnem subkutanem odmerku od 1 do 10 µg/kg romiplostima v 2 do 3 tednih povečalo za 1,3- do 14,9-krat v primerjavi z izhodiščem, odziv pa se je med bolniki razlikoval. Pri večini bolnikov z ITP, ki so prejeli 6 tedenskih odmerkov 1 ali 3 µg/kg romiplostima, je bilo število trombocitov 50 do 450 x 10⁹/l. Od 271 bolnikov, ki so romiplostim prejeli v kliničnih preskušanjih ITP, je bilo 55 (20 %) starejših od 65 let in 27 (10 %) starejših od 75 let. S placebom kontrolirane študije na splošno niso pokazale razlik v varnosti in učinkovitosti med starejšimi in mlajšimi bolniki.

Rezultati ključnih s placebom kontroliranih študij

Varnost in učinkovitost romiplostima so ocenili v dveh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah odraslih bolnikov z ITP, ki so pred vključitvijo v študijo zaključili vsaj eno zdravljenje in so vzorčni za celotni spekter podobnih bolnikov z ITP.

Študija S1 (20030212) je ocenjevala nesplenektomirane bolnike, ki se na predhodne terapije niso primerno odzvali ali jih niso prenesli. Ob vključitvi v študijo so imeli ITP diagnosticirano mediano 2,1 leta (razpon od 0,1 do 31,6). Pred vključitvijo v študijo so bolniki zaradi ITP prejeli mediano 3 (razpon: od 1 do 7) zdravljenja, ki so vključevala kortikosteroide (90 % vseh bolnikov), imunoglobuline (76 %), rituksimab (29 %), citotoksična zdravila (21 %), danazol (11 %) in azatioprin (5 %). Ob vključitvi v študijo so imeli bolniki mediano vrednost števila trombocitov 19 x 10⁹/l.

Študija S2 (20030105) je ocenjevala splenektomirane bolnike, ki so še naprej imeli trombocitopenijo. Ob vključitvi v študijo so imeli ITP diagnosticirano mediano 8 let (razpon od 0,6 do 44,8). Poleg splenektomije so bolniki pred vključitvijo v študijo zaradi ITP prejeli mediano 6 (razpon: od 3 do 10) zdravljenj, ki so vključevala kortikosteroide (98 % vseh bolnikov), imunoglobuline (97 %), rituksimab (71 %), danazol (37 %), citotoksična zdravila (68 %) in azatioprin (24 %). Ob vključitvi v študijo so imeli bolniki mediano vrednost števila trombocitov $14 \times 10^9/l$.

Obe študiji sta bili podobno zasnovani. Bolnike (stare ≥ 18 let) so v razmerju 2:1 randomizirali na skupino, ki je prejela začetni odmerek $1 \mu g/kg$ romiplostima in skupino, ki je prejela placebo. Bolniki so 24 tednov vsak teden prejeli enkratno subkutano injekcijo. Odmerki so bili prilagojeni za vzdrževanje števila trombocitov (od 50 do $200 \times 10^9/l$). V obeh študijah so učinkovitost ugotavljali s povečanjem deleža bolnikov, ki so dosegli trajen odziv trombocitov. Mediani povprečni tedenski odmerek pri splenektomiranih bolnikih je bil $3 \mu g/kg$ in pri nesplenektomiranih $2 \mu g/kg$.

V obeh študijah je trajen odziv trombocitov dosegel znatno večji delež bolnikov, ki so prejeli zdravilo Nplate, kot tistih, ki so prejeli placebo. V študijah, kontroliranih s placebom, je romiplostim po prvih 4 tednih študije med 6-mesečnim zdravljenjem ohranil število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ pri 50 % do 70 % bolnikov. V skupini s placebom je med 6-mesečno uporabo doseglo odziv števila trombocitov od 0 % do 7 % bolnikov. Spodaj je prikazan povzetek ključnih končnih točk učinkovitosti.

Povzetek ključnih rezultatov o učinkovitosti iz študij, kontroliranih s placebom

	Študija 1		Študija 2		Kombinirani študiji 1 in 2	
	Nesplenektomirani bolniki	placebo	Splenektomirani bolniki	placebo	romiplostim	placebo
	(n = 41)	(n = 21)	(n = 42)	(n = 21)	(n = 83)	(n = 42)
Št. (%) bolnikov s trajnim odzivom trombocitov^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % IZ)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
vrednost p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Št. (%) bolnikov s celotnim odzivom trombocitov^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % IZ)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
vrednost p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Povprečno št. tednov z odzivom trombocitov^c	15	1	12	0	14	1
(std. odklon)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
vrednost p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Št. (%) bolnikov, ki so potrebovali rešilno terapijo^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % IZ)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
vrednost p	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Študija 1		Študija 2		Kombinirani študiji 1 in 2	
	Nesplenektomirani bolniki	Splenektomirani bolniki	Splenektomirani bolniki	Splenektomirani bolniki	Kombinirani študiji 1 in 2	Kombinirani študiji 1 in 2
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Št. (%) bolnikov s trajnim odzivom trombocitov s stabilnim odmerkom ^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % IZ)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
vrednost p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Trajni odziv trombocitov je bil opredeljen kot tedensko število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, ugotovljeno 6- ali večkrat od 18. do 25. tedna študije brez uporabe rešilnih zdravil kadar koli med zdravljenjem.

^b Celotni odziv trombocitov je opredeljen kot doseganje trajnega ali prehodnega odziva trombocitov. Prehodni odziv trombocitov je bil opredeljen kot tedensko število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, ugotovljeno 4- ali večkrat od 2. do 25. tedna študije, a brez trajnega odziva. Bolnik lahko nima tedenskega odziva v 8 tednih po prejetju kakršne koli rešilne terapije.

^c Število tednov z odzivom trombocitov je opredeljeno kot število tednov s številom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ od 2. do 25. tedna študije. Bolnik lahko nima tedenskega odziva v 8 tednih po prejetju kakršne koli rešilne terapije.

^d Za rešilno terapijo velja vsaka terapija, uvedena z namenom povečanja števila trombocitov. Bolniki, ki so potrebovali rešilna zdravila, niso prišli v poštev za trajen odziv trombocitov. V študiji dovoljena rešilna zdravila so bila IVIG, transfuzije trombocitov, anti-D imunoglobulin in kortikosteroidi.

^e Stabilni odmerek je opredeljen kot odmerek, ki je bil v zadnjih 8 tednih zdravljenja znotraj $\pm 1 \mu g/kg$.

Rezultati študij pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano in persistentno ITP

Študija S3 (20080435) je bila odprta študija z eno skupino pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom (število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$) na zdravljenje prve linije. V študijo je bilo vključenih 75 bolnikov, katerih mediana starost je bila 39 let (razpon od 19 do 85) in 59 % je bilo žensk.

Mediana časa od diagnoze ITP do vključitve v študijo je bila 2,2 meseca (razpon od 0,1 do 6,6). Šestdeset odstotkov bolnikov (n = 45) je imelo trajanje ITP < 3 mesece in 40 % (n = 30) je imelo trajanje ITP ≥ 3 mesece. Mediana števila trombocitov ob presejanju je bila $20 \times 10^9/l$. Predhodna zdravljenja za ITP so vključevala kortikosteroide, imunoglobuline in anti-D imunoglobuline. Bolniki, ki so že prejeli zdravila za ITP po stalni odmerni shemi, so smeli ta zdravila še naprej prejemati ves čas študij. Rešilna zdravila (to so kortikosteroidi, IVIG, transfuzije trombocitov, anti-D imunoglobulin, dapson, danazol in azatioprin) so bila dovoljena.

Bolniki so v 12-mesečnem zdravljenju vsak teden prejemali enkratno subkutano injekcijo romiplostima s prilagoditvami posameznih odmerkov za vzdrževanje števila trombocitov (od $50 \times 10^9/l$ do $200 \times 10^9/l$). Med študijo je bil mediani tedenski odmerek romiplostima $3 \mu g/kg$ (25. in 75. percentil: 2-4 $\mu g/kg$).

Od 75 bolnikov, vključenih v študijo 20080435, jih je imelo 70 (93 %) med 12-mesečnim zdravljenjem odziv trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Med 12-mesečnim zdravljenjem je bilo srednje število mesecev z odzivom trombocitov 9,2 (95 % IZ: 8,3; 10,1) meseca; mediana je bila 11 (95 % IZ: 10; 11) mesecev. Kaplan-Meierjeva ocena mediane časa do prvega odziva trombocitov je bila 2,1 tedna (95 % IZ: 1,1; 3,0). Štiriindvajset (32 %) bolnikov je ohranilo remisijo brez zdravljenja, kakor je opredeljena z vzdrževanjem vseh vrednosti števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ za vsaj 6 mesecev v odsotnosti romiplostima in kakršnih koli zdravil za ITP (sočasnih ali rešilnih). Mediana časa do začetka vzdrževanja vseh vrednosti števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ za vsaj 6 mesecev, je bila 27 tednov (razpon od 6 do 57).

V integrirani analizi učinkovitosti je bilo iz 9 študij pri ITP vključenih 277 odraslih bolnikov s trajanjem ITP ≤ 12 mesecev, ki so prejeli vsaj en odmerek romiplostima (vključno s študijo S3). Od 277 bolnikov, zdravljenih z romiplostimom, je imelo 140 bolnikov novo diagnosticirano ITP (trajanje

ITP < 3 mesece) in 137 bolnikov persistentno ITP (trajanje ITP od ≥ 3 do ≤ 12 mesecev). Odstotek bolnikov, ki so dosegli trajen odziv trombocitov, opredeljen kot vsaj 6 tedenskih meritev števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, med 18. in 25. tednom zdravljenja, je bil 50 % (95 % IZ: od 41,4 % do 58,6 %) za 140 bolnikov z novo diagnosticirano ITP in 55 % (95 % IZ: od 46,7 % do 64,0 %) za 137 bolnikov s persistentno ITP. Mediani (Q1, Q3) odstotek časa z odzivom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ je bil 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) za bolnike z novo diagnosticirano ITP in 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) za bolnike s persistentno ITP. Poleg tega je bil odstotek bolnikov, ki so potrebovali rešilna zdravila 47,4 % za bolnike z novo diagnosticirano ITP in 44,9 % za bolnike s persistentno ITP.

Rezultati študij v primerjavi s standardno oskrbo pri nesplenektomiranih bolnikih

Študija S4 (20060131) je bila odprto randomizirano 52-tedensko preskušanje pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z romiplostimom ali s standardno zdravstveno oskrbo. Ob vključitvi v študijo so imeli ITP diagnosticirano mediano 2 leti (razpon od 0,01 do 44,2). Ta študija je ocenjevala nesplenektomirane bolnike z ITP in s številom trombocitov $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim so dali 157 bolnikom v subkutani (s.c.) injekciji enkrat na teden, uvodoma v odmerku $3 \mu g/kg$ in s prilagajanjem med celotno študijo v razponu $1-10 \mu g/kg$, tako da so število trombocitov vzdrževali med 50 in $200 \times 10^9/l$, 77 bolnikov pa je prejelo standardno zdravstveno oskrbo v skladu z običajno prakso ustanove ali s terapevtskimi smernicami.

Skupna stopnja incidence splenektomije pri bolnikih je bila v skupini z romiplostimom 8,9 % (14 od 157 bolnikov) in v skupini s standardno oskrbo 36,4 % (28 od 77 bolnikov), z razmerjem obojev (romiplostim v primerjavi s standardno oskrbo) 0,17 (95 % IZ: 0,08, 0,35).

Skupna incidenca neuspeha zdravljenja pri bolnikih je bila v skupini z romiplostimom 11,5 % (18 od 157 bolnikov) in v skupini s standardno oskrbo 29,9 % (23 od 77 bolnikov), z razmerjem obojev (romiplostim v primerjavi s standardno oskrbo) 0,31 (95 % IZ: 0,15, 0,61).

Med 157 bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z romiplostimom, trije bolniki niso prejeli romiplostima. Med 154 bolniki, ki so prejeli romiplostim, je bila celotna mediana izpostavljenosti romiplostimu 52,0 tednov in je segala od 2 do 53 tednov. Najpogosteje uporabljeni tedenski odmerek je bil $3-5 \mu g/kg$ (vrednosti sta 25. in 75. percentil; mediana $3 \mu g/kg$).

Med 77 bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s standardno oskrbo, dva bolnika nista prejela standardne oskrbe. Med 75 bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek standardne oskrbe, je bila celotna mediana izpostavljenosti standardni oskrbi 51 tednov in je segala od 0,4 do 52 tednov.

Zmanjšanje dovoljenih sočasnih zdravil za ITP

V obeh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah so lahko bolniki, ki so že prejeli zdravila za ITP po stalni odmerni shemi, ta zdravila ves čas študije jemali še naprej (kortikosteroidi, danazol in/ali azatioprin). Enaindvajset nesplenektomiranih in 18 splenektomiranih bolnikov je dodatna zdravila za ITP prejela na začetku študije (v glavnem kortikosteroide). Vsi (100 %) splenektomirani bolniki, ki so prejeli romiplostim, so lahko do konca obdobja zdravljenja zmanjšali odmerek sočasnih zdravil za ITP za več kot 25 % ali so lahko ta zdravila celo opustili; med bolniki, ki so prejeli placebo, je bilo takšnih 17 %. Triinsedemdeset odstotkov nesplenektomiranih bolnikov, ki so prejeli romiplostim, je lahko do konca študije zmanjšalo odmerek sočasnih zdravil za ITP za več kot 25 % ali je lahko ta zdravila celo opustilo; med bolniki, ki so prejeli placebo, je bilo takšnih 50 % (glejte poglavje 4.5).

Krvavitve

V celotnem kliničnem programu ITP so opažali obratno sorazmerje med pojavom krvavitvev in številom trombocitov. Vse klinično pomembne (≥ 3 . stopnje) krvavitve so se pojavile pri številu trombocitov $< 30 \times 10^9/l$. Vse krvavitve ≥ 2 . stopnje so se pojavile pri številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$. Med prejemniki romiplostima in prejemniki placeba ni bilo statistično pomembnih razlik v celotni incidenci krvavitvev.

V dveh s placebom kontroliranih študijah je pri 9 bolnikih prišlo do krvavitve, ki je bila ocenjena za resno (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo, razmerje obojev [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % IZ = (0,15, 2,31)). Krvavitve ≥ 2 . stopnje je imelo 15 % bolnikov, ki so dobivali romiplostim, in 34 % bolnikov, ki so dobivali placebo (razmerje obojev [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % IZ = (0,14, 0,85)).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev podatkov za otroke, mlajše od enega leta.

Varnost in učinkovitost romiplostima sta bili ocenjeni v dveh s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah. Študija S5 (20080279) je bila klinična študija faze 3, v kateri je zdravljenje z romiplostimom trajalo 24 tednov, v študiji S6 (20060195), študiji faze 1/2, pa 12 tednov (do 16 tednov za izbrane osebe, ki so dosegle odziv na zdravljenje, in so bile vključene v nadaljnjo 4 tedne trajajočo oceno farmakokinetike).

V obe študiji so bili vključeni pediatrični bolniki (stari ≥ 1 leto do < 18 let) s trombocitopenijo (definirano kot povprečje dveh vrednosti števila trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$, ob čemer posamezna vrednost ni bila $> 35 \times 10^9/l$ v obeh študijah) z ITP, ne glede na status splenektomije.

Študija S5 je vključevala 62 bolnikov, ki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 na skupino, ki je prejela romiplostim ($n = 42$), ali skupino, ki je prejela placebo ($n = 20$), in razdeljeni v eno od treh starostnih kohort. Začetni odmerek romiplostima je znašal $1 \mu\text{g/kg}$, odmerki pa so se prilagajali tako, da se je vzdrževalo število trombocitov (od 50 do $200 \times 10^9/l$). Najpogosteje uporabljen tedenski odmerek je znašal $3\text{--}10 \mu\text{g/kg}$, najvišji dovoljen odmerek v študiji pa je znašal $10 \mu\text{g/kg}$. Bolniki so 24 tednov vsak teden prejeli enkratno subkutano injekcijo. Od teh 62 bolnikov je imelo 48 bolnikov trajanje ITP > 12 mesecev (32 bolnikov je prejelo romiplostim in 16 bolnikov je prejelo placebo).

Primarni opazovani dogodek je bil incidenca trajnega odziva na zdravljenje. Trajen odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot vsaj 6 tedenskih meritev števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, med 18. in 25. tednom zdravljenja. Celokupno je v skupini bolnikov, ki so prejeli romiplostim, značilno večji delež bolnikov dosegel primarni opazovani dogodek v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($p = 0,0018$). V skupini, ki je prejela romiplostim, je skupno 22 bolnikov (52 %) doseglo trajen odziv trombocitov v primerjavi z 2 bolnikoma (10 %) v skupini, ki je prejela placebo: ≥ 1 leto do < 6 let: 38 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 25 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 6 let do < 12 let: 56 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 11 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 12 let do < 18 let: 56 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 0 bolnikov, ki so prejeli placebo.

V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je bila incidenca trajnega odziva na zdravljenje tudi značilno višja v skupini, ki je prejela romiplostim, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($p = 0,0022$). V skupini, ki je prejela romiplostim, je skupno 17 bolnikov (53,1 %) je doseglo trajen odziv trombocitov v primerjavi z 1 bolnikom (6,3 %) v skupini, ki je prejela placebo: ≥ 1 leto do < 6 let: 28,6 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 25 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 6 let do < 12 let: 63,6 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim in 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo; ≥ 12 let do < 18 let: 57,1 % bolnikov, ki so prejeli romiplostim, in 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Sestavljena pojavnost krvavitev je bila definirana kot klinično pomembna krvavitev ali uporaba rešilnega zdravila za preprečitev klinično pomembne krvavitve med 2. in 25. tednom zdravljenja. Klinično pomembna krvavitev je bila definirana kot krvavitev 2. stopnje ali več po terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verzija 3.0. Povprečno (SD – standardni odklon) število skupne pojavnosti krvavitev je bilo 1,9 (4,2) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 4,0 (6,9) v skupini, ki je prejela placebo, z mediano (Q1, Q3) števila krvavitev 0,0 (0, 2) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 0,5 (0, 4,5) v

skupini, ki je prejela placebo. V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je bilo povprečno (SD) število skupne pojavnosti krvavitev 2,1 (4,7) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 4,2 (7,5) v skupini, ki je prejela placebo, z mediano (Q1, Q3) števila krvavitev 0,0 (0, 2) v skupini, ki je prejela romiplostim, in 0,0 (0, 4) v skupini, ki je prejela placebo. Statistično testiranje incidence uporabe rešilnega zdravila ni bilo signifikantno, zato statistično testiranje števila skupne pojavnosti krvavitev ni bilo izvedeno.

V študiji S6 je bilo 22 bolnikov randomiziranih v razmerju 3 : 1 na skupino, ki je prejela romiplostim (n = 17), ali skupino, ki je prejela placebo (n = 5). Odmerki so bili postopoma povečani za 2 µg/kg vsaka 2 tedna, ciljno število trombocitov je znašalo $\geq 50 \times 10^9/l$. V skupini, ki je prejela zdravljenje z romiplostimom, je bilo statistično značilno višja incidenca odziva trombocitov v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (p = 0,0008). Od teh 22 bolnikov je imelo 17 bolnikov trajanje ITP > 12 mesecev (14 bolnikov je prejelo romiplostim in 3 bolniki so prejeli placebo). Zdravljenje z romiplostimom je imelo za posledico statistično značilno višjo incidenco odziva trombocitov v primerjavi s placebom (p = 0,0147).

Pediatrični bolniki, ki so zaključili prejšnjo študijo z romiplostimom (vključno s študijo S5), so se smeli vključiti v študijo S7 (20090340), podaljšano študijo odprtega tipa, ki je ocenjevalo varnost in učinkovitost dolgoročnega odmerjanja romiplostima pri trombocitopeničnih pediatričnih bolnikih z ITP.

Celokupno je bilo v študijo vključenih 66 bolnikov, vključno s 54 bolniki (82 %), ki so zaključili študijo S5. 65 bolnikov (98,5 %) je prejelo vsaj 1 odmerek romiplostima. Mediana (Q1, Q3) trajanja zdravljenja je bila 135,0 tednov (95,0 tednov, 184,0 tednov). Mediana (Q1, Q3) povprečnega tedenskega odmerka je bila 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Mediana (Q1, Q3) najbolj pogosto prejetega odmerka med trajanjem zdravljenja je bila 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg). Od 66 vključenih bolnikov je imelo 63 bolnikov trajanje ITP > 12 mesecev. Vseh 63 bolnikov je prejelo vsaj 1 odmerek romiplostima. Mediana (Q1, Q3) trajanja zdravljenja je bila 138,0 tednov (91,1 tednov, 186,0 tednov). Mediana (Q1, Q3) povprečnega tedenskega odmerka je bila 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg, 8,79 µg/kg). Mediana (Q1, Q3) najbolj pogosto prejetega odmerka med trajanjem zdravljenja je bila 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg, 10,0 µg/kg).

V študiji je celokupna incidenca odgovora trombocitov (število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ enkrat ali večkrat brez uporabe rešilnega zdravila) znašala 93,8 % (n = 61) in je bila podobna med starostnimi skupinami. V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) števila mesecev z odgovorom trombocitov 30,0 mesecev (13,0 mesecev, 43,0 mesecev) in mediana (Q1, Q3) časa vključenosti v študijo je znašala 34,0 mesecev (24,0 mesecev, 46,0 mesecev). V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) odstotka mesecev z odgovorom trombocitov 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) in je bila podobna med starostnimi skupinami.

V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je bila incidenca odgovora trombocitov 93,7 % (n = 59) in je bila podobna med starostnimi skupinami. V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) števila mesecev z odgovorom trombocitov 30,0 mesecev (13,0 mesecev, 43,0 mesecev) in mediana (Q1, Q3) časa vključenosti v študijo je znašala 35,0 mesecev (23,0 mesecev, 47,0 mesecev). V skupini vseh bolnikov je znašala mediana (Q1, Q3) odstotka mesecev z odgovorom trombocitov 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) in je bila podobna med starostnimi skupinami.

Skupaj je 31 bolnikov (47,7 %) med študijo prejelo sočasno zdravljenje za ITP, vključno s 23 bolniki (35,4 %), ki so uporabljali rešilno zdravilo, in 5 bolniki (7,7 %), ki so uporabljali sočasna zdravila za ITP na začetku študije. Prevalenca sočasne uporabe zdravil za ITP je kazala trend zmanjševanja v obdobju študije: od 30,8 % (1. do 12. teden) do < 20,0 % (13. do 240. teden) in nato 0 % od tedna 240 do konca študije.

V podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev je 29 bolnikov (46,0 %) uporabljalo sočasno zdravljenje za ITP med študijo, vključno z 21 bolniki (33,3 %), ki so uporabljali rešilno zdravilo, in 5 bolniki (7,9 %), ki so uporabljali sočasna zdravila za ITP na začetku študije. Prevalenca sočasne

uporabe zdravil za ITP je kazala trend zmanjševanja v času preskušanja; od 31,7 % (1. do 12. teden) do < 20,0 % (13. do 240. teden) in nato 0 % od tedna 240 do konca preskušanja.

Prevalenca uporabe rešilnega zdravila je kazala trend zmanjševanja v času študije; od 24,6 % (1. do 12. teden) do < 13,0 % (13. do 216. teden) in nato 0 % od tedna 216 do konca študije. Podobno zmanjševanje prevalence uporabe rešilnega zdravila v času študije je bilo opaženo v podskupini bolnikov s trajanjem ITP > 12 mesecev: od 25,4 % (1. do 12. teden) do ≤ 13,1 % (13. do 216. teden) in nato 0 % od tedna 216 do konca preskušanja.

Študija S8 (20101221) je bila dolgotrajna, odprta, multicentrična študija faze 3 z eno skupino, izvedena pri 203 pediatričnih bolnikih, ki so imeli ITP diagnosticirano vsaj 6 mesecev in ki so prejeli vsaj 1 predhodno zdravilo za ITP (razen romiplostima) ali niso bili primerni za druga zdravila za ITP. Romiplostim so dajali vsak teden v subkutani injekciji, uvodoma v odmerku 1 µg/kg s tedenskimi povečanji do največjega odmerka 10 µg/kg, da so dosegli ciljno število trombocitov med $50 \times 10^9/l$ in $200 \times 10^9/l$. Mediana starost bolnikov je bila 10 let (razpon od 1 do 17 let) in mediano trajanje zdravljenja je bilo 155,9 (razpon, od 8,0 do 163,0) tedna.

Srednji (SD) odstotek časa z odzivom trombocitov (število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$) v prvih 6 mesecih po uvedbi romiplostima brez uporabe rešilnih zdravil v preteklih 4 tednih je bil 50,57 % (37,01), mediani pa 50,0 %. Skupno je 60 (29,6 %) bolnikov prejelo rešilna zdravila. Rešilna zdravila (to je kortikosteroidi, transfuzije trombocitov, IVIG, azatioprin, anti-D imunoglobulin in danazol) so bila dovoljena.

Študija S8 je ocenjevala tudi kostne mozge glede nastajanja retikulina in kolagena ter glede nepravilnosti pri pediatričnih bolnikih z ITP, ki so prejeli zdravljenje z romiplostimom. Za ocene retikulina in kolagena je bila uporabljena prilagojena ocenjevalna lestvica po Bauermeisteru, pri čemer sta se za evidentiranje nepravilnosti v kostnem mozgu uporabljali citogenetika in fluorescenčna hibridizacija *in situ* (FISH). Glede na dodelitev v kohorto ob vključitvi v študijo so pri bolnikih ocenjevali retikulin in kolagen v kostnem mozgu ob 1 letu (kohorta 1) ali ob 2 letih (kohorta 2) v primerjavi z izhodišnim kostnim mozgom na začetku študije. Od skupno 79 bolnikov, vključenih v 2 kohorti, je 27 od 30 (90 %) bolnikov v kohorti 1 in 36 od 49 (73,5 %) bolnikov v kohorti 2 imelo ocenljivo biopsijo kostnega mozga, izvedeno med študijo. O povečanem nastajanju vlaken retikulina so poročali pri 18,5 % (5 od 27) bolnikov v kohorti 1 in 47,2 % (17 od 36) bolnikov v kohorti 2. Pri nobenem bolniku v nobeni od kohort se ni razvila kolagenska fibroza ali nepravilnost kostnega mozga, ki bi bila neskladna z osnovno diagnozo ITP.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika romiplostima vključuje tarčno posredovano odstranjevanje, ki domnevno poteka preko receptorjev TPO na trombocitih in drugih celicah trombopoetske vrste, npr. na megakariocitih.

Absorpcija

Po subkutani uporabi od 3 do 15 µg/kg romiplostima je bila največja koncentracija romiplostima v serumu pri bolnikih z ITP dosežena po 7 do 50 urah (mediano po 14 urah). Koncentracija v serumu se je med bolniki razlikovala in ni bila v sorazmerju z uporabljenim odmerkom. Koncentracija romiplostima v serumu je obratno sorazmerna številu trombocitov.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve po intravenski uporabi romiplostima se je pri zdravih preiskovancih nelinearno zmanjševal od 122 ml/kg po odmerku 0,3 µg/kg preko 78,8 ml/kg po odmerku 1,0 µg/kg do 48,2 ml/kg po odmerku 10 µg/kg. To nelinearno zmanjšanje volumna porazdelitve se sklada s tarčno posredovano vezavo romiplostima (na megakariocitih in trombocitih), ki je lahko pri večjih odmerkih zasičena.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja romiplostima pri bolnikih z ITP je bil od 1 do 34 dni (mediana 3,5 dni). Odstranjevanje romiplostima v serumu je deloma odvisno od receptorjev TPO na trombocitih. Zato je pri določenem odmerku koncentracija v serumu pri bolnikih z velikim številom trombocitov nizka in obratno. V drugem kliničnem preskušanju ITP po 6 tedenskih odmerkih romiplostima (3 µg/kg) niso opazili kopičenja koncentracije v serumu.

Posebne populacije

Farmakokinetika romiplostima pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni raziskana. Starost, telesna masa in spol po vsem sodeč nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko romiplostima.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije z večimi odmerki romiplostima so opravili pri podganah (4 tedne) in opicah (do 6 mesecev). Na splošno so bili učinki, ugotovljeni v teh študijah, povezani s trombopoetskim delovanjem romiplostima in so bili podobni ne glede na trajanje študije. Z uporabo romiplostima so bile povezane tudi reakcije na mestu injiciranja. V kostnem mozgu podgan so pri vseh testiranih višinah odmerkov opazili mielofibrozo. V teh študijah po koncu 4-tedenskega okrevanja po zdravljenju pri živalih niso ugotovili mielofibroze, kar nakazuje reverzibilnost.

V eno-mesečnih toksikoloških študijah pri podganah in opicah so opazili blago znižanje števila eritrocitov, hematokrita in hemoglobina. Ugotovili so tudi stimulacijski učinek na nastajanje levkocitov, ker se je število nevtrofilcev, limfocitov, monocitov in eozinofilcev v periferni krvi rahlo povečalo. V dolgotrajnejši kronični študiji pri opicah so romiplostim uporabljali 6 mesecev, pri čemer so dajanje zmanjšali iz trikrat na teden na enkrat na teden; med to 6-mesečno študijo niso ugotovili vpliva na eritroidno in levkocitno vrsto. Poleg tega romiplostim v ključnih študijah faze 3 pri preiskovancih v primerjavi s placebom ni vplival na rdečo in belo celično vrsto.

Zaradi nastajanja nevtralizirajočih protiteles so se farmakodinamičnimi učinki romiplostima pri podganah med dolgotrajno uporabo pogosto zmanjševali. Toksikokinetične študije niso pokazale interakcije protiteles z merjenimi koncentracijami. V študijah na živalih so sicer preizkusili velike odmerke, vendar zaradi razlik med laboratorijskimi vrstami in človekom, kar zadeva občutljivost na farmakodinamične učinke romiplostima in učinek nevtralizirajočih protiteles, meje varnosti ni mogoče zanesljivo oceniti.

Kancerogenost

Kancerogenega potenciala romiplostima niso ocenjevali. Tveganje o možni kancerogenosti romiplostima pri človeku tako ni znano.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V vseh razvojnih študijah so nastajala nevtralizirajoča protitelesa, ki so morda zavrla učinke romiplostima. V študijah embrio-fetalnega razvoja pri miših in podganah so samo pri miših ugotovili zmanjšanje telesne mase samic-mater. Pri miših so ugotavljali večje poimplantacijske izgube plodov. V študiji predporodnega in poporodnega razvoja pri podganah so ugotovili podaljšanje gestacije in nekoliko večjo incidenco perinatalne umrljivosti mladičev. Znano je, da romiplostim pri podganah prehaja skozi placentno pregrado in tako lahko preide od matere v razvijajoči se plod in pri njem povzroči nastajanje trombocitov. Romiplostim ni opazno vplival na plodnost podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
saharoza
L-histidin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
polisorbat 20

Vehikel:
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po pripravi: Če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo in je v originalni viali, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C in za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur pri 25 °C ali 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je zdravilo shranjeno v originalni ovojnini, ga lahko vzamete iz hladilnika za obdobje 30 dni pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek:

5 ml enoodmerna viala (iz prozornega stekla tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume), zaporo (iz aluminija) in snemno zaporko (iz polipropilena).

Vehikel:

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje: Napolnjena injekcijska brizga (prozorno steklo tipa 1 z batom iz bromobutilne gume) vsebuje 0,72 ml vode za injekcije za pripravo.

Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje: Napolnjena injekcijska brizga (prozorno steklo tipa 1 z batom iz bromobutilne gume) vsebuje 1,2 ml vode za injekcije za pripravo.

Velikost pakiranja:

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Zdravilo Nplate je na voljo kot 1 pakiranje ali multipakiranje, ki vsebuje 4 pakiranja. Eno pakiranje vsebuje:

1 vialo z 250 mikrogrami romiplostima.

1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 0,72 ml vode za injekcije za pripravo.

1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo.

1 sterilen nastavek za vialo.

1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer.

1 sterilno varnostno iglo.

4 alkoholne zložence.

Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Zdravilo Nplate je na voljo kot 1 pakiranje ali multipakiranje, ki vsebuje 4 pakiranja. Eno pakiranje vsebuje:

1 vialo s 500 mikrogrami romiplostima.

1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 1,2 ml vode za injekcije za pripravo.

1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo.

1 sterilen nastavek za vialo.

1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer.

1 sterilno varnostno iglo.

4 alkoholne zložence.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Nplate je sterilno zdravilo, vendar ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Zdravilo Nplate morate pripraviti skladno z dobro aseptično prakso.

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Zdravilo Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje je treba pripraviti z 0,72 ml sterilne vode za injekcije, tako nastane 0,5 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina viala spodaj).

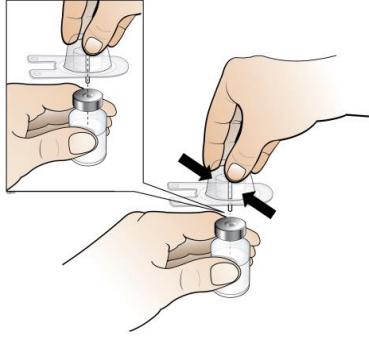
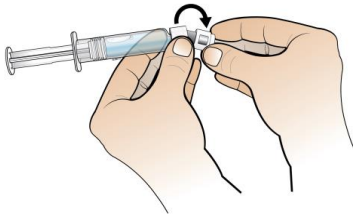
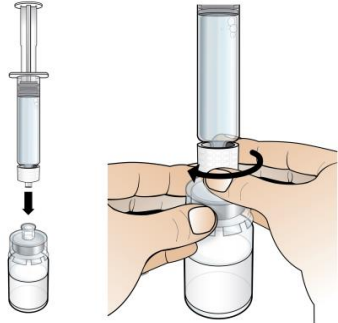
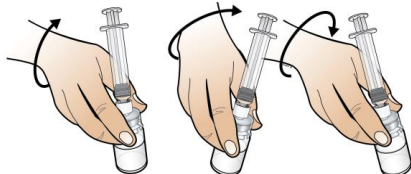
Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Zdravilo Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje je treba pripraviti z 1,2 ml sterilne vode za injekcije, tako nastane 1 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina viala spodaj).

Vsebina viala:

Viala zdravila Nplate za enkratno uporabo	Celokupna vsebina romiplostima v viali		Količina sterilne vode za injekcije		Uporabno zdravilo in količina	Končna koncentracija
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 mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas običajno ne sme presegati 24 ur pri 25 °C ali 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), zaščiteno pred svetlobo.

<p>1. Odstranite plastično zaporko z viala praška zdravila Nplate in očistite gumijasti zamašek s priloženim alkoholnim zložencem.</p>	
<p>2. Namestite nastavke za vialo na vialo zdravila Nplate tako, da odstranite papirnato prelepko z nastavka za vialo. Nastavek za vialo naj ostane v svojem pakiranju. Viala naj stoji na podlagi; v tem položaju potisnite nastavke za vialo navzdol na sredino viala, dokler ni trdno na mestu.</p> <p>Opomba: Da boste preprečili onesnaženje zdravila, se ne smete dotakniti konice nastavka za vialo ali nastavka Luer.</p>	
<p>3. Odstranite ovojnino z nastavka za vialo in ovojnino zavrzite.</p>	
<p>4. Namestite držalo bata na napolnjeno injekcijsko brizgo z vodo za injekcije, in sicer tako, da držalo v smeri urnega kazalca privijate na bat brizge, dokler ne začutite rahlega upora.</p>	
<p>5. Z eno roko držite napolnjeno injekcijsko iglo z vodo za injekcije in z drugo roko upognite navzdol konico belega plastičnega pokrovčka. Tako boste prelomili zapečateni del belega plastičnega pokrovčka. Ko je zapečateni del prelomljen, pokrovček snemite, da boste sivo gumijasto zaporko odstranili s prozorne plastične konice na brizgi.</p>	
<p>6. Viala naj stoji na podlagi; v tem položaju namestite napolnjeno injekcijsko brizgo z vodo za injekcije na nastavke za vialo: z eno roko držite zunanji rob nastavka za vialo in z drugo roko zasučite konico brizge v smeri urnega kazalca v nastavek, dokler ne začutite rahlega upora.</p>	
<p>7. <u>Zelo počasi in previdno iztisnite vodo</u> v vialo s praškom. Voda mora na prašek teči počasi. PREVIDNO vrtite vialo, dokler se ves prašek ne raztopi ter je tekočina v viali bistra in brezbarvna.</p> <p><u>Viale ne stresajte</u></p> <p>Opomba: Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi. Če pripravljeno zdravilo ni uporabljeno takoj, brizge z zdravilom ne smete odpeti z nastavka za vialo; tako bo ostalo mikrobiološko nedotaknjeno.</p>	 <p>Opomba: Da se prašek povsem raztopi, lahko traja do 2 minuti.</p>

Pred nadaljevanjem:

Pripravljeno raztopino **vedno** preglejte in preverite, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Pripravljena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če opazite delce in/ali spremembo barve, raztopine ne smete uporabiti.

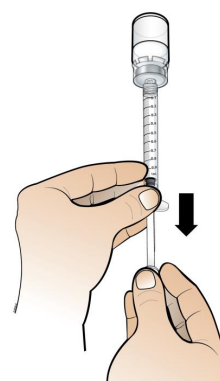
Preden odstranite brizgo, **se prepričajte**, da je zdravilo v raztopini povsem raztopljeno.

8. Odstranite prazno napolnjeno injekcijsko brizgo z nastavka za vialo.

9. **Vzemite 1 ml brizgo za injiciranje zdravila iz njenega pakiranja. Namestite 1 ml brizgo na nastavke za vialo pripravljene raztopine**, tako da konico brizge zasučete v nastavke za vialo, dokler ne začutite rahlega upora.

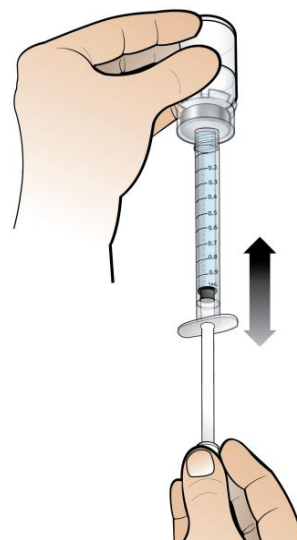
10. **Obrnite sestavljeno enoto brizga-viala na glavo**, tako da je viala s pripravljenim zdravilom nad brizgo. **Izvlcite vso** raztopino zdravila v brizgo za injiciranje.

Poskrbite, da bat ostane v brizgi.



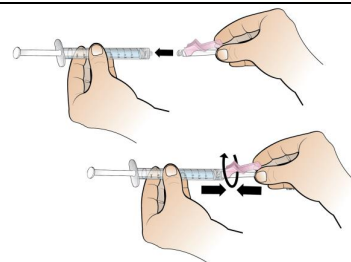
11. **Poskrbite, da je v brizgi za injiciranje prava količina raztopine** za bolnikov odmerek: to naredite tako, da injicirate odvečno raztopino nazaj v vialo.

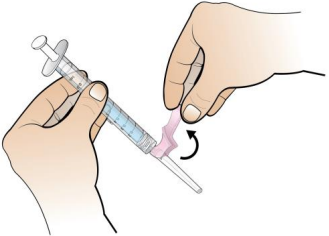
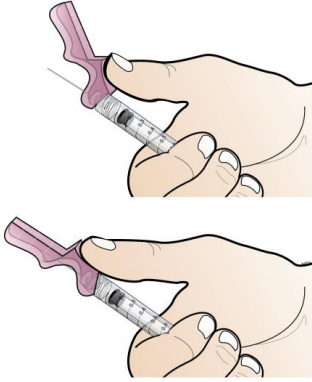
Opomba: Iz brizge odstranite vse zračne mehurčke, da boste zagotovili natančno količino raztopine v brizgi.



12. **Odpnite brizgo za injiciranje z nastavka za vialo.**

Na napolnjeno brizgo za injiciranje **namestite varnostno iglo**. To naredite tako, da iglo **v smeri urnega kazalca** zasučete na konico nastavka Luer na brizgi.



<p>13. Z novim alkoholnim zložencem pripravite mesto za injiciranje. Potegnite rožnati varnostni pokrovček k brizgi in proč od igle.</p> <p>Odstranite prozorni ščitnik igle s pripravljene igle tako, da držite brizgo v eni roki in z drugo roko previdno potegnete ščitnik naravnost z nje.</p>	
<p>14. Zdravilo injicirajte subkutano, upoštevajte lokalne protokole in pravilen aseptičen postopek.</p>	
<p>15. Po injiciranju aktivirajte rožnati varnostni pokrovček tako, da ga z isto roko potisnete naprej, dokler ne zaslišite klika in/ali ne čutite, da se je zaskočil.</p>	
<p>16. Brizgo in iglo takoj zavržite v ustrezen vsebnik za ostre odpadke.</p>	

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. februar 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo na nacionalni ravni podrobnosti sledečih izobraževalnih gradiv uskladil s pristojnim nacionalnim organom.

Kalkulator odmerka

- Zdravnikom, ki predpisujejo romiplostim, je na voljo kalkulator odmerka za enostavnejši izračun pravilnega odmerka in kot vodilo za pravilen postopek priprave, redčenja (če je potrebno) in dajanja zdravila.

Komplet za usposabljanje za samoinjiciranje doma

- Zdravnikom, ki imajo interes, da bi pri določenih bolnikih uvedli samoinjiciranje zdravila, je za takšne bolnike na voljo Komplet za usposabljanje za samoinjiciranje doma. Komplet za usposabljanje za samoinjiciranje doma obsega gradiva za zdravnike o tem, kako izbrati in usposobiti bolnike za samoinjiciranje romiplostima, in gradiva za bolnike kot pomoč v postopku priprave in samoinjiciranja pravilnega odmerka romiplostima.
- Ker samoinjiciranje zdravila Nplate ni dovoljeno za pediatrične bolnike, je Komplet za usposabljanje za samoinjiciranje doma namenjen za uporabo pri odraslih bolnikih in ne pri pediatričnih bolnikih.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 125 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina 0,25 ml raztopine 125 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbit 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

4 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nplate 125 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nplate 125 µg prašek za injiciranje
romiplostim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

125 µg

6. DRUGI PODATKI

Amgen Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina 0,5 ml raztopine 250 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

4 viale

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nplate 250 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nplate 250 µg prašek za injiciranje
romiplostim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 µg

6. DRUGI PODATKI

Amgen Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina 1 ml
raztopine 500 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

4 viale

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v
originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nplate 500 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nplate 500 µg prašek za injiciranje
romiplostim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 µg

6. DRUGI PODATKI

Amgen Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA OVOJNINA KOMPLETA ZA PRIPRAVO BREZ MODREGA OKENCA****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina, ki je 0,5 ml, 250 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Sestavine multipakiranja, ki se ne prodajajo ločeno.

1 pakiranje vsebuje:

1 vialo praška za raztopino za injiciranje

1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 0,72 ml vehikla

1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo

1 sterilni nastavki za vialo

1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer

1 sterilno varnostno iglo

4 alkoholne zložence

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/006 – 1 pakiranje

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nplate 250 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA KOMPLETA ZA PRIPRAVO Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 250 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina, ki je 0,5 ml, 250 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 pakiranje vsebuje:

Multipakiranje: obsega 4 pakiranja

Vsako pakiranje vsebuje:

1 vialo praška za raztopino za injiciranje

1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 0,72 ml vehikla

1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo

1 sterilni nastavki za vialo

1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer

1 sterilno varnostno iglo

4 alkoholne zložence

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/005 – 1 pakiranje
EU/1/08/497/006 – 4 pakiranja

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nplate 250 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA VODO ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Nplate
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,72 ml

6. DRUGI PODATKI

Za komplet 250 µg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA OVOJNINA KOMPLETA ZA PRIPRAVO BREZ MODREGA OKENCA****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina, ki je 1 ml, 500 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Sestavine multipakiranja, ki se ne prodajajo ločeno.

1 pakiranje vsebuje:

1 vialo praška za raztopino za injiciranje

1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 1,2 ml vehikla

1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo

1 sterilni nastavki za vialo

1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer

1 sterilno varnostno iglo

4 alkoholne zložence

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/008 – 1 pakiranje

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nplate 500 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA KOMPLETA ZA PRIPRAVO Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje romiplostim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina, ki je 1 ml, 500 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: manitol (E421), saharoza, l-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

Vehikel: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 pakiranje vsebuje:

Multipakiranje: obsega 4 pakiranja

Vsako pakiranje vsebuje:

1 vialo praška za raztopino za injiciranje

1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 1,2 ml vehikla

1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo

1 sterilen nastavek za vialo

1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer

1 sterilno varnostno iglo

4 alkoholne zložence

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po pripravi: 24 ur v primeru shranjevanja pri 25 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C), če je zdravilo v originalni viali in zaščiteno pred svetlobo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/497/007 – 1 pakiranje
EU/1/08/497/008 – 4 pakiranja

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nplate 500 mikrogramov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA VODO ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Nplate
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,2 ml

6. DRUGI PODATKI

Za komplet 500 µg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
romiplostim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nplate in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nplate
3. Kako uporabljati zdravilo Nplate
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nplate
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nplate in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Nplate je romiplostim. Romiplostim je beljakovina, ki jo uporabljamo za zdravljenje premajhnega števila trombocitov pri bolnikih z imunsko primarno trombocitopenijo (ki jo s kratico označujemo ITP). ITP je bolezen, pri kateri telesni imunski sistem uničuje svoje lastne trombocite. Trombociti (krvne ploščice) so krvne celice, ki sodelujejo pri zaprtju ran in nastanku krvnih strdkov. Če je trombocitov zelo malo, se lahko pojavijo podplutbe ali resne krvavitve.

Zdravilo Nplate uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov z ITP, ki so jim ali pa jim niso odstranili vranico in so pred tem dobivali kortikosteroide ali imunoglobuline, ki pri njih niso učinkoviti. Zdravilo Nplate uporabljamo tudi za zdravljenje otrok, starih 1 leto in več, s kronično ITP, ki so jim ali pa jim niso odstranili vranico in so pred tem dobivali kortikosteroide ali imunoglobuline, ki pri njih niso učinkoviti.

Zdravilo Nplate spodbuja kostni mozeg (del kosti, v katerem nastajajo krvne celice) k tvorbi več trombocitov. To pomaga preprečiti podplutbe in krvavitve, ki spremljajo ITP.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nplate

Ne uporabljajte zdravila Nplate

- če ste alergični na romiplostim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na druga zdravila, pridobljena s tehnologijo DNA in uporabo mikroorganizmov *Escherichia coli* (*E. coli*).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Če nehati jemati zdravila Nplate, se bo premajhno število trombocitov (trombocitopenija) verjetno znova pojavilo. Če nehati jemati zdravila Nplate, vam bo treba spremljati število trombocitov in zdravnik se bo z vami pogovoril o ustreznih previdnostnih ukrepih.
- Če imate tveganje za nastajanje krvnih strdkov ali če so krvni strdki v vaši družini pogosti. Vaše tveganje krvnih strdkov je lahko večje tudi:
 - če imate težave z jetri,
 - če ste starejša oseba (≥ 65 let),
 - če ste priklenjeni na posteljo,
 - če imate raka,
 - če jemljete kontracepcijske tablete ali hormonsko nadomestno zdravljenje,
 - če ste pred kratkim imeli operacijo ali kakšno poškodbo,
 - če ste debeli (čezmerno težki),
 - če kadite.

Pred začetkom uporabe zdravila Nplate se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate zelo veliko trombocitov v krvi, lahko to poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik bo odmerek zdravila Nplate prilagodil tako, da se vam število trombocitov ne bo preveč povečalo.

Spremembe kostnega mozga (zvišanje retikulina in možna fibroza kostnega mozga)

Dolgotrajna uporaba zdravila Nplate lahko povzroči spremembe v kostnem mozgu. Posledica teh sprememb so lahko nenormalne krvne celice ali zmanjšano nastajanje krvnih celic v telesu. Blago obliko takšnih sprememb kostnega mozga imenujemo "zvišanje retikulina" in so jo opazili v kliničnih preskušanjih zdravila Nplate. Ni znano, ali lahko napreduje v hujšo obliko, ki jo imenujemo "fibroza". Znaki sprememb v kostnem mozgu se lahko pokažejo kot nepravilnosti v izvidih preiskav krvi. Zdravnik bo presodil, ali je treba zaradi nepravilnosti vaših izvidov krvi opraviti preiskave kostnega mozga in ali morate nehati uporabljati zdravilo Nplate.

Poslabšanje krvnih rakov

Zdravnik se lahko odloči za biopsijo kostnega mozga, če je treba potrditi, da imate ITP in ne kakšne druge bolezni kot npr. mielodisplastičnega sindroma (MDS). Če imate bolezen MDS in prejimate zdravilo Nplate, se vam število blastnih celic lahko poveča in stanje bolezni MDS se lahko poslabša, tako da preide v akutno mieloično levkemijo, ki je vrsta raka krvi.

Izguba odziva na romiplostim

Če izgubite odziv na zdravljenje z romiplostimom ali vam z njim ni mogoče vzdrževati odziva trombocitov, bo zdravnik proučil razloge za to; med drugim bo raziskal, ali se vam je pojavilo zvišanje vlaken (retikulina) v kostnem mozgu in ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje romiplostima.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nplate ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta.

Druga zdravila in zdravilo Nplate

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete tudi zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (antikoagulantna ali antiagregacijska zdravila), obstaja večje tveganje za krvavitve. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če jemljete kortikosteroide, danazol in/ali azatioprin, ki jih morda dobivate za zdravljenje ITP, vam bodo njihov odmerek med hkratno uporabo zdravila Nplate morda zmanjšali ali jih bodo celo povsem opustili.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila Nplate ni priporočljiva, če ste noseči, razen če zdravnik ugotovi, da to zdravilo res potrebujete.

Ni znano, ali se romiplostim pojavi v materinem mleku. Če dojite, uporaba zdravila Nplate ni priporočljiva. Pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z romiplostimom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z romiplostimom za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden vozite ali upravljate stroje, se morate posvetovati z zdravnikom. Nekateri neželeni učinki (npr. prehodni pojavi omotice) namreč lahko poslabšajo vašo sposobnost za varno izvajanje teh dejavnosti.

3. Kako uporabljati zdravilo Nplate

Odrasli in otroci (1 leto do 17 let):

Zdravilo Nplate boste prejeli pod nadzorom svojega zdravnika, ki bo natančno kontroliral dano količino zdravila Nplate.

Zdravilo Nplate uporabljamo enkrat tedensko z injiciranjem pod kožo (subkutano injiciranje).

Začetni odmerek bo 1 mikrogram zdravila Nplate na kilogram telesne mase enkrat na teden. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila morate dobivati. Zdravilo Nplate je treba za vzdrževanje večjega števila trombocitov injicirati enkrat na teden. Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se trombociti odzivajo, in bo odmerek morda po potrebi prilagodil.

Ko bo število trombocitov pod nadzorom, vam bo zdravnik še naprej redno kontroliral kri. Odmerek bo morda treba še prilagoditi, da bo število vaših trombocitov dolgoročno ostalo na primerni ravni.

Otroci (stari 1 leto do 17 let): vaš zdravnik bo poleg prilagajanja vašega odmerka na osnovi števila trombocitov redno ocenjeval tudi vašo telesno težo in tako prilagajal vaš odmerek.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli

Vaš zdravnik bo poskrbel, da boste dobili pravo količino zdravila Nplate. Če ste dobili večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli, morda ne boste imeli nobenega telesnega simptoma, toda število trombocitov se vam lahko zelo poveča in to lahko poveča tveganje strjevanja krvi. Če torej zdravnik sumi, da ste dobili večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli, je priporočljivo, da vas kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in da ste takoj deležni ustreznega zdravljenja.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali

Zdravnik bo poskrbel, da boste dobili pravo količino zdravila Nplate. Če ste dobili manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali, morda ne boste imeli nobenega telesnega simptoma, toda število trombocitov se vam lahko zmanjša in to lahko poveča tveganje za krvavitve. Če torej zdravnik sumi, da ste dobili manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali, je priporočljivo, da vas kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in da ste takoj deležni ustreznega zdravljenja.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Nplate

Če ste izpustili odmerek zdravila Nplate, se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, kdaj morate prejeti naslednji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Nplate

Če nehate uporabljati zdravilo Nplate, se bo verjetno znova pojavilo premajhno število trombocitov (trombocitopenija). Zdravnik bo odločil, ali morate nehati uporabljati zdravilo Nplate.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki pri odraslih bolnikih z ITP

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol,
- alergična reakcija,
- okužba zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- motnja kostnega mozga, vključno s povečanim nastajanjem vlaken kostnega mozga (retikulin),
- težave s spanjem (nespečnost),
- omotica,
- mravljinčenje ali omrtnost rok ali nog (parestezije),
- migrena,
- pordelost kože (zardevanje),
- krvni strdek v pljučni arteriji (pljučna embolija),
- siljenje na bruhanje,
- driska,
- bolečine v trebuhu,
- težave z želodcem (dispepsija),
- zaprtje,
- srbenje kože (pruritus),
- krvavitve pod kožo (ekhimoze),
- podplutbe (kontuzija),
- izpuščaji,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečine v mišicah ali šibkost mišic (mialgija),
- bolečine v rokah in nogah,
- mišični spazem,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v kosteh,
- utrujenost (izčrpanost),
- reakcije na mestu injiciranja,
- oteklost rok in nog (periferni edemi),
- gripi podobni bolezenski znaki (gripi podobna bolezen),
- bolečine,
- šibkost (astenija),
- zvišana telesna temperatura (pireksija),
- mrzlica,
- udarnina,

- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem),
- gastroenteritis,
- pospešeno bitje srca,
- vnetje sinusov (sinusitis),
- vnetje prehodov, prek katerih se zrak dovaja v pljuča (bronhitis).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov (lahko se pokažejo na preiskavah krvi ali urina)

- nizko število trombocitov (trombocitopenija) in nizko število trombocitov (trombocitopenija) po prenehanju uporabe zdravila Nplate,
- število trombocitov, večje od normalnega (trombocitoza),
- anemija.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- odpoved kostnega mozga, bolezen kostnega mozga, ki povzroči brazgotinjenje (mielofibroza), povečana vranica (splenomegalija), krvavitev iz nožnice (vaginalna krvavitev), krvavitev iz danke (rektalna krvavitev), krvavitev v ustih, krvavitev na mestu injiciranja,
- srčni infarkt (miokardni infarkt), hitrejši srčni utrip,
- omotica ali vrtoglavica (vertigo),
- težave z očmi, med njimi: očesna krvavitev (veznična krvavitev), težave z izostritvijo vida ali zamegljen vid (akomodacijska motnja, papiledem ali očesna motnja), slepota, srbenje očesa (očesni pruritus), močnejše solzenje (zvečana lakrimacija) ali motnje vida,
- težave s prebavili, med njimi: bruhanje, zadah iz ust, težave s požiranjem (disfagija), prebavne motnje ali zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen), kri v blatu (hematohezija), nelagodje v želodcu, razjede v ustih ali mehurji v ustih (stomatitis), obarvanje zob,
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, neprenašanje alkohola, izguba apetita (neješčnost ali zmanjšan apetit), dehidracija,
- splošno slabo počutje, bolečine v prsih, razdražljivost, oteklost obraza (edem obraza), občutek vročine, zvišana telesna temperatura, občutek živčnosti,
- gripa, lokalizirana okužba, vnetje nosnih prehodov in žrela (nazofaringitis),
- težave z nosom in žrelom, med njimi: kašelj, izcedek iz nosu (rinoreja), suho žrelo, kratka sapa ali težko dihanje (dispneja), zamašenost nosu, bolečine pri dihanju (boleča respiracija),
- boleča oteklost sklepov zaradi sečne kisline (razgradnega produkta hrane) (protin),
- napetost mišic, šibkost mišic, bolečine v rami, trzanje mišic,
- težave z živčevjem, vključno z nehotenim krčenjem mišic (klonus), moteno okušanje (dizgeevzija), zmanjšano okušanje (hipogevezija), zmanjšana občutljivost, zlasti na koži (hipoestezija), spremenjeno delovanje živcev v rokah in nogah (periferna nevropatija), krvni strdek v transverzalnem sinusu (tromboza tranzverzalnega sinusa),
- depresija, nenormalne sanje,
- izpadanje las (alopecija), občutljivost za svetlobo (fotosenzibilnostna reakcija), akne, alergijska reakcija na koži po stiku z alergenom (kontaktni dermatitis), kožne spremembe z izpuščajem in mehurji (ekcem), suha koža, pordelost kože (eritem), hudo luščenje ali izpuščaj z lupljenjem kože (eksfoliativen izpuščaj), nenormalna rast dlak, zadebelitev in srbenje kože zaradi ponavljajočega se praskanja (prurigo), krvavitev pod kožno površino ali podkožne podplutbe (purpura), kožni izpuščaj z buncicami (papularen izpuščaj), srbeč kožni izpuščaj (pruritičen izpuščaj), generaliziran izpuščaj na koži (urtikarija), buncica na koži (kožni vozlič), nenormalen vonj kože,
- težave s krvnim obtokom, vključno s krvnim strdkom v jetrni veni (tromboza portalne vene), globoka venska tromboza, nizek krvni tlak (hipotenzija), zvišan krvni tlak, zamašitev krvne žile (periferna embolija), zmanjšan pretok krvi v dlaneh, gležnjih ali stopalih (periferna ishemija), oteklost in strjevanje v veni, lahko z izredno občutljivostjo na dotik (flebitis ali povrhnji tromboflebitis), krvni strdek (tromboza),
- redka motnja, za katero so značilna obdobja pekoče bolečine, pordelosti in topline v stopalih in dlaneh (eritromelalgija).

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov (lahko se pokažejo na preiskavah krvi ali urina)

- redka vrsta anemije, pri kateri je zmanjšano število rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic (aplasična anemija),
- povečano število belih krvnih celic (levkocitoza),
- čezmerno nastajanje krvnih ploščic (trombocitemija), povečano število krvnih ploščic, nenormalno število krvnih celic, ki preprečujejo krvavitve (nenormalno število krvnih ploščic),
- spremembe nekaterih preiskav krvi (zvišanje transaminaz, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi),
- ali rak belih krvnih celic (multipli mielom),
- beljakovine v urinu.

Možni neželeni učinki pri otrocih z ITP

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- okužba zgornjih dihal,
- bolečina v ustih in grlu (orofaringealna bolečina),
- srbeč in zamašen nos, izcedek iz nosu (rinitis),
- kašelj,
- bolečina v zgornjem delu trebuha,
- driska,
- izpuščaji,
- zvišana telesna temperatura (pireksija),
- podplutbe (kontuzija).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- gastroenteritis,
- boleče grlo in nelagodje ob požiranju (faringitis),
- vnetje očesa (konjunktivitis),
- vnetje ušesa,
- vnetje sinusov (sinusitis),
- otekanje udov/rok/stopal,
- krvavitev pod površino kože ali podkožne podplutbe (purpura),
- srbeč izpuščaji (urtikarija).

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- število trombocitov, večje od normalnega (trombocitoza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nplate

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je zdravilo shranjeno v originalni ovojnini, ga lahko vzamete iz hladilnika za 30 dni pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nplate

- Učinkovina je romiplostim.

Ena viala zdravila Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje vsebuje celokupno 230 mikrogramov romiplostima. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 125 mikrogramov romiplostima. Po raztapljanju vsebuje uporabna količina 0,25 ml raztopine 125 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

Ena viala zdravila Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje vsebuje celokupno 375 mikrogramov romiplostima. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 mikrogramov romiplostima. Po raztapljanju vsebuje uporabna količina 0,5 ml raztopine 250 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

Ena viala zdravila Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje vsebuje celokupno 625 mikrogramov romiplostima. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 mikrogramov romiplostima. Po raztapljanju vsebuje uporabna količina 1 ml raztopine 500 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), saharoza, L-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.

Izgled zdravila Nplate in vsebina pakiranja

Zdravilo Nplate je bel prašek za raztopino za injiciranje v enoodmerni stekleni viali.

Eno pakiranje vsebuje 1 ali 4 viala, v katerih je 125 mikrogramov (zaporka bež barve), 250 mikrogramov (zaporka rdeče barve) ali 500 mikrogramov romiplostima (zaporka modre barve).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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, filial
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:Rekonstitucija:

Zdravilo Nplate je sterilno zdravilo, vendar ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Zdravilo Nplate je treba pripraviti skladno z dobro aseptično prakso.

- Zdravilo **Nplate 125 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje** je treba pripraviti z 0,44 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobimo 0,25 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 125 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina vial spodaj).
- ali
- Zdravilo **Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje** je treba pripraviti z 0,72 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobimo 0,5 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina vial spodaj).
- ali
- Zdravilo **Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje** je treba pripraviti z 1,2 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobimo 1 ml uporabne količine. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 µg romiplostima (glejte tabelo Vsebina vial spodaj).

Vsebina vial:

Viala zdravila Nplate za enkratno uporabo	Celokupna vsebina romiplostima v viali		Količina sterilne vode za injekcije		Uporabno zdravilo in količina	Končna koncentracija
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

Za pripravo zdravila smete uporabiti le sterilno vodo za injekcije. Za pripravo zdravila ne smete uporabiti raztopine natrijevega klorida ali bakteriostatične vode.

V vialo morate injicirati vodo za injekcije. Vsebino vial morate med raztapljanjem previdno vrteti in obračati. **Viale ne smete tresti ali močno stresati.** Praviloma traja raztapljanje zdravila Nplate manj kot 2 minuti. Pred uporabo morate raztopino pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Pripravljena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če opazite delce in/ali spremembo barve, raztopine ne smete uporabiti.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. V nasprotnem primeru so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme presegati 24 ur pri 25 °C ali 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), zaščiteno pred svetlobo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Redčenje (potrebno, ko je izračunan odmerek za posameznega bolnika nižji od 23 µg)

Začetna rekonstitucija romiplostima z določenimi volumni sterilne vode za injekcije ima kot rezultat koncentracijo 500 µg/ml v vialah vseh velikosti. Če je izračunan odmerek za posameznega bolnika nižji od 23 µg, je potreben dodaten korak redčenja do 125 µg/ml s **sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez dodanih konzervansov** za zagotovitev točnega volumna (glejte tabelo spodaj).

Navodilo za redčenje:

Nplate viala za enkratno uporabo	Dodajte navedeno količino sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez dodanih konzervansov k rekonstituirani viali	Koncentracija po redčenju
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Za redčenje uporabite le sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje brez dodanih konzervansov. Za redčenje ne smete uporabiti dekstroze (5 %) v vodi ali sterilne vode za injekcije. Druga redčila niso bila preizkušena.

Z mikrobiološkega stališča je razredčeno zdravilo treba uporabiti takoj. V nasprotnem primeru so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme presegati 4 ure pri 25 °C za brizgo za enkratno uporabo ali 4 ure v hladilniku (2 °C do 8 °C) za originalno vialo, zaščiteno pred svetlobo.

Navodilo za uporabo

Nplate 250 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje Nplate 500 mikrogramov prašek in vehikel za raztopino za injiciranje romiplostim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nplate in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nplate
3. Kako uporabljati zdravilo Nplate
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nplate
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Nplate

1. Kaj je zdravilo Nplate in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Nplate je romiplostim. Romiplostim je beljakovina, ki jo uporabljamo za zdravljenje premajhnega števila trombocitov pri bolnikih z imunsko primarno trombocitopenijo (ki jo s kratico označujemo ITP). ITP je bolezen, pri kateri telesni imunski sistem uničuje svoje lastne trombocite. Trombociti (krvne ploščice) so krvne celice, ki sodelujejo pri zaprtju ran in nastanku krvnih strdkov. Če je trombocitov zelo malo, se lahko pojavijo podplutbe ali resne krvavitve.

Zdravilo Nplate uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov (starih 18 let in več) z ITP, ki so jim ali pa jim niso odstranili vranico in so pred tem dobivali kortikosteroide ali imunoglobuline, ki pri njih niso učinkoviti.

Zdravilo Nplate spodbuja kostni mozeg (del kosti, v katerem nastajajo krvne celice) k tvorbi več trombocitov. To pomaga preprečiti podplutbe in krvavitve, ki spremljajo ITP.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nplate

Ne uporabljajte zdravila Nplate

- če ste alergični na romiplostim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na druga zdravila, pridobljena s tehnologijo DNA in uporabo mikroorganizmov *Escherichia coli* (*E. coli*).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Če nehate jemati zdravilo Nplate, se bo premajhno število trombocitov (trombocitopenija) verjetno znova pojavilo. Če nehate jemati zdravilo Nplate, vam bo treba spremljati število trombocitov in zdravnik se bo z vami pogovoril o ustreznih previdnostnih ukrepih.

- Če imate tveganje za nastajanje krvnih strdkov ali če so krvni strdki v vaši družini pogosti. Vaše tveganje krvnih strdkov je lahko večje tudi:
 - če imate težave z jetri,
 - če ste starejša oseba (≥ 65 let),
 - če ste priklenjeni na posteljo,
 - če imate raka,
 - če jemljete kontracepcijske tablete ali hormonsko nadomestno zdravljenje,
 - če ste pred kratkim imeli operacijo ali kakšno poškodbo,
 - če ste debeli (čezmerno težki),
 - če kadite.

Pred začetkom uporabe zdravila Nplate se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če imate zelo veliko trombocitov v krvi, lahko to poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik bo odmerek zdravila Nplate prilagodil tako, da se vam število trombocitov ne bo preveč povečalo.

Spremembe kostnega mozga (zvišanje retikulina in možna fibroza kostnega mozga)

Dolgotrajna uporaba zdravila Nplate lahko povzroči spremembe v kostnem mozgu. Posledica teh sprememb so lahko nenormalne krvne celice ali zmanjšano nastajanje krvnih celic v telesu. Blago obliko takšnih sprememb kostnega mozga imenujemo "zvišanje retikulina" in so jo opazili v kliničnih preskušanjih zdravila Nplate. Ni znano, ali lahko napreduje v hujšo obliko, ki jo imenujemo "fibroza". Znaki sprememb v kostnem mozgu se lahko pokažejo kot nepravilnosti v izvidih preiskav krvi. Zdravnik bo presodil, ali je treba zaradi nepravilnosti vaših izvidov krvi opraviti preiskave kostnega mozga in ali morate nehati uporabljati zdravilo Nplate.

Poslabšanje krvnih rakov

Zdravnik se lahko odloči za biopsijo kostnega mozga, če je treba potrditi, da imate ITP in ne kakšne druge bolezni kot npr. mielodisplastičnega sindroma (MDS). Če imate bolezen MDS in prejimate zdravilo Nplate, se vam število blastnih celic lahko poveča in stanje bolezni MDS se lahko poslabša, tako da preide v akutno mieloično levkemijo, ki je vrsta raka krvi.

Izguba odziva na romiplostim

Če izgubite odziv na zdravljenje z romiplostimom ali vam z njim ni mogoče vzdrževati odziva trombocitov, bo zdravnik proučil razloge za to; med drugim bo raziskal, ali se vam je pojavilo zvišanje vlaken (retikulina) v kostnem mozgu in ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje romiplostima.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nplate ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Nplate

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete tudi zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (antikoagulantna ali antiagregacijska zdravila), obstaja večje tveganje za krvavitve. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če jemljete kortikosteroide, danazol in/ali azatioprin, ki jih morda dobivate za zdravljenje ITP, vam bodo njihov odmerek med hkratno uporabo zdravila Nplate morda zmanjšali ali jih bodo celo povsem opustili.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila Nplate ni priporočljiva, če ste noseči, razen če zdravnik ugotovi, da to zdravilo res potrebujete.

Ni znano, ali se romiplostim pojavi v materinem mleku. Če dojite, uporaba zdravila Nplate ni priporočljiva. Pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z romiplostimom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z romiplostimom za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden vozite ali upravljate stroje, se morate posvetovati z zdravnikom. Nekateri neželeni učinki (npr. prehodni pojavi omotice) namreč lahko poslabšajo vašo sposobnost za varno izvajanje teh dejavnosti.

3. Kako uporabljati zdravilo Nplate

Zdravilo Nplate boste prejeli pod nadzorom svojega zdravnika, ki bo natančno kontroliral dano količino zdravila Nplate.

Zdravilo Nplate uporabljamo enkrat tedensko z injiciranjem pod kožo (subkutano injiciranje).

Začetni odmerek bo 1 mikrogram zdravila Nplate na kilogram telesne mase enkrat na teden. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila morate dobivati. Zdravilo Nplate je treba za vzdrževanje večjega števila trombocitov injicirati enkrat na teden. Zdravnik vam bo redno jemal kri za meritve, ki bodo pokazale, kako dobro se trombociti odzivajo, in bo odmerek morda po potrebi prilagodil.

Ko bo število trombocitov pod nadzorom, vam bo zdravnik še naprej redno kontroliral kri. Odmerek bo morda treba še prilagoditi, da bo število vaših trombocitov dolgoročno ostalo na primerni ravni.

Pri uporabi zdravila Nplate natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste glede uporabe zdravila Nplate negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Nplate

Po ustreznem usposabljanju vam bo zdravnik morda dovolil, da si zdravilo Nplate injicirate sami. Prosimo, preberite navodila za injiciranje zdravila Nplate na koncu tega navodila, kot ste se dogovorili z vašim zdravnikom. Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami, ga morate vsak mesec obiskati, da bo preveril, ali je zdravilo Nplate pri vas učinkovito ali pa je treba razmisliti o kakšnem drugem zdravljenju.

Ko bo minil prvi mesec, odkar si zdravilo Nplate injicirate sami, boste morali pokazati, da še vedno pravilno pripravite in si injicirate zdravilo Nplate.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli

Vaš zdravnik bo poskrbel, da boste dobili pravo količino zdravila Nplate. Če ste dobili večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli, morda ne boste imeli nobenega telesnega simptoma, toda število trombocitov se vam lahko zelo poveča in to lahko poveča tveganje strjevanja krvi. Če torej zdravnik sumi, da ste dobili večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli, je priporočljivo, da vas kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in da ste takoj deležni ustreznega zdravljenja.

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in uporabite večji odmerek zdravila Nplate, kot bi smeli, morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali

Zdravnik bo poskrbel, da boste dobili pravo količino zdravila Nplate. Če ste dobili manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali, morda ne boste imeli nobenega telesnega simptoma, toda število trombocitov se vam lahko zmanjša in to lahko poveča tveganje za krvavitve. Če torej zdravnik sumi, da ste dobili manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali, je priporočljivo, da vas kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in da ste takoj deležni ustreznega zdravljenja.

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in uporabite manjši odmerek zdravila Nplate, kot bi morali, morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Nplate

Če ste izpustili odmerek zdravila Nplate, se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, kdaj morate prejeti naslednji odmerek.

Če vam je zdravnik dovolil, da si zdravilo injicirate sami in ste si pozabili dati injekcijo, morate o tem takoj obvestiti svojega zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Nplate

Če nehate uporabljati zdravilo Nplate, se bo verjetno znova pojavilo premajhno število trombocitov (trombocitopenija). Zdravnik bo odločil, ali morate nehati uporabljati zdravilo Nplate.

Če si sami injicirate zdravilo Nplate

Vaš zdravnik bo morda presodil, da je najbolje, če si zdravilo Nplate injicirate sami. Vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam bodo pokazali, kako si morate injicirati zdravilo Nplate. Ne poskušajte si injicirati zdravila, če se za to niste usposobili. Zelo pomembno je, da zdravilo Nplate pripravite pravilno in da uporabite pravi odmerek (glejte poglavje 7, Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Nplate, na koncu tega navodila).

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol,
- alergična reakcija,
- okužba zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- motnja kostnega mozga, vključno s povečanim nastajanjem vlaken kostnega mozga (retikulin),
- težave s spanjem (nespečnost),
- omotica,
- mravljinčenje ali omrtnost rok ali nog (parestezije),
- migrena,
- pordelost kože (zardevanje),
- krvni strdek v pljučni arteriji (pljučna embolija),
- siljenje na bruhanje,
- driska,
- bolečine v trebuhu,
- težave z želodcem (dispepsija),
- zaprtje,
- srbenje kože (pruritus),

- krvavitve pod kožo (ekhimoze),
- podplutbe (kontuzija),
- izpuščaj,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečine v mišicah ali šibkost mišic (mialgija),
- bolečine v rokah in nogah,
- mišični spazem,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v kosteh,
- utrujenost (izčrpanost),
- reakcije na mestu injiciranja,
- oteklost rok in nog (periferni edemi),
- gripi podobni bolezenski znaki (gripi podobna bolezen),
- bolečine,
- šibkost (astenija),
- zvišana telesna temperatura (pireksija),
- mrzlica,
- udarnina,
- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju (angioedem),
- gastroenteritis,
- pospešeno bitje srca,
- vnetje sinusov (sinusitis),
- vnetje prehodov, prek katerih se zrak dovaja v pljuča (bronhitis).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov (lahko se pokažejo na preiskavah krvi ali urina)

- nizko število trombocitov (trombocitopenija) in nizko število trombocitov (trombocitopenija) po prenehanju uporabe zdravila Nplate,
- število trombocitov, večje od normalnega (trombocitoza),
- anemija.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- odpoved kostnega mozga, bolezen kostnega mozga, ki povzroči brazgotinjenje (mielofibroza), povečana vranica (splenomegalija), krvavitev iz nožnice (vaginalna krvavitev), krvavitev iz danke (rektalna krvavitev), krvavitev v ustih, krvavitev na mestu injiciranja,
- srčni infarkt (miokardni infarkt), hitrejši srčni utrip,
- omotica ali vrtoglavica (vertigo),
- težave z očmi, med njimi: očesna krvavitev (veznična krvavitev), težave z izostritvijo vida ali zamegljen vid (akomodacijska motnja, papiledem ali očesna motnja), slepota, srbenje očesa (očesni pruritus), močnejše solzenje (zvečana lakrimacija) ali motnje vida,
- težave s prebavili, med njimi: bruhanje, zadah iz ust, težave s požiranjem (disfagija), prebavne motnje ali zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen), kri v blatu (hematohezijska), nelagodje v želodcu, razjede v ustih ali mehurji v ustih (stomatitis), obarvanje zob,
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, neprenašanje alkohola, izguba apetita (neješčnost ali zmanjšan apetit), dehidracija,
- splošno slabo počutje, bolečine v prsih, razdražljivost, oteklost obraza (edem obraza), občutek vročine, zvišana telesna temperatura, občutek živčnosti,
- gripa, lokalizirana okužba, vnetje nosnih prehodov in žrela (nazofaringitis),
- težave z nosom in žrelom, med njimi: kašelj, izcedek iz nosu (rinoreja), suho žrelo, kratka sapa ali težko dihanje (dispneja), zamašenost nosu, bolečine pri dihanju (boleča respiracija),
- boleča oteklost sklepov zaradi sečne kisline (razgradnega produkta hrane) (protin),
- napetost mišic, šibkost mišic, bolečine v rami, trzanje mišic,
- težave z živčevjem, vključno z nehotenim krčenjem mišic (klonus), moteno okušanje (dizgeevzija), zmanjšano okušanje (hipogejevzija), zmanjšana občutljivost, zlasti na koži

- (hipoestezija), spremenjeno delovanje živcev v rokah in nogah (periferna nevropatija), krvni strdek v transverzalnem sinus (tromboza transverzalnega sinusa),
- depresija, nenormalne sanje,
 - izpadanje las (alopecija), občutljivost za svetlobo (fotosenzibilnostna reakcija), akne, alergijska reakcija na koži po stiku z alergenom (kontaktni dermatitis), kožne spremembe z izpuščajem in mehurji (ekcem), suha koža, pordelost kože (eritem), hudo luščenje ali izpuščaj z lupljenjem kože (eksfoliativen izpuščaj), nenormalna rast dlak, zadebelitev in srbenje kože zaradi ponavljajočega se praskanja (prurigo), krvavitev pod kožno površino ali podkožne podplutbe (purpura), kožni izpuščaj z buncicami (papularni izpuščaj), srbeč kožni izpuščaj (pruritičen izpuščaj), generaliziran izpuščaj na koži (urtikarija), buncica na koži (kožni vozlič), nenormalen vonj kože,
 - težave s krvnim obtokom, vključno s krvnim strdkom v jetrni veni (tromboza portalne vene), globoka venska tromboza, nizek krvni tlak (hipotenzija), zvišan krvni tlak, zamašitev krvne žile (periferna embolija), zmanjšan pretok krvi v dlaneh, gležnjih ali stopalih (periferna ishemija), oteklost in strjevanje v veni, lahko z izredno občutljivostjo na dotik (flebitis ali povrhnji tromboflebitis), krvni strdek (tromboza),
 - redka motnja, za katero so značilna obdobja pekoče bolečine, pordelosti in topline v stopalih in dlaneh (eritromelalgija).

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov (lahko se pokažejo na preiskavah krvi ali urina)

- redka vrsta anemije, pri kateri je zmanjšano število rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic (aplasična anemija),
- povečano število belih krvnih celic (levkocitoza),
- čezmerno nastajanje krvnih ploščic (trombocitemija), povečano število krvnih ploščic, nenormalno število krvnih celic, ki preprečujejo krvavitve (nenormalno število krvnih ploščic),
- spremembe nekaterih preiskav krvi (zvišanje transaminaz, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi),
- ali rak belih krvnih celic (multipli mielom),
- beljakovine v urinu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nplate

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je zdravilo shranjeno v originalni ovojnjini, ga lahko vzamete iz hladilnika za 30 dni pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nplate

- Učinkovina je romiplostim.

Ena viala zdravila Nplate 250 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje vsebuje celokupno 375 mikrogramov romiplostima. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 250 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina 0,5 ml raztopine 250 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

Ena viala zdravila Nplate 500 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje vsebuje celokupno 625 mikrogramov romiplostima. Vsaka viala vsebuje dodatno prepolnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 500 mikrogramov romiplostima. Po pripravi vsebuje uporabna količina 1 ml raztopine 500 mikrogramov romiplostima (500 mikrogramov/ml).

- Druge sestavine so:
Prašek: manitol (E421), saharoza, L-histidin, klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in polisorbat 20.
Vehikel: voda za injekcije.

Izgled zdravila Nplate in vsebina pakiranja

Zdravilo Nplate je bel prašek za raztopino za injiciranje v 5 ml enoodmerni stekleni viali.

Zdravilo Nplate je na voljo kot 1 pakiranje ali multipakiranje, ki vsebuje 4 pakiranja. Eno pakiranje vsebuje:

- 1 vialo z 250 mikrogrami ali 500 mikrogrami romiplostima
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje 0,72 ali 1,2 ml vode za injekcije za pripravo
- 1 držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo
- 1 sterilni nastavki za vialo
- 1 sterilno 1 ml brizgo z nastavkom Luer
- 1 sterilno varnostno iglo
- 4 alkoholne zložence

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Proizvajalec
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
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

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

7. Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Nplate

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako si sami injicirate zdravilo Nplate. Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas tega ne nauči vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Če imate vprašanja o injiciranju zdravila, se za pomoč obrnite na vašega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. Zelo pomembno je, da zdravilo pravilno pripravite in da uporabite pravilen odmerek.

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

Preden začnete

1. korak: Priprava materiala za injiciranje
2. korak: Priprava viala za uporabo, namestitev nastavka za vialo
3. korak: Priprava brizge s sterilno vodo
4. korak: Raztapljanje zdravila Nplate z injiciranjem vode v vialo
5. korak: Priprava nove brizge za injiciranje
6. korak: Priprava igle za injiciranje
7. korak: Izbira in priprava mesta za injiciranje
8. korak: Injiciranje tekočine Nplate
9. korak: Odstranitev pribora

Preden začnete

Natančno in v celoti preberite navodila za uporabo. Ta navodila so namenjena bolnikom, ki so jih njihovi zdravstveni delavci, kot na primer zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt, že naučili, kako si zdravilo injicirajo sami. Če vas tega še niso naučili, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Komplet za samoinjiciranje zdravila Nplate je treba do uporabe hraniti v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite viala zdravila Nplate pred svetlobo. Komplet za samoinjiciranje zdravila Nplate shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ko je zdravilo Nplate raztopljeno, ga takoj injicirajte.

Morda vam bo po injiciranju predpisanega odmerka ostalo še nekaj zdravila Nplate. Zdravila Nplate ne uporabite ponovno! Ves preostanek raztopljenega zdravila Nplate morate zavreči takoj po koncu injiciranja. Preostanka zdravila Nplate v viali ne smete NIKOLI ponovno uporabiti za še eno injekcijo.

1. korak: Priprava materiala za injiciranje

Naredite naslednje:

- Izberite dobro osvetljeno, ravno delovno površino, kot je na primer miza.
- Vzemite komplet za samoinjiciranje zdravila Nplate iz hladilnika. **Zdravila ne uporabite, če je zmrznjeno.** Če imate vprašanja o shranjevanju, se za dodatna navodila obrnite na zdravstvenega delavca. **Preverite datum izteka roka uporabnosti na kompletu za samoinjiciranje. Če je rok uporabnosti že potekel, zdravila ne uporabite.** Prenehajte s postopkom in se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- **Opomba:** Če vam je zdravstveni delavec dal navodila, da za svoj odmerek zdravila Nplate potrebujete več kot eno injekcijo zdravila Nplate, boste morali uporabiti več kot le en komplet za samoinjiciranje. Sledite korakom, ki so opisana v tem navodilu, in uporabite toliko kompletov za samoinjiciranje, kot je potrebno, da boste dobili predpisani odmerek zdravila Nplate.
- **Preverite, da imate naslednji material:**

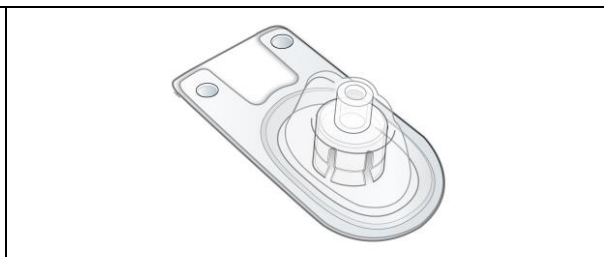
4 x pakiranje alkoholnih zložencev



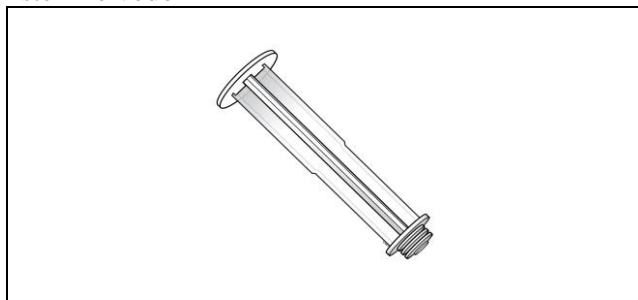
1 x vialo praška, 250 mikrogramsko ALI
500 mikrogramsko



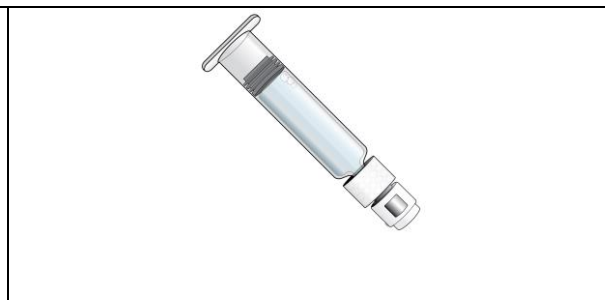
1 x nastavek za vialo 13 mm



1 x držalo bata za napolnjeno injekcijsko brizgo s sterilno vodo



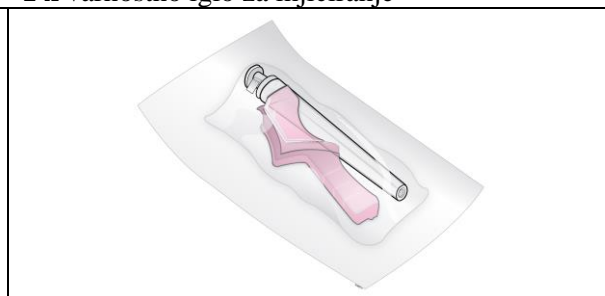
1 x napolnjeno injekcijsko brizgo s sterilno vodo



1 x brizgo, ki ima konico z nastavkom Luer, 1 ml



1 x varnostno iglo za injiciranje



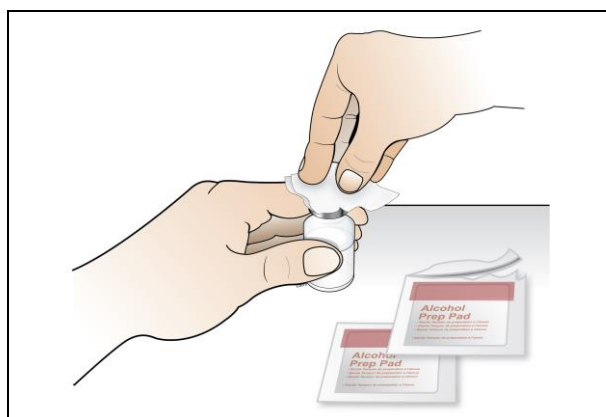
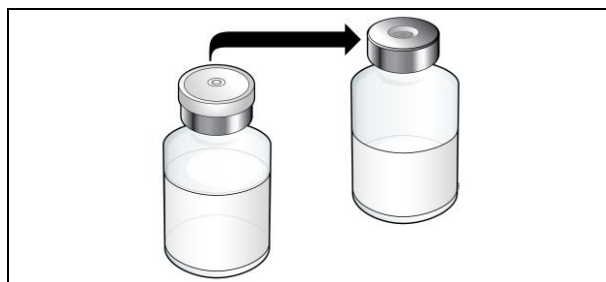
- Materiala **ne odpirajte**, dokler ni v navodilih navedeno, da ga odprite.
- **Ne uporabite** posameznih naštetih elementov, na katerih so vidni znaki poseganja vanje ali okvare.
- Materiala **ne uporabite** ponovno.

2. korak: Priprava viala za uporabo, namestitev nastavka za vialo

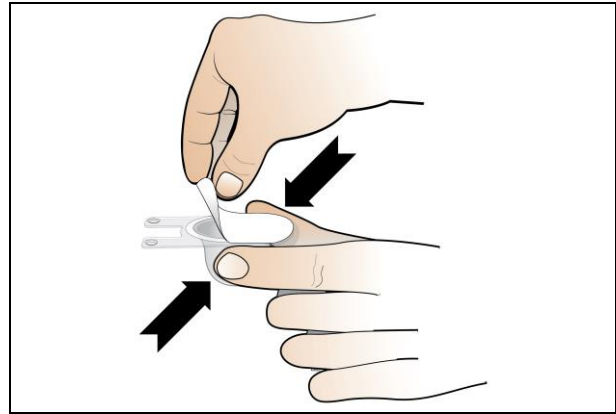
Uporabite: 2 pakiranj alkohольnih zložencev, 1 vialo in 1 pakiranje z nastavkom za vialo.

Naredite naslednje:

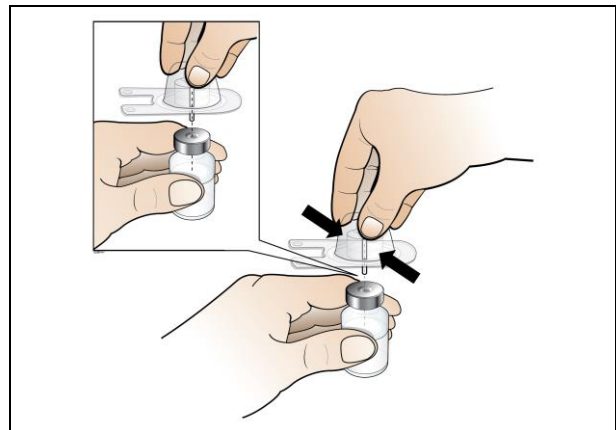
- **Umijte si roke** z milom in toplo vodo.
- **Delovno površino očistite z novim alkoholnim zložencem.**
- **Odstranite rdečo (250 mikrogramska viala) ali modro (500 mikrogramska viala) plastično zaporko z viale.**
- Z novim alkoholnim zložencem **očistite zamašek viale.**
- **Ne dotikajte** se zamaška viale, potem ko ste ga očistili.



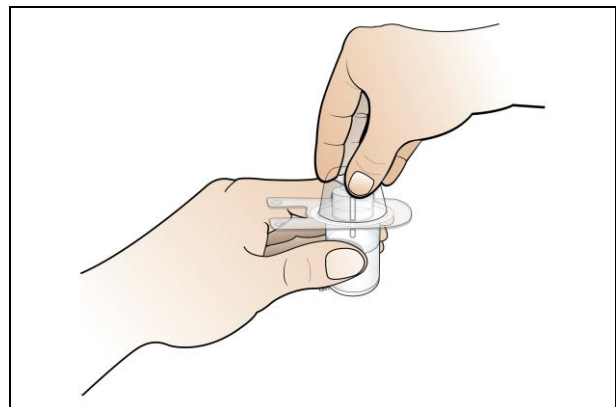
- **Z nastavka za vialo počasi odlepite prekrivni papir, nastavek za vialo pa naj medtem še ostane v plastičnem pakiranju.**
- **Ne dotikajte se zamaška viale ali konice nastavka za vialo.**



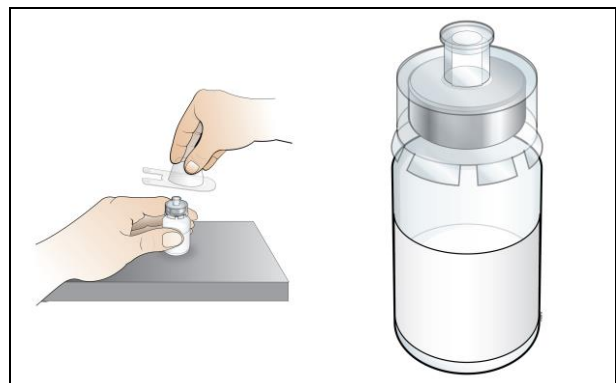
- Medtem ko imate **vialo na mizi** in nastavek za vialo v plastičnem pakiranju, **uravnajte konico nastavka za vialo s središčem zamaška na viali.**



- **Potisnite nastavek za vialo navzdol na vialo, dokler ni trdno nameščen in ga ne morete več pritisniti navzdol.**



- **Dvignite plastično ovojnino z nastavka za vialo, tako da ostane nastavek za vialo na viali.**
- **Ne dotikajte se zgornjega dela nastavka za vialo.**



3. korak: Priprava brizge s sterilno vodo

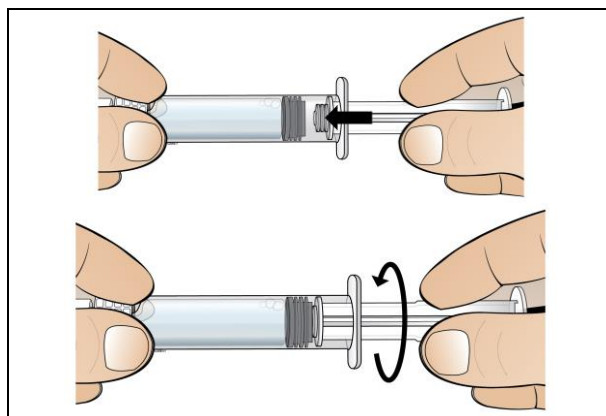
Uporabite: Napolnjeno brizgo s sterilno vodo in držalo bata.

Preden začnete s 3. korakom, bodite pozorni na sledeče:

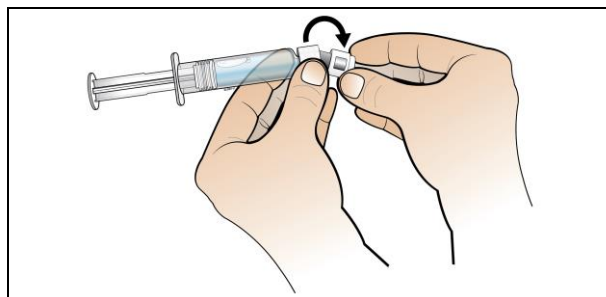
- Prozorno plastično držalo bata MORATE vedno namestiti prej, preden odlomite belo konico z napolnjene injekcijske brizge z vodo. Opravite korak 3a pred korakom 3b.

Naredite naslednje:

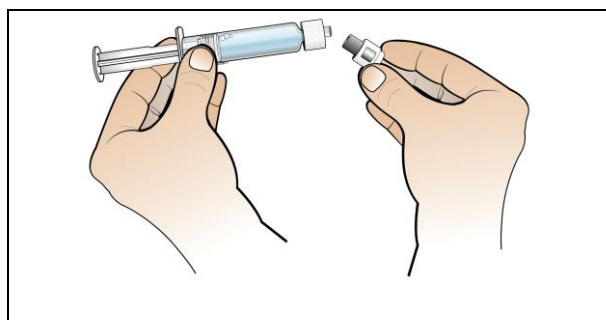
- **Korak 3a: Namestite prozorno plastično držalo bata na napolnjeno brizgo s sterilno vodo** tako, da tisti del držala, na katerem je navoj, vstavite v brizgo in držalo v smeri urinega kazalca previdno privijate v sivi bat brizge, dokler ne začutite rahlega upora. Ne privijte preveč.



- **Korak 3b: Z eno roko držite brizgo, z drugo roko pa upognite konico belega plastičnega pokrovčka navzdol.** Tako boste prelomili zapečateni del belega plastičnega pokrovčka.



- Ko je zapečaten del prelomljen, **snemite dol bel plastični pokrovček. Videli boste sivo gumo v zaporki.**



4. korak: Raztapljanje zdravila Nplate z injiciranjem vode v vialo

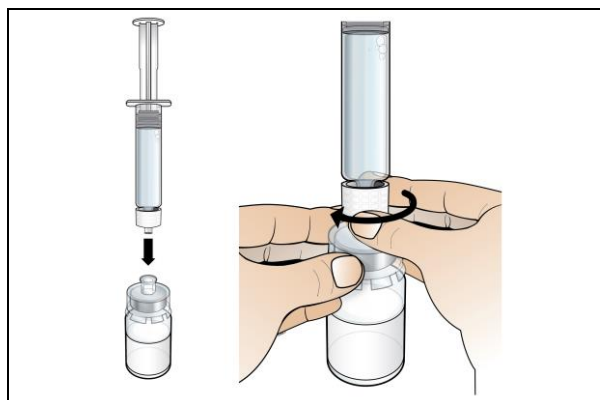
Uporabite: Napolnjeno brizgo s sterilno vodo in vialo z nameščenim nastavkom za vialo.

Predn začnete s 4. korakom, bodite pozorni na sledeče:

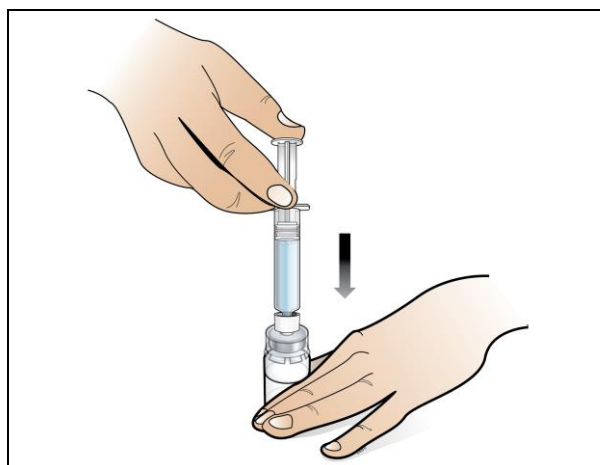
- Zdravilo **raztopite** počasi in pazljivo. To je zdravilo, ki vsebuje beljakovine, beljakovine pa se med nepravilnim mešanjem in prekomernim stresanjem zlahka poškodujejo.

Naredite naslednje:

- **Viala naj stoji na mizi. V tem položaju namestite z vodo napolnjeno brizgo na nastavek za vialo.** To naredite tako, da z eno roko držite stranski del nastavka za vialo, z drugo roko pa sučete konico brizge v smeri urnega kazalca v nastavek, dokler ne začutite rahlega upora.



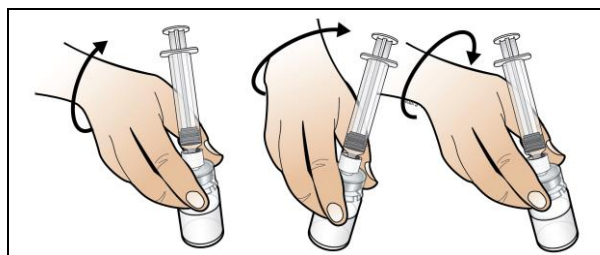
- **Zelo počasi in previdno pritisnite na držalo bata, da boste vso vodo iz brizge injicirali v vialo.** Voda mora na prašek teči počasi.
- **Ne potiskajte** vode v vialo s silo.
- **Opomba:** Po injiciranju vode v vialo se bat pogosto premakne nazaj gor. Bata vam ni treba ves preostanek 4. koraka držati pritisnjene.



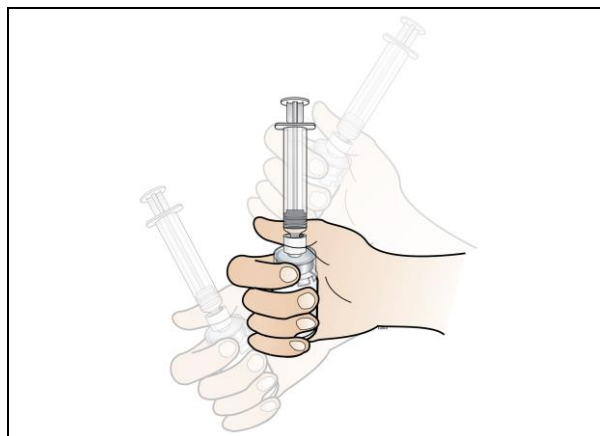
Potisnite počasi in previdno

Pred nadaljevanjem:

- Pred raztapljanjem se **prepričajte**, da ste iz brizge v vialo injicirali vso vodo.
- Med prsti držite del, kjer sta viala in nastavek za vialo združena, previdno vrtite vialo, tako da rotirate zapestje, dokler se ves prašek ne raztopi in je tekočina v viali bistra in brezbarvna.
- **Previdno** vrtite vialo.
- Ne stresajte vial.
- Ne vrtite vial med dlanmi.
- **Opomba:** Da se prašek povsem raztopi, lahko traja do 2 minuti.



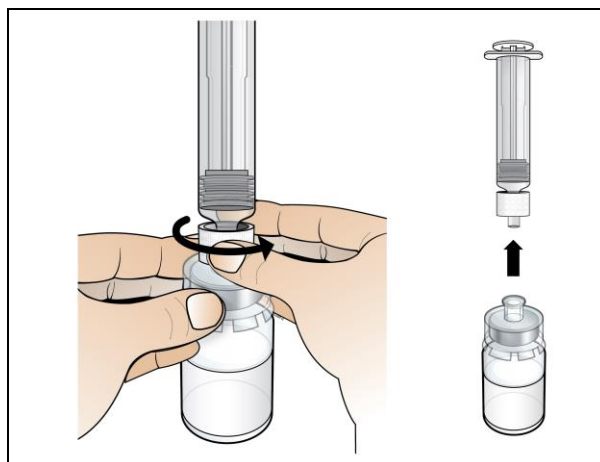
Pravilno



Nepravilno

Pred nadaljevanjem:

- **Preglejte** raztopino za delce in/ali obarvanje. Biti mora bistra, brezbarvna in ves prašek mora biti raztopljen.
- **Opomba:** Če je tekočina kakor koli obarvana ali so v njej delci, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- Preden odstranite brizgo, se **prepričajte**, da je zdravilo v tekočini povsem raztopljeno.
- **Ko je zdravilo Nplate povsem raztopljeno, odstranite prazno brizgo tako, da jo odvijete z nastavka za vialo v smeri, nasprotni urinemu kazalcu.**



- **Zavržite prazno brizgo** v vsebnik za ostre ali nevarne odpadke. Obdržite vialo z raztopljenim zdravilom Nplate. Takoj pripravite novo brizgo za injiciranje.
- Zdravilo Nplate injicirajte **brez odlašanja**.

5. korak: Priprava nove brizge za injiciranje

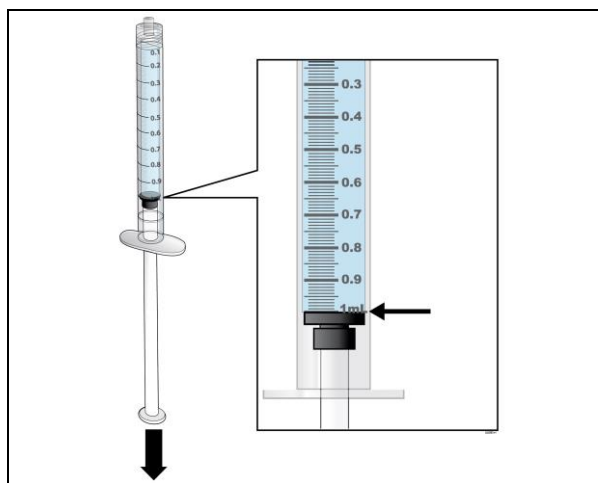
Uporabite: Novo pakiranje z 1 ml brizgo ter vialo raztopljenega, bistrega zdravila Nplate.

Pred nadaljevanjem:

- Pred začetkom tega koraka **preverite** svoj odmerek.
- **Opomba:** Tekočina zdravila Nplate je izredno močna, zato sta točnost in odmerjanje odmerka pomembna.
- Pred injiciranjem **preverite**, da so vsi zračni mehurčki odstranjeni.

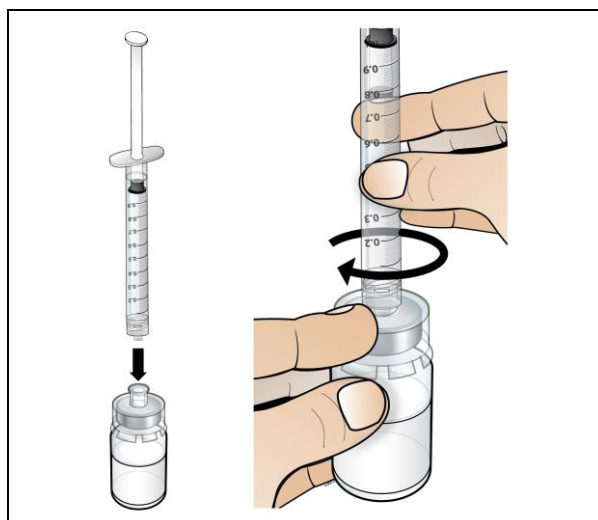
Naredite naslednje:

- **Vzemite 1 ml brizgo iz pakiranja.**
- **Potegnite v brizgo zrak do oznake 1 ml.**
- **Ne izvlecite bata za več kot 1 ml.**

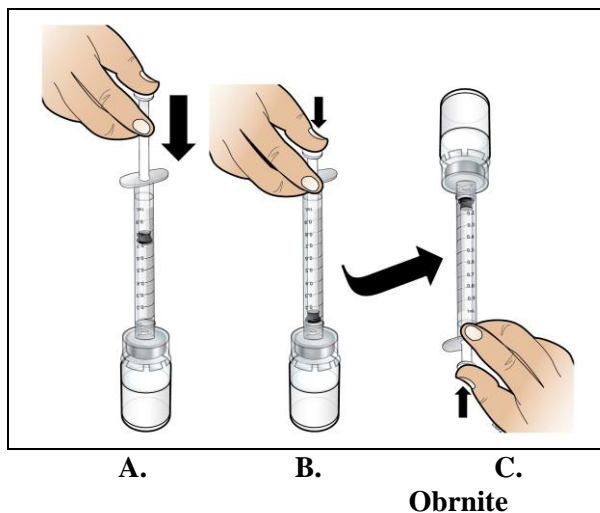


Potegnite v brizgo zrak do oznake 1 ml

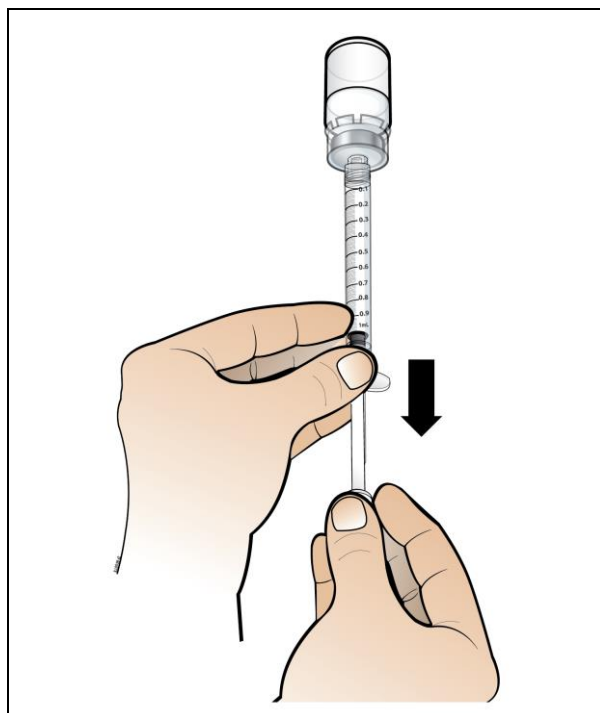
- **Namestite 1 ml brizgo na nastavek za vialo** raztopljenega zdravila Nplate tako, da konico brizge v smeri urinega kazalca zasučete v nastavek za vialo, dokler ne začutite rahlega upora.



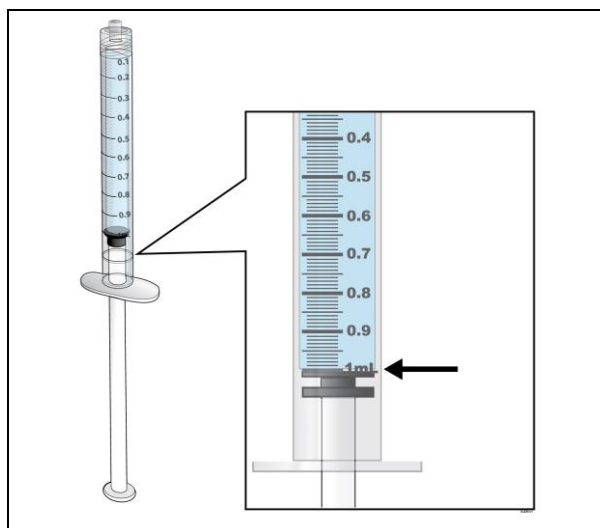
- A. **Potisnite zrak v vialo.**
- B. **Bat držite pritisnjen.**
- C. **Obrnite sestavljeno enoto z vialo in brizgo na glavo, tako da je viala neposredno nad brizgo.**



- **Izvlecite celotno količino tekočine v brizgo.**
 - Največja uporabna količina iz 250 mikrogramske viala je 0,5 ml in iz 500 mikrogramske viala 1 ml.
- **Ne izvlecite bata ven iz zadnjega dela brizge.**

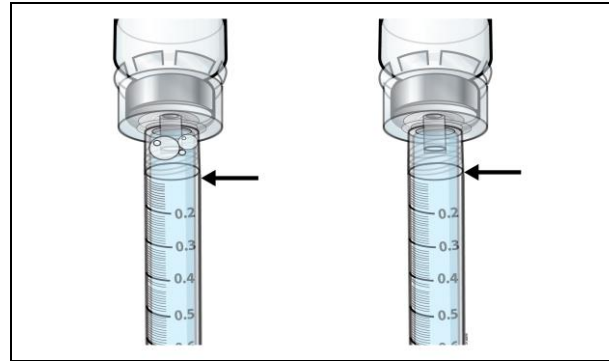


- **Poskrbite, da bat ostane v brizgi.**



Pravilno

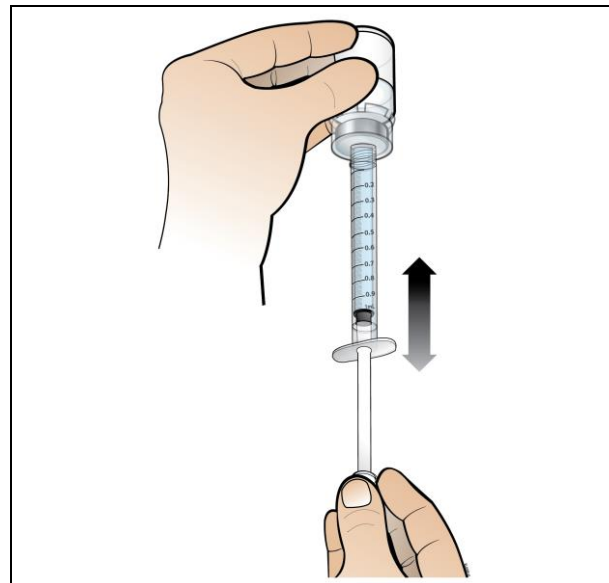
- **Preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki, in jih odstranite.**
 - Previdno s prsti potrkajte po brizgi, da se bodo mehurčki ločili iz tekočine.
 - Počasi **potisnite bat navzgor**, da boste zračne mehurčke iztisnili iz brizge.



**Zračni mehurčki:
Nepravilno**

Pravilno

- **Počasi potisnite nazaj na bat, da v brizgi pustite le količino, ki vam jo je predpisal zdravnik.**
- **Preverite, da je vrh glave bata v isti liniji kot tista oznaka na brizgi, ki ustreza vašemu predpisanemu odmerku.** Če je treba, potisnite tekočino nazaj v vialo, da boste dosegli želeni odmerek.

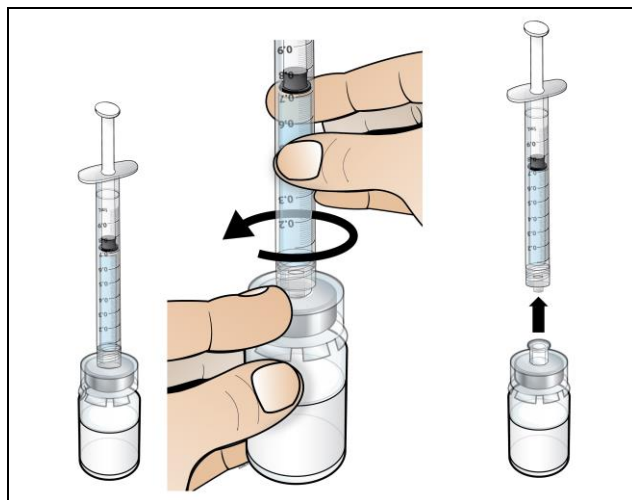


Odmerite količino tako, da bo ustrezala vašemu predpisanemu odmerku

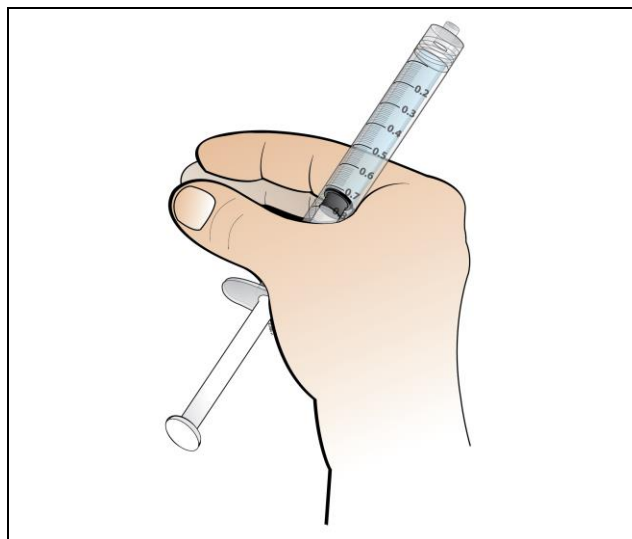
- **Opravite končno preverjanje, da se boste prepričali, da je v brizgi pravilna količina tekočine za vaš odmerek in da so vsi zračni mehurčki odstranjeni.**

Pred nadaljevanjem:

- **Prepričajte se**, da je v brizgi ostala pravilna količina tekočine za vaš odmerek.
- **Prepričajte se**, da so vsi zračni mehurčki odstranjeni iz brizge.
- Ko so vsi zračni mehurčki odstranjeni in je brizga napolnjena s pravilnim odmerkom, **odvijte brizgo iz nastavka za vialo.**



- **Napolnjeno brizgo držite v roki in se ne dotikajte konice brizge.**
- **Ne odlagajte** napolnjene brizge, potem ko ste jo odstranili z vialo.

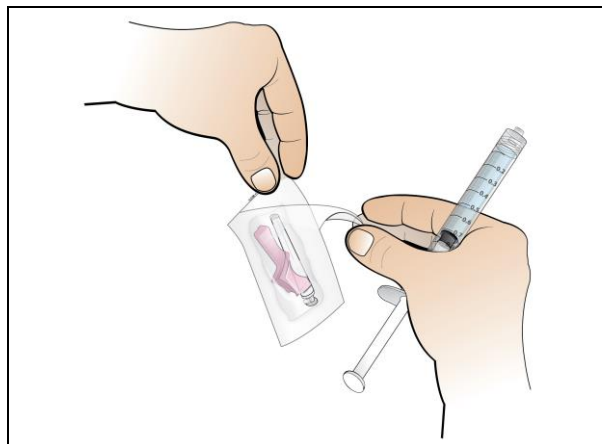


6. korak: Priprava igle za injiciranje

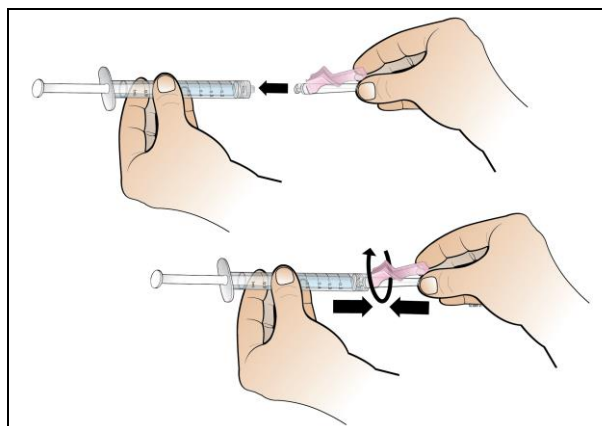
Uporabite: Napolnjeno brizgo z odmerjenim odmerkom zdravila Nplate in varnostno iglo.

Naredite naslednje:

- Držite brizgo v dlani roke in s konico obrnjeno navzgor ter **vzemite varnostno iglo iz pakiranja.**



- **Namestite varnostno iglo** na napolnjeno brizgo. **Med sukanjem močno pritisnite**, da boste varnostno iglo namestili na brizgo. **Zavrtite v smeri urinega kazalca**, da boste iglo namestili na konico nastavka Luer.
- Zdravilo je zdaj pripravljeno za injiciranje. NEMUDOMA nadaljujte s 7. korakom.

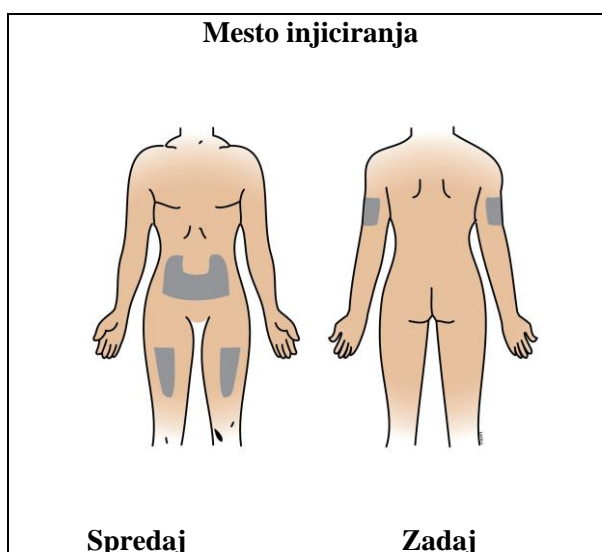


7. korak: Izbira in priprava mesta za injiciranje

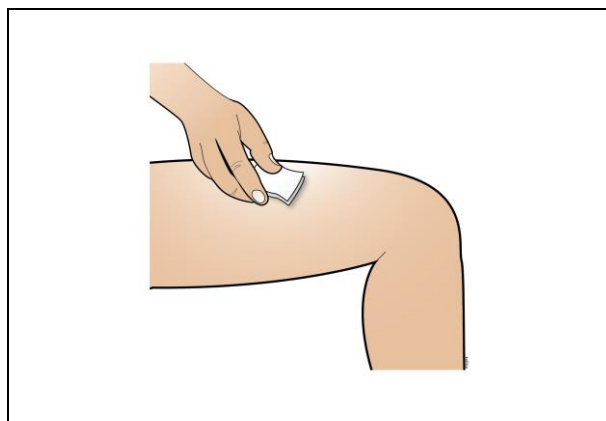
Uporabite: Nov alkoholni zloženeč.

Naredite naslednje:

- **Izberite mesto injiciranja.** Med tremi priporočenimi mesti za injiciranje zdravila Nplate so:
 - sprednji del srednjega dela stegen
 - trebuh (razen predela 5 centimetrov tik okrog popka)
 - Če vam injekcijo da kdo drug, lahko zdravilo injicira tudi v zunanji del nadlaktov
- **Krožno menjajte** mesta za vsako posamezno injiciranje.



- **Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta ali zatrdela.**
- **Ne injicirajte** v predele, kjer so brazgotine ali strije.
- Z novim alkoholnim zložencem s krožnim gibom obrišite mesto, kamor boste injicirali zdravilo Nplate.
- Tega mesta se pred injiciranjem **ne smete več dotakniti.**

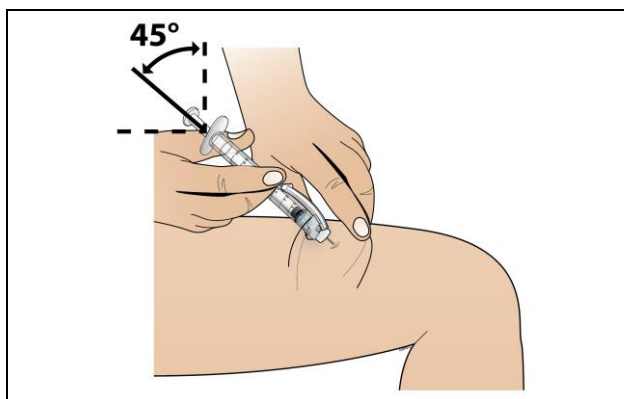
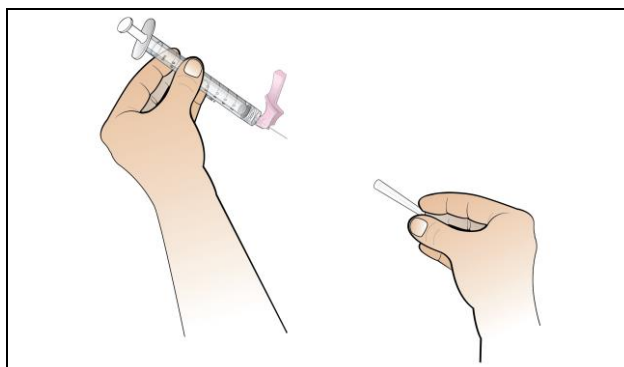
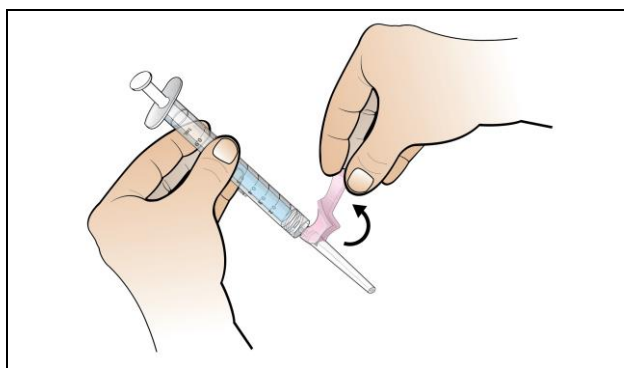


8. korak: Injiciranje tekočine Nplate

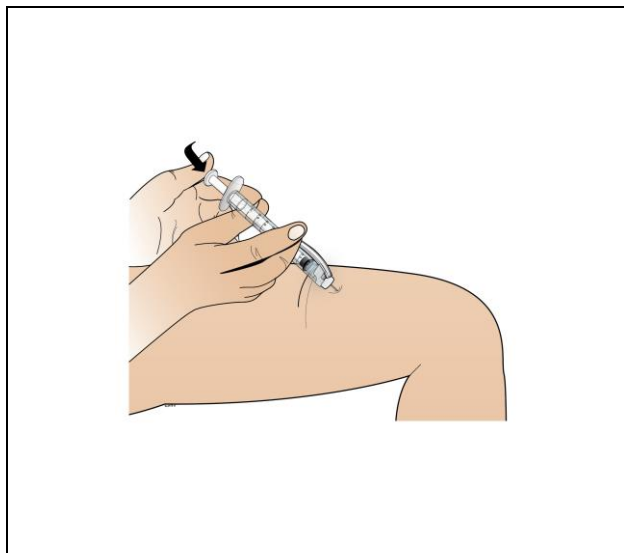
Uporabite: Napolnjeno brizgo in sestavljeno enoto z iglo.

Naredite naslednje:

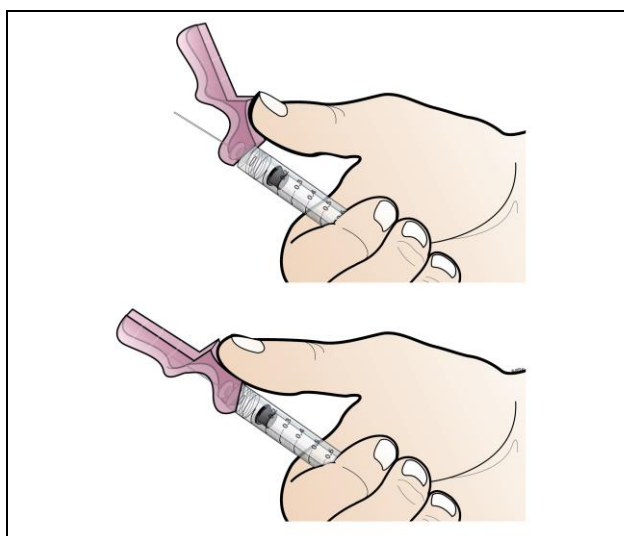
- **Potegnite nazaj rožnati varnostni pokrovček** (proti brizgi in proč od igle).
- **Odstranite prozorni ščitnik igle** tako, da držite brizgo v eni roki in z drugo roko previdno potegnete ščitnik naravnost z nje.
- Prozorni ščitnik igle **odstranite** pred injiciranjem.
- Z eno roko **rahlo stisnite očiščeni predel** kože in ga trdno držite. Z drugo roko **držite brizgo (kot svinčnik) pod kotom 45 stopinj** glede na kožo.
- S kratkim, odločnim gibom iglo **zabodite v kožo.**



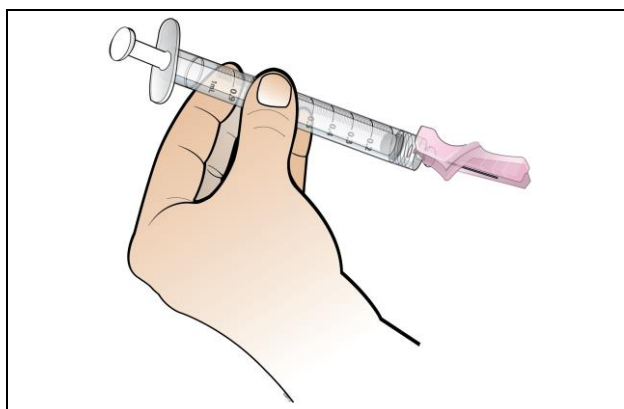
- Predpisani odmerek injicirajte pod kožo po navodilu, ki ste ga dobili od vašega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.
- Ko je brizga prazna, iglo izvlecite iz kože. **Pri tem pazite, da jo boste držali pod enakim kotom, kot pod katerim ste jo zabodli.**
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi rahla krvavitev. S kosom vate ali z gazo lahko 10 sekund pritiskate na mesto injiciranja.
- **Mesta injiciranja ne drgnite.** Če je treba, lahko mesto injiciranja pokrijete z obližem.



- **Po injiciranju s palcem (ali konico kakšnega drugega prsta) aktivirajte rožnati varnostni pokrovček tako, da ga z isto roko potisnete naprej, dokler ne zaslišite in/ali začutite, da je kliknil in se je zaskočil nad iglo.**



- **Poglejte in se prepričajte, da je konica igle pokrita.** Iglo vedno pokrijte z rožnatim varnostnim pokrovčkom, preden jo zavržete.



9. korak: Odstranitev pribora

Naredite naslednje:

- **Brizgo s pokrito iglo takoj zavržite** v vsebnik za ostre odpadke.
- **Uporabljeno vialo zdravila Nplate takoj zavržite** v ustrezen vsebnik za odpadke.
- **Poskrbite, da boste tudi drug material zavrgli v ustrezne vsebnike.**

Pripomočka za injiciranje in viale zdravila Nplate ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti.

- **Zavržite** uporabljeno iglo in brizgo v vsebnik, odporen proti prebadanju.
- **Zavržite** morebitni preostanek zdravila Nplate v ustrezen vsebnik za odpadke. **Preostanka zdravila Nplate v viali ne smete NIKOLI ponovno uporabiti za še eno injekcijo.**