

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 250 µg romiplostimo. Po praskiedimo gautame 0,5 ml tirpalo tūryje yra 250 µg romiplostimo (500 µg/ml). Į kiekvieną buteliuką galima išvirkšti daugiau injekcinio tirpalo, kad tikrai būtų ištirpinta 250 µg romiplostimo.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nplate skiriama lėtine imunine (idiopatine) trombocitine purpura (ITP) sergančių suaugusių pacientų, kuriems atlikta splenektomija, ir, kuriems kitoks gydymas (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) buvo neefektyvus, gydymui.

Nplate galima skirti lėtine ITP sergančių suaugusių pacientų, kuriems nėra atlikta splenektomija ir operacija yra kontraindikuotina, antros eilės gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių ligų gydymo patirties.

Nplate reikia skirti vieną kartą per savaitę injekcija į poodį.

Pradinė dozė

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

Dozės apskaičiavimas

Pradinė ar vėliau kartą per savaitę skiriama dozė:	Kūno masė* kilogramais (kg) x Dozė mikrogramais kilogramui (µg/kg) = Individuali dozė pacientui mikrogramais (µg)
Tūris, kurį reikia sušvirkšti:	$\frac{\text{Dozė } \mu\text{g} \times 1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = \text{Tūris, kurį reikia sušvirkšti mililitrais (ml)}$

Pavyzdys:	75 kg sveriančiam pacientui pradedama skirti 1 µg/kg romiplostimo. Individuali dozė pacientui = 75 kg x 1 µg = 75 µg Atitinkamai, Nplate tirpalo tūris, kurį reikia sušvirksėti = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
*Pradedant gydymą, romiplostimo dozė visada apskaičiuojama pagal kūno masę. Vėliau dozė koreguojama tik pagal trombocitų skaičiaus pokyčius, dozę galima didinti po 1 µg (žr. lentelę žemiau).	

Dozės koregavimas

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

Dozę reikia koreguoti taip:

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	Veiksmas
< 50	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia padidinti 1 µg/kg.
> 200 dvi savaites iš eilės	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia sumažinti 1 µg/kg.
> 400	Preparato nevartoti, toliau kas savaitę nustatyti trombocitų skaičių. Po to, kai trombocitų skaičius sumažės iki $< 200 \times 10^9/l$, vaistinių preparatą vėl pradėti vartoti, jo dozę sumažinus 1 µg/kg.

Jeigu vartojant romiplostimo rekomenduojamas dozes išnyksta atsakas ar nepavyksta išlaikyti trombocitų atsako, reikia nedelsiant ieškoti tai sukėlusiu veiksmu (žr. 4.4 skyrių, Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas).

Vartojimo metodas

Ištirpinus miltelius, Nplate injekcinis tirpalas švirksčiamas po oda. Tirpalo tūris, kurį reikia sušvirksėti, gali būti labai mažas. Reikia naudoti švirksštą, kuriame yra padalos po 0,01 ml.

Nurodymai, kaip atskiesti Nplate, pateikti 6.6 skyriuje.

Gydymo nutraukimas

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

Reikia periodiškai vertinti pacientų klinikinę būklę ir gydantis gydytojas dėl gydymo tęsimo turi spręsti kiekvienam pacientui atskirai. Trombocitopenija gali pasikartoti po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

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

Vaikai ir paaugliai (< 18 metų)

Nplata nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą arba veiksmingumą nepakanka. Šiai pacientų grupei negalima pateikti jokių dozavimo rekomendacijų.

Kepenų ir inkstų sutrikimas

Šiose pacientų grupėse formalių klinikinių tyrimų neatlikta. Nplata šioms pacientų grupėms reikia vartoti atsargiai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, arba iš *E. coli* gautiems baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Žemiau išvardyti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės buvo nustatyti remiantis gautais stebėjimų duomenimis ar žiniomis, kokį galimą efektą gali sukelti trombopoetino (TPO) receptorių stimuliatorių klasės vaistai dėl savo farmakologinio poveikio.

Trombocitopenijos ir kraujavimo pasikartojimas po gydymo nutraukimo

Trombocitopenija gali pasikartoti po gydymo romiplostimu nutraukimo. Kraujavimo rizika padidėja, jeigu gydymas romiplostimu nutraukiamas vartojant antikoaguliantus ar antiagregantus. Nutraukus romiplostimo vartojimą, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo trombocitų skaičiaus sumažėjimo ir gydyti, kad būtų išvengta kraujavimo. Nutraukus gydymą romiplostimu, rekomenduojama pradėti ITP gydymą pagal esamas rekomendacijas. Papildomos gydymosios priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (ar) antiagregantais nutraukimas, antikoagulantų sukulto poveikio slopinimas ar trombocitų perpylimas.

Retikulinių skaidulų pagausėjimas kaulų čiulpuose

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

Jei pacientui išnyksta vaistinio preparato efektyvumas arba, jei nustatoma pakitimų periferinio kraujo tepinėlyje, reikia nutraukti romiplostimo vartojimą, atlikti fizinį ištyrimą ir spręsti dėl kaulų čiulpų biopsijos, ją specialiai nudažant dėl retikulinių skaidulų, reikalingumo. Jei įmanoma, kaulų čiulpų biopsiją reikia palyginti su anksčiau atlikta biopsija. Jei pacientui vaistinio preparato efektyvumas išlieka, o periferinio kraujo tepinėlyje nustatoma pakitimų, gydytojas turi atsižvelgti į klinikinę situaciją, taip pat ir spręsti dėl kaulų čiulpų biopsijos reikalingumo, įvertinti gydymo romiplostimu rizikos ir naudos santykį ir dar kartą apsvarstyti alternatyvių ITP gydymo būdų galimybę.

Trombozinės ar tromboembolinės komplikacijos

Trombocitų skaičiaus padidėjimas virš normos ribų kelia teorinę trombozinių ir tromboembolinių komplikacijų riziką. Trombozinių ir tromboembolinių komplikacijų dažnis klinikinių tyrimų metu buvo panašus tarp romiplostimo ir placebo grupių, o ryšio tarp šių komplikacijų ir padidėjusio trombocitų skaičiaus nebuvo nustatyta. Reikia laikytis dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Jau esančių hematopoetinių piktybinių navikų ar mielodisplazinių sindromų (MDS) progresavimas

TPO receptorių stimulatoriai yra augimo faktoriai, kurie sąlygoja trombopoetinių kamieninių ląstelių padaugėjimą, diferenciaciją ir trombocitų gamybą. TPO receptorių daugiausiai yra ant mieloidinių blastų ląstelių paviršiaus. TPO receptorių stimulatoriai teoriškai gali skatinti esančių hematopoetinių piktybinių navikų ar MDS progresavimą.

Romiplostimo negalima vartoti MDS ar kitos ligos (ne ITP) sąlygotos trombocitopenijos gydymui, ne klinikinių tyrimų metu. Romiplostimo keliamos rizikos ir naudos santykis nėra nustatytas MDS sergantiems ar kita, nei ITP, liga sergantiems pacientams. Vienos šakos, atvirame klinikiniame tyrime, kuriame MDS sergantys pacientai vartojo romiplostimą, registruota progresavimo į ūminę mieloblastinę leukemiją (ŪML), tačiau tai yra tikėtina MDS klinikinė išėitis ir ryšys su gydymu romiplostimu yra neaiškus. Be to, minėtame tyrime buvo registruota laikino blastinių ląstelių skaičiaus padidėjimo atvejų. Nutraukus romiplostimo vartojimą, laikinai padidėjęs blastinių ląstelių skaičius vėl sumažėjo. Todėl tai nerodo progresavimo į ŪML. Neįmanoma atskirti leukeminių blastinių ląstelių nuo normalių blastinių ląstelių.

Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas

Vartojant rekomenduojamas gydomąsias romiplostimo dozes išnykus atsakui ar negalint išlaikyti trombocitų atsako, reikia ieškoti priežastinių veiksnių, įskaitant imunogeniškumą (žr. 4.8 skyrių) ir padidėjusį retikulinių skaidulų kiekį kaulų čiulpuose (žr. aukščiau).

Romiplostimo poveikis raudonosioms ir baltosioms kraujo ląstelėms

Pakitęs raudonųjų (sumažėjęs) ir baltųjų (padidėjęs) kraujo ląstelių skaičius stebėtas neklinikinių toksikologinių tyrimų (žiurkių ir beždžionių) metu, bet nebuvo stebėtas ITP sergantiems pacientams. Reikia spręsti dėl šių ląstelių rodiklių stebėjimo romiplostimu gydomiems pacientams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie romiplostimo vartojimą nėštumo laikotarpiu.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, pvz., transplacentinį pasažą ir padidėjusį vaisiaus trombocitų skaičių žiurkėms (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Romiplostimo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Nėra duomenų apie tai, ar romiplostimo patenka į motinos pieną. Tačiau tokia galimybė yra ir negalima atmesti rizikos, kad vaistinio preparato pateks į vaiko organizmą.

Sprendimas tęsti ar nutraukti žindymą, tęsti ar nutraukti gydymą romiplostimu turi būti priimtas atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo romiplostimu naudą moteriai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, pacientus reikia informuoti, kad klinikinių tyrimų metu kai kuriems pacientams pasireiškė nesunkus ar vidutinio sunkumo, laikinas galvos svaigimas, o tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

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

Tyrėjų nuomone žemiau esančioje lentelėje išvardyti nepageidajami reiškiniai yra susiję su gydymu ir pasireiškė > 1% dažniu (n = 271).

Dažnio grupės apibūdinamos: labai dažni ($\geq 1/10$) ir dažni ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) sutrikimai. Kiekvienoje MedDRA organų sistemų klasės ir dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio dažnio tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Kaulų čiulpų sutrikimas* Trombocitopenija*
Psichikos sutrikimai		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas Parestezija Migrena
Kraujagyslių sutrikimai		Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai		Plaučių embolija*
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas Viduriavimas Pilvo skausmas Virškinimo sutrikimas Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys Mėlynių atsiradimas Bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija Mialgija Galūnių skausmas Raumenų spazmai Nugaros skausmas Kaulų skausmas

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Mėlynė injekcijos vietoje Injekcijos vietos skausmas Periferinės edemos Į gripą panaši liga Skausmas Astenija Karščiavimas Šaltkrėtis Hematoma injekcijos vietoje Injekcijos vietos tinimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas
* žr. 4.4 skyrių		

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

Trombocitozė

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

Trombocitopenija po gydymo nutraukimo

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

Retikuliųjų skaidulų padaugėjimas kaulų čiulpuose

Klinikinių tyrimų metu dėl retikuliųjų skaidulų pagausėjimo romiplostimo vartojimas buvo nutrauktas 4 pacientams iš 271. Dar 6 pacientams retikuliųjų skaidulų buvo nustatyta kaulų čiulpų biopsijos metu (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškas

Klinikinių tyrimų metu buvo tirti antikūnai prieš romiplostimą. Iš 271 ITP sergančio suaugusio paciento, kurie klinikinių ITP programos tyrimų metu vartojo romiplostimą, vienam pacientui atsirado romiplostimo aktyvumą galinčių neutralizuoti antikūnų, bet šie antikūnai nesukėlė kryžminės reakcijos su endogeniniais TPO. Maždaug po 4 mėnesių pacientui atlikus tyrimus, neutralizuojančių romiplostimo antikūnų nebuvo nustatyta.

Kaip ir kitų, gydymui vartojamų baltymų atveju, yra imunogeniško tikimybė. Įtarus neutralizuojančių antikūnų susidarymą, kreipkitės į rinkodaros teisės turėtojo vietinį atstovą (žr. Pakuotės lapelį) dėl antikūnų nustatymo.

4.9 Perdozavimas

Ankstyvų klinikinių tyrimų metu didžiausia romiplostimo dozė buvo 30 µg/kg. Ji vėliau buvo sumažinta iki 10 µg/kg, kadangi vartojant dozes, didesnes už šią, papildomos klinikinės naudos nebuvo gauta.

Žiurkėms, kurioms buvo paskirta vienkartinė 1000 µg/kg, ar beždžionėms, kurioms buvo skirtos kartotinės at 500 µg/kg romiplostimo dozės (atitinkamai, 100 ar 50 kartų didesnės už didžiausią klinikinę 10 µg/kg dozę), jokių nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

Perdozavus, trombocitų skaičius gali padidėti virš normos ribų. Reikia stebėti trombocitų skaičių ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai, ATC kodas – B02BX04

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

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

Klinikiniai duomenys

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

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai

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

S1 tyrime (212) dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo atlikta splenektomija, ir, kuriems ankstesni gydymo metodai nesukėlė adekvataus atsako ar pacientas jų netoleravo. Pacientams ITP buvo diagnozuota maždaug prieš 2 metus iki tyrimo pradžios. Iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 3 (svyravo nuo 1 iki 7). Iki tyrimo skirti gydymo metodai: kortikosteroidai (90% visų pacientų), imunoglobulinai (76%), rituksimabas (29%), citotoksiniai preparatai (21%), danazololis (11%) ir azatioprinas (5%). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo 19 x 10⁹/l.

S2 tyrime (105) dalyvavo pacientai, kuriems buvo atlikta splenektomija, bet kuriems ir toliau išliko trombocitopenija. Pacientams ITP buvo diagnozuota maždaug prieš 8 metus iki tyrimo pradžios. Be splenektomijos, iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 6 (svyravo nuo 3 iki 10). Iki tyrimo skirti gydymo metodai: kortikosteroidai (98% visų pacientų),

imunoglobulinai (97%), rituksimabas (71%), danazolį (37%), citotoksiniai preparatai (68%) ir azatioprinas (24%). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo $14 \times 10^9/l$.

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

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

Placebu kontroliuojamų tyrimų pagrindinių efektyvumo rezultatų santrauka

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

	1 tyrimas pacientai, kuriems neatlikta splenektomija		2 tyrimas pacientai, kuriems atlikta splenektomija		Sujungti 1 ir 2 tyrimai	
	Romiplosti- mas (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, vartojant stabilią dozę^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% PI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p vertė	0,0001		0,0046		< 0,0001	
<p>^a Ilgalaikis trombocitų atsakas laikomas tada, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ šešis ar daugiau kartų per 18-25-ą tyrimo savaites, ir, kai per visą gydymo laikotarpį neprireikė papildomo gydymo.</p> <p>^b Bendras trombocitų atsakas laikomas tada, kai buvo gaunamas ilgalaikis arba laikinas trombocitų atsakas. Laikinas trombocitų atsakas registruotas tada, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ keturis ar daugiau kartų per 2-25-ą tyrimo savaites, bet, kai ilgalaikio trombocitų atsako nebuvo gauta. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo vartojimo pacientui.</p> <p>^c Savaičių skaičius, kurių metu gautas trombocitų atsakas – tai savaičių skaičius, kurių metu trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ per 2-25-ą tyrimo savaitę. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo vartojimo pacientui.</p> <p>^d Papildomas gydymas – tai bet koks gydymas, skirtas trombocitų skaičiui padidinti. Nebuvo laikoma, kad pacientui gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, jei jam prireikė papildomo gydymo. Kaip papildomą gydymą, tyrimų metu buvo leista vartoti: į veną vartojamus imunoglobulinus (IVIG), trombocitų perpylimą, anti-D imunoglobuliną ir kortikosteroidus</p> <p>^e Stabili dozė – tai dozė, kuri per paskutiniąsias 8 gydymo savaites svyravo $\pm 1 \mu g/kg$</p>						

Kartu ITP gydymui vartoti leistų vaistinių preparatų poreikio sumažėjimas

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

Kraujavimo atvejai

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

Dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose 9 pacientams registruoti kraujavimo atvejai, kurie buvo laikyti sunkiais (5 [6,0%] romiplostimo grupėje, 4 [9,8%] placebo grupėje: šansų santykis [romiplostimas/placebas] = 0,59; 95% PI = (0,15; 2,31)). 2 ar didesnio laipsnio kraujavimo atvejai

buvo registruoti 15% romiplostimą vartojusių pacientų ir 34% placebo gavusių pacientų (šansų santykis [romiplostimas/placebas] = 0,35; 95% PI = (0,14; 0,85)).

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Eliminacija

Romiplostimo pusinės eliminacijos periodas ITP sergantiems pacientams svyravo nuo 1 dienos iki 34 dienų (mediana – 3,5 dienos). Romiplostimo eliminacija iš serumo dalinai priklauso nuo trombocitų TPO receptorių. Priklausomai nuo paskirtos dozės, pacientams, kurių trombocitų skaičius yra didelis, susidaro mažesnė koncentracija serume ir atvirkščiai. Kito ITP klinikinio tyrimo metu, po 6 kas savaitę vartojamų romiplostimo (3 µg/kg) dozių koncentracijos kumuliacijos serume nestebėta.

Specialios pacientų grupės

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Žiurkėms dėl neutralizuojančių antikūnų susidarymo dažnai sumažėdavo romiplostimo farmakodinaminis efektyvumas po ilgalaikio jo skyrimo. Toksikologinių kinetikos tyrimų metu, tiriant tam tikras koncentracijas, nebuvo nustatyta sąveikos tarp antikūnų. Nors gyvūnų tyrimų metu buvo

tiriamos didelės dozės, dėl skirtingo laboratorinių gyvūnų ir žmonių jautrumo farmakodinamianiam romiplostimo poveikiui ir neutralizuojančiam antikūnų poveikiui, saugumo ribų negalima patikimai nustatyti.

Kancerogenezė: kancerogeninis romiplostimo poveikis nebuvo tirtas. Todėl, kol kas nežinoma, ar romiplostimas gali sukelti karcinogeninį poveikį žmogui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Sacharozė
L-histidinas
Druskos rūgštis (pH koregavimui)
Polisorbatas 20

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti kartu su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Praskiedus: jei tirpalas yra apsaugotas nuo šviesos ir laikomas gamintojo buteliuke, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas 25°C temperatūroje ir 24 valandas 2°C - 8°C temperatūroje.

Dėl mikrobiologinio saugumo, preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei preparatas nėra vartojamas iš karto, laikymo iki vartojimo trukmė ir sąlygos yra vartotojo atsakomybėje, paprastai preparatas laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas kambario temperatūroje (25°C) arba 24 valandas šaldytuve (2°C - 8°C), saugant nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

5 ml buteliukas (I tipo skaidrius stiklas) su kamščiu (chlorobutilo guma), plomba (aliuminis) ir dangteliu (polipropilenas).

Dėžutėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 250 µg romiplostimo.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Nplate 250 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 0,72 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl ko susidaro 0,5 ml tūris. Į kiekvieną buteliuką galima įšvirkšti daugiau injekcinio tirpalo, kad tikrai būtų ištirpinta 250 µg romiplostimo.

Negalima vartoti natrio chlorido tirpalų ar bakteriostatinio vandens vaistiniam preparatui praskiesti.

Injekcinį vandenį reikia sušvirkšti į Nplate buteliuką. Tirpinant buteliuką galima atsargiai sukioti ir vartyti. **Buteliuko negalima plakti ar smarkiai kratyti.** Paprastai Nplate ištirpsta greičiau nei per 2 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Praskiestas Nplate turi būti skaidrus ir bespalvis. Nplate negalima vartoti, jei tirpale yra dalelių ir (ar) pakitusi jo spalva.

Praskiesto tirpalo laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

EU/0/00/000/000

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 500 µg romiplostimo. Po praskiedimo gautame 1 ml tirpalo tūryje yra 500 µg romiplostimo (500 µg/ml). Į kiekvieną buteliuką galima išvirkšti daugiau injekcinio tirpalo, kad tikrai būtų ištirpinta 500 µg romiplostimo.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nplate skiriama lėtine imunine (idiopatine) trombocitine purpura (ITP) sergančių suaugusių pacientų, kuriems atlikta splenektomija, ir, kuriems kitoks gydymas (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) buvo neefektyvus, gydymui.

Nplate galima skirti lėtine ITP sergančių suaugusių pacientų, kuriems nėra atlikta splenektomija ir operacija yra kontraindikuotina, antros eilės gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių ligų gydymo patirties.

Nplate reikia skirti vieną kartą per savaitę injekcija į poodį.

Pradinė dozė

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

Dozės apskaičiavimas

Pradinė ar vėliau kartą per savaitę skiriama dozė:	Kūno masė* kilogramais (kg) x Dozė mikrogramais kilogramui (µg/kg) = Individuali dozė pacientui mikrogramais (µg)
Tūris, kurį reikia sušvirkšti:	$\frac{\text{Dozė } \mu\text{g} \times 1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = \text{Tūris, kurį reikia sušvirkšti mililitrais (ml)}$

Pavyzdys:	75 kg sveriančiam pacientui pradedama skirti 1 µg/kg romiplostimo. Individuali dozė pacientui = 75 kg x 1 µg = 75 µg Atitinkamai, Nplate tirpalo tūris, kurį reikia sušvirškinti = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
*Pradedant gydymą, romiplostimo dozė visada apskaičiuojama pagal kūno masę. Vėliau dozė koreguojama tik pagal trombocitų skaičiaus pokyčius, dozę galima didinti po 1 µg (žr. lentelę žemiau).	

Dozės koregavimas

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

Dozę reikia koreguoti taip:

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	Veiksmas
< 50	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia padidinti 1 µg/kg.
> 200 dvi savaites iš eilės	Vieną kartą per savaitę vartojamą dozę reikia sumažinti 1 µg/kg.
> 400	Preparato nevertoti, toliau kas savaitę nustatyti trombocitų skaičių. Po to, kai trombocitų skaičius sumažės iki $< 200 \times 10^9/l$, vaistinių preparatą vėl pradėti vartoti, jo dozę sumažinus 1 µg/kg.

Jeigu vartojant romiplostimo rekomenduojamas dozes išnyksta atsakas ar nepavyksta išlaikyti trombocitų atsako, reikia nedelsiant ieškoti tai sukėlusiu veiksmu (žr. 4.4 skyrių, Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas).

Vartojimo metodas

Ištirpinus miltelius, Nplate injekcinis tirpalas švirškščiamas po oda. Tirpalo tūris, kurį reikia sušvirškinti, gali būti labai mažas. Reikia naudoti švirškštą, kuriame yra padalos po 0,01 ml.

Nurodymai, kaip atskiesti Nplate, pateikti 6.6 skyriuje.

Gydymo nutraukimas

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

Reikia periodiškai vertinti pacientų klinikinę būklę ir gydantis gydytojas dėl gydymo tęsimo turi spręsti kiekvienam pacientui atskirai. Trombocitopenija gali pasikartoti po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

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

Vaikai ir paaugliai (< 18 metų)

Nplata nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą arba veiksmingumą nepakanka. Šiai pacientų grupei negalima pateikti jokių dozavimo rekomendacijų.

Kepenų ir inkstų sutrikimas

Šiose pacientų grupėse formalių klinikinių tyrimų neatlikta. Nplata šioms pacientų grupėms reikia vartoti atsargiai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, arba iš *E. coli* gautiems baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Žemiau išvardyti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės buvo nustatyti remiantis gautais stebėjimų duomenimis ar žiniomis, kokį galimą efektą gali sukelti trombopoetino (TPO) receptorių stimuliatorių klasės vaistai dėl savo farmakologinio poveikio.

Trombocitopenijos ir kraujavimo pasikartojimas po gydymo nutraukimo

Trombocitopenija gali pasikartoti po gydymo romiplostimu nutraukimo. Kraujavimo rizika padidėja, jeigu gydymas romiplostimu nutraukiamas vartojant antikoaguliantus ar antiagregantus. Nutraukus romiplostimo vartojimą, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo trombocitų skaičiaus sumažėjimo ir gydyti, kad būtų išvengta kraujavimo. Nutraukus gydymą romiplostimu, rekomenduojama pradėti ITP gydymą pagal esamas rekomendacijas. Papildomos gydymosios priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (ar) antiagregantais nutraukimas, antikoagulantų sukulto poveikio slopinimas ar trombocitų perpylimas.

Retikulinių skaidulų pagausėjimas kaulų čiulpuose

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

Jei pacientui išnyksta vaistinio preparato efektyvumas arba, jei nustatoma pakitimų periferinio kraujo tepinėlyje, reikia nutraukti romiplostimo vartojimą, atlikti fizinį ištyrimą ir spręsti dėl kaulų čiulpų biopsijos, ją specialiai nudažant dėl retikulinių skaidulų reikalingumo. Jei įmanoma, kaulų čiulpų biopsiją reikia palyginti su anksčiau atlikta biopsija. Jei pacientui vaistinio preparato efektyvumas išlieka, o periferinio kraujo tepinėlyje nustatoma pakitimų, gydytojas turi atsižvelgti į klinikinę situaciją, taip pat ir spręsti dėl kaulų čiulpų biopsijos reikalingumo, įvertinti gydymo romiplostimu rizikos ir naudos santykį ir dar kartą apsvarstyti alternatyvių ITP gydymo būdų galimybę.

Trombozinės ar tromboembolinės komplikacijos

Trombocitų skaičiaus padidėjimas virš normos ribų kelia teorinę trombozinių ir tromboembolinių komplikacijų riziką. Trombozinių ir tromboembolinių komplikacijų dažnis klinikinių tyrimų metu buvo panašus tarp romiplostimo ir placebo grupių, o ryšio tarp šių komplikacijų ir padidėjusio trombocitų skaičiaus nebuvo nustatyta. Reikia laikytis dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Jau esančių hematopoetinių piktybinių navikų ar mielodisplazinių sindromų (MDS) progresavimas

TPO receptorių stimulatoriai yra augimo faktoriai, kurie sąlygoja trombopoetinių kamieninių ląstelių padaugėjimą, diferenciaciją ir trombocitų gamybą. TPO receptorių daugiausiai yra ant mieloidinių blastų ląstelių paviršiaus. TPO receptorių stimulatoriai teoriškai gali skatinti esančių hematopoetinių piktybinių navikų ar MDS progresavimą.

Romiplostimo negalima vartoti MDS ar kitos ligos (ne ITP) sąlygotos trombocitopenijos gydymui, ne klinikinių tyrimų metu. Romiplostimo keliamos rizikos ir naudos santykis nėra nustatytas MDS sergantiems ar kita, nei ITP, liga sergantiems pacientams. Vienos šakos, atviraime klinikiniam tyrimui, kuriame MDS sergantys pacientai vartojo romiplostimą, registruota progresavimo į ūminę mieloblastinę leukemiją (ŪML), tačiau tai yra tikėtina MDS klinikinė išėitis ir ryšys su gydymu romiplostimu yra neaiškus. Be to, minėtame tyrimui buvo registruota laikino blastinių ląstelių skaičiaus padidėjimo atvejų. Nutraukus romiplostimo vartojimą, laikinai padidėjęs blastinių ląstelių skaičius vėl sumažėjo. Todėl tai nerodo progresavimo į ŪML. Neįmanoma atskirti leukeminių blastinių ląstelių nuo normalių blastinių ląstelių.

Atsako į gydymą romiplostimu išnykimas

Vartojant rekomenduojamas gydomąsias romiplostimo dozes išnykus atsakui ar negalint išlaikyti trombocitų atsako, reikia ieškoti priežastinių veiksnių, įskaitant imunogeniškumą (žr. 4.8 skyrių) ir padidėjusį retikulinių skaidulų kiekį kaulų čiulpuose (žr. aukščiau).

Romiplostimo poveikis raudonosioms ir baltosioms kraujo ląstelėms

Pakitęs raudonųjų (sumažėjęs) ir baltųjų (padidėjęs) kraujo ląstelių skaičius stebėtas neklinikinių toksikologinių tyrimų (žiurkių ir beždžionių) metu, bet nebuvo stebėtas ITP sergantiems pacientams. Reikia spręsti dėl šių ląstelių rodiklių stebėjimo romiplostimu gydomiems pacientams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

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

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra klinikinių duomenų apie romiplostimo vartojimą nėštumo laikotarpiu.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, pvz., transplacentinį pasąžą ir padidėjusį vaisiaus trombocitų skaičių žiurkėms (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Romiplostimo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Nėra duomenų apie tai, ar romiplostimo patenka į motinos pieną. Tačiau tokia galimybė yra ir negalima atmesti rizikos, kad vaistinio preparato pateks į vaiko organizmą.

Sprendimas tęsti ar nutraukti žindymą, tęsti ar nutraukti gydymą romiplostimu turi būti priimtas atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir gydymo romiplostimu naudą moteriai.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, pacientus reikia informuoti, kad klinikinių tyrimų metu kai kuriems pacientams pasireiškė nesunkus ar vidutinio sunkumo, laikinas galvos svaigimas, o tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

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

Tyrėjų nuomone žemiau esančioje lentelėje išvardyti nepageidajami reiškiniai yra susiję su gydymu ir pasireiškė > 1% dažniu (n = 271).

Dažnio grupės apibūdinamos: labai dažni ($\geq 1/10$) ir dažni ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) sutrikimai. Kiekvienoje MedDRA organų sistemų klasės ir dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio dažnio tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Kaulų čiulpų sutrikimas* Trombocitopenija*
Psichikos sutrikimai		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas Parestezija Migrena
Kraujagyslių sutrikimai		Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai		Plaučių embolija*
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas Viduriavimas Pilvo skausmas Virškinimo sutrikimas Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys Mėlynių atsiradimas Bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija Mialgija Galūnių skausmas Raumenų spazmai Nugaros skausmas Kaulų skausmas

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Mėlynė injekcijos vietoje Injekcijos vietos skausmas Periferinės edemos Į gripą panaši liga Skausmas Astenija Karščiavimas Šaltkrėtis Hematoma injekcijos vietoje Injekcijos vietos tinimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas
* žr. 4.4 skyrių		

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

Trombocitozė

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

Trombocitopenija po gydymo nutraukimo

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

Retikuliinių skaidulų padaugėjimas kaulų čiulpuose

Klinikinių tyrimų metu dėl retikuliinių skaidulų pagausėjimo romiplostimo vartojimas buvo nutrauktas 4 pacientams iš 271. Dar 6 pacientams retikuliinių skaidulų buvo nustatyta kaulų čiulpų biopsijos metu (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškas

Klinikinių tyrimų metu buvo tirti antikūnai prieš romiplostimą. Iš 271 ITP sergančio suaugusio paciento, kurie klinikinių ITP programos tyrimų metu vartojo romiplostimą, vienam pacientui atsirado romiplostimo aktyvumą galinčių neutralizuoti antikūnų, bet šie antikūnai nesukėlė kryžminės reakcijos su endogeniniais TPO. Maždaug po 4 mėnesių pacientui atlikus tyrimus, neutralizuojančių romiplostimo antikūnų nebuvo nustatyta.

Kaip ir kitų, gydymui vartojamų baltymų atveju, yra imunogeniško tikimybė. Įtarus neutralizuojančių antikūnų susidarymą, kreipkitės į rinkodaros teisės turėtojo vietinį atstovą (žr. Pakuotės lapelį) dėl antikūnų nustatymo.

4.9 Perdozavimas

Ankstyvų klinikinių tyrimų metu didžiausia romiplostimo dozė buvo 30 µg/kg. Ji vėliau buvo sumažinta iki 10 µg/kg, kadangi vartojant dozes, didesnes už šią, papildomos klinikinės naudos nebuvo gauta.

Žiurkėms, kurioms buvo paskirta vienkartinė 1000 µg/kg, ar beždžionėms, kurioms buvo skirtos kartotinės at 500 µg/kg romiplostimo dozės (atitinkamai, 100 ar 50 kartų didesnės už didžiausią klinikinę 10 µg/kg dozę), jokių nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

Perdozavus, trombocitų skaičius gali padidėti virš normos ribų. Reikia stebėti trombocitų skaičių ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai, ATC kodas – B02BX04

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

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

Klinikiniai duomenys

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

Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai

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

S1 tyrime (212) dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo atlikta splenektomija, ir, kuriems ankstesni gydymo metodai nesukėlė adekvataus atsako ar pacientas jų netoleravo. Pacientams ITP buvo diagnozuota maždaug prieš 2 metus iki tyrimo pradžios. Iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 3 (svyravo nuo 1 iki 7). Iki tyrimo skirti gydymo metodai: kortikosteroidai (90% visų pacientų), imunoglobulinai (76%), rituksimabas (29%), citotoksiniai preparatai (21%), danazololis (11%) ir azatioprinas (5%). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo 19 x 10⁹/l.

S2 tyrime (105) dalyvavo pacientai, kuriems buvo atlikta splenektomija, bet kuriems ir toliau išliko trombocitopenija. Pacientams ITP buvo diagnozuota maždaug prieš 8 metus iki tyrimo pradžios. Be splenektomijos, iki tyrimo pradžios pacientams skirtų ITP gydymo metodų mediana buvo 6 (svyravo nuo 3 iki 10). Iki tyrimo skirti gydymo metodai: kortikosteroidai (98% visų pacientų),

imunoglobulinai (97%), rituksimabas (71%), danazolį (37%), citotoksiniai preparatai (68%) ir azatioprinas (24%). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų trombocitų skaičiaus mediana buvo $14 \times 10^9/l$.

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

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

Placebu kontroliuojamų tyrimų pagrindinių efektyvumo rezultatų santrauka

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

	1 tyrimas pacientai, kuriems neatlikta splenektomija		2 tyrimas pacientai, kuriems atlikta splenektomija		Sujungti 1 ir 2 tyrimai	
	Romiplosti- mas (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplosti- mas (n = 83)	Placebo (n = 42)
Pacientų skaičius (%), kuriems gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, vartojant stabilią dozę^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(95% PI)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p vertė	0,0001		0,0046		< 0,0001	
<p>^a Ilgalaikis trombocitų atsakas laikomas tada, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ šešis ar daugiau kartų per 18-25-ą tyrimo savaites, ir, kai per visą gydymo laikotarpį neprireikė papildomo gydymo.</p> <p>^b Bendras trombocitų atsakas laikomas tada, kai buvo gaunamas ilgalaikis arba laikinas trombocitų atsakas. Laikinas trombocitų atsakas registruotas tada, kai kas savaitę nustatomas trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ keturis ar daugiau kartų per 2-25-ą tyrimo savaites, bet, kai ilgalaikio trombocitų atsako nebuvo gauta. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo vartojimo pacientui.</p> <p>^c Savaičių skaičius, kurių metu gautas trombocitų atsakas – tai savaičių skaičius, kurių metu trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l$ per 2-25-ą tyrimo savaitę. Pacientui kas savaitę nustatomas atsakas nebuvo registruojamas 8 savaites po bet kokio papildomo gydymo vartojimo pacientui.</p> <p>^d Papildomas gydymas – tai bet koks gydymas, skirtas trombocitų skaičiui padidinti. Nebuvo laikoma, kad pacientui gautas ilgalaikis trombocitų atsakas, jei jam prireikė papildomo gydymo. Kaip papildomą gydymą, tyrimų metu buvo leista vartoti: į veną vartojamus imunoglobulinus (IVIG), trombocitų perpylimą, anti-D imunoglobuliną ir kortikosteroidus</p> <p>^e Stabili dozė – tai dozė, kuri per paskutiniąsias 8 gydymo savaites svyravo $\pm 1 \mu g/kg$</p>						

Kartu ITP gydymui vartoti leistų vaistinių preparatų poreikio sumažėjimas

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

Kraujavimo atvejai

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

Dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose 9 pacientams registruoti kraujavimo atvejai, kurie buvo laikyti sunkiais (5 [6,0%] romiplostimo grupėje, 4 [9,8%] placebo grupėje: šansų santykis [romiplostimas/placebas] = 0,59; 95% PI = (0,15; 2,31)). 2 ar didesnio laipsnio kraujavimo atvejai

buvo registruoti 15% romiplostimą vartojusių pacientų ir 34% placebo gavusių pacientų (šansų santykis [romiplostimas/placebas] = 0,35; 95% PI = (0,14; 0,85)).

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Eliminacija

Romiplostimo pusinės eliminacijos periodas ITP sergantiems pacientams svyravo nuo 1 dienos iki 34 dienų (mediana – 3,5 dienos). Romiplostimo eliminacija iš serumo dalinai priklauso nuo trombocitų TPO receptorių. Priklausomai nuo paskirtos dozės, pacientams, kurių trombocitų skaičius yra didelis, susidaro mažesnė koncentracija serume ir atvirkščiai. Kito ITP klinikinio tyrimo metu, po 6 kas savaitę vartojamų romiplostimo (3 µg/kg) dozių koncentracijos kumuliacijos serume nestebėta.

Specialios pacientų grupės

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Žiurkėms dėl neutralizuojančių antikūnų susidarymo dažnai sumažėdavo romiplostimo farmakodinaminis efektyvumas po ilgalaikio jo skyrimo. Toksikologinių kinetikos tyrimų metu, tiriant tam tikras koncentracijas, nebuvo nustatyta sąveikos tarp antikūnų. Nors gyvūnų tyrimų metu buvo

tiriamos didelės dozės, dėl skirtingo laboratorinių gyvūnų ir žmonių jautrumo farmakodinamianiam romiplostimo poveikiui ir neutralizuojančiam antikūnų poveikiui, saugumo ribų negalima patikimai nustatyti.

Kancerogenezė: kancerogeninis romiplostimo poveikis nebuvo tirtas. Todėl, kol kas nežinoma, ar romiplostimas gali sukelti karcinogeninį poveikį žmogui.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Sacharozė
L-histidinas
Druskos rūgštis (pH koregavimui)
Polisorbatas 20

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti kartu su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Praskiedus: jei tirpalas yra apsaugotas nuo šviesos ir laikomas gamintojo buteliuke, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas 25°C temperatūroje ir 24 valandas 2°C - 8°C temperatūroje.

Dėl mikrobiologinio saugumo, preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei preparatas nėra vartojamas iš karto, laikymo iki vartojimo trukmė ir sąlygos yra vartotojo atsakomybėje, paprastai preparatas laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas kambario temperatūroje (25°C) arba 24 valandas šaldytuve (2°C – 8°C), saugant nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

5 ml buteliukas (I tipo skaidrius stiklas) su kamščiu (chlorobutilo guma), plomba (aliuminis) ir dangteliu (polipropilenas).

Dėžutėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 500 µg romiplostimo.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Nplate 500 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia ištirpinti 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl ko susidaro 1 ml tūris. Į kiekvieną buteliuką galima išvirkšti daugiau injekcinio tirpalo, kad tikrai būtų ištirpinta 500 µg romiplostimo.

Negalima vartoti natrio chlorido tirpalų ar bakteriostatinio vandens vaistiniam preparatui praskiesti.

Injekcinį vandenį reikia sušvirkšti į Nplate buteliuką. Tirpinant buteliuką galima atsargiai sukioti ir vartyti. **Buteliuko negalima plakti ar smarkiai kratyti.** Paprastai Nplate ištirpsta greičiau nei per 2 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Praskiestas Nplate turi būti skaidrus ir bespalvis. Nplate negalima vartoti, jei tirpale yra dalelių ir (ar) pakitusi jo spalva.

Praskiesto tirpalo laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

EU/0/00/000/000

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR
GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Amgen, Inc.
5550 Airport Boulevard
Boulder, CO 80301
JAV

Amgen Inc.
4000 Nelson Road
Longmont, CO 80503
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo: Preparato charakteristikų santrauka, 4.2 skyrių).

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

RTT su Nacionalinėmis kompetentingomis valdžios institucijomis aptars mokymo programos detales ir kiekvienoje šalyje turės įdiegti šią programą, kad užtikrintų, kad gydytojas prieš išrašydamas vaistinį preparatą, gautų sveikatos priežiūros specialisto informacinį rinkinį, kuriame būtų:

- Mokomoji medžiaga
- Preparato charakteristikų santrauka (PCS), Pakuotės lapelis ir ženklavimas

Pagrindiniai klausimai, kurie turi būti mokomojoje medžiagoje

- Dozavimas
- Sveikatos priežiūros specialisto pareigos skiriant romiplostimą ir būtinybė suteikti suprantamą informaciją apie riziką ir naudos santykį pacientams.
- Dokumentai pateikiantys informaciją apie nustatytą ar galimą riziką:
 - Trombocitopenijos pasikartojimo po gydymo nutraukimo dažnis klinikiniuose tyrimuose ir jos tikimybė. Patarimas, kaip gydyti pacientus po romiplostimo vartojimo nutraukimo.
 - Pagrindinė informacija apie retikulino skaidulas kaulų čiulpuose. Nustatomas retikulino skaidulų kiekis ITP sergančių pacientų kaulų čiulpuose bei registruotas retikulino skaidulų atsiradimo dažnis ir galimas poveikis romiplostimo vartojusiems pacientams. Įspėjimas, kad nors ir nėra duomenų, retikulino skaidulų atsiradimas dėl romiplostimo

- vartojimo, gali sukelti kaulų čiulpų fibrozę. Paaiškinimas, kada reikia tolesnių tyrimų ir kaulų čiulpų biopsijos.
- Trombozinių ar trombembolinių komplikacijų dažnis klinikiniuose tyrimuose. Patarimas laikytis dozės koregavimo rekomendacijų, kad trombocitų skaičius nepadidėtų virš normos.
 - Neutralizuojančių antikūnų prieš romiplostimą atsiradimo dažnis klinikiniuose tyrimuose. Romiplostimą neutralizuojančių antikūnų reikšmė kryžminėms reakcijoms su endogeniniu trombopoetinu (TPO). Gydytojui prašant, galima nustatyti antikūnus; nurodoma, kur kreiptis, norint atlikti šiuos tyrimus.
 - Romiplostimas gali skatinti esančių piktybinių kraujo navikų ir mielodisplazinio sindromo (MDS) progresavimą. Todėl jo negalima vartoti sergantiems šiomis ligomis ne klinikinio tyrimo metu. Blastinių ląstelių pagausėjimo dažnio ir progresavimo į ŪML duomenys iš klinikinių MDS tyrimų.
 - Pakartojimas, kad nėra nustatytas trombocitopenijos gydymo rizikos ir naudos santykis ne ITP sergantiems pacientams. Paaiškinimas, kad nėra nustatytas ITP sergančių vaikų gydymo rizikos ir naudos santykis.
 - Vaistų skyrimo klaidų dažnis klinikiniuose tyrimuose. Pateikiamas dozės skaičiuotuvai, kad būtų lengviau apskaičiuoti teisingą dozę, bei rekomendacijos, kaip skiesti ir švirkšti vaistinių preparatų.

• KITOS SĄLYGOS

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi užtikrinti, kad prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką ir tol, kol jis bus rinkoje, bus sukurta ir veiks farmakologinio budrumo sistema, aprašyta 3 versijoje (2008 m. liepos 26 d.), pateiktoje Paraiškos dėl Rinkodaros teisės suteikimo 1.8.1 modulyje.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja vykdyti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, aprašytą Farmakologinio budrumo plane, kaip nurodyta Rizikos valdymo plano (RVP) 5 versijoje (2008 m. lapkričio 14 d.), pateiktoje Paraiškos dėl rinkodaros teisės suteikimo 1.8.2 modulyje ir kiekviename kitame vėliau CHMP patvirtintame RVP.

Vadovaujantis CHMP gairėmis dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymų sistemų, atnaujintą RVP reikia pateikti tuo pačiu metu kaip ir kitą Periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą (PASP).

Be to, atnaujintą RVP reikia pateikti:

- gavus naujos informacijos, kuri gali būti svarbi esamai saugumo specifikacijai, Farmakologinio budrumo planui ar rizikos mažinimo veiklai;
- per 60 dienų po svarbaus (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) darbo etapo užbaigimo;
- pareikalavus EMEA.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ūplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 250 mikrogramų romiplostimo. Praskiedus gaunama 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, druskos rūgštis (pH koregavimui) ir polisorbato 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į poodį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

Praskiedus: galima laikyti 24 valandas 25°C temperatūroje ar šaldytuve (2°C – 8°C), jei vaistinis preparatas laikomas gamintojo buteliuke ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/0/00/000/000

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

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

nplate 250 µg

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

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

Nplate 250 µg milteliai injekciniam tirpalui
romiplostim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 µg

6. KITA

Amgen Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ūplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui
romiplostimas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 500 mikrogramų romiplostimo. Praskiedus gaunama 1 ml tirpalo, kuriame yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

3. PAGALBINIŪ MEDŽIAGŪ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, druskos rūgštis (pH koregavimui) ir polisorbato 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į poodį.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Praskiedus: galima laikyti 24 valandas 25°C temperatūroje ar šaldytuve (2°C – 8°C), jei vaistinis preparatas laikomas gamintojo buteliuke ir apsaugotas nuo šviesos.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nyderlandai

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/0/00/000/000

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

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

nplate 500 µg

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

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

Nplate 500 µg milteliai injekciniam tirpalui
romiplostim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 µg

6. KITA

Amgen Europe B.V.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Nplate 250 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Nplate 500 mikrogramų milteliai injekciniam tirpalui

Romiplostimas (romiplostim)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Lapelio turinys

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

1. KAS YRA NPLATE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Nplate yra baltymas, vartojamas mažam trombocitų skaičiui gydyti pacientams, kurie serga imunine (idiopatine) trombocitopenine purpura (vadinama ITP). ITP tai liga, kurios metu organizmo imuninė sistema naikina savus trombocitus. Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda užsitraukti žaizdoms ir susidaryti kraujo krešuliui. Dėl labai mažo trombocitų skaičiaus gali atsirasti mėlynių ir prasidėti sunkus kraujavimas.

Nplate vartojama suaugusių pacientų (18 metų ir vyresnių), kuriems dėl lėtinės ITP pašalinta blužnis ir kurie anksčiau jau gydyti kortikosteroidais ar imunoglobulinais, bet šie vaistai buvo neefektyvūs, gydymui.

Nplate taip pat gali būti vartojama anksčiau jau gydytų lėtine ITP sergančių suaugusių pacientų (18 metų ir vyresnių), kuriems operacija šio metu nėra geriausias sprendimas, gydymui.

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

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT NPLATE

Nplate VARTOTI NEGALIMA

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) romiplostimui arba bet kuriai pagalbinei Nplate medžiagai.
- jeigu yra alergija kitiems DNR technologijos būdu iš *Escherichia coli* (E. coli) mikroorganizmų gautiems vaistiniams preparatams.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūsų kraujyje trombocitų skaičius labai mažas (trombocitopenija), nes tai gali pasikartoti nutraukus Nplate vartojimą. Trombocitų skaičių reikia reguliariai stebėti ir gydytojas su Jumis aptars atitinkamas atsargumo priemones.
- jeigu Jūsų kraujyje trombocitų skaičius labai didelis, nes tai gali padidinti kraujo krešulių susidarymo riziką. Gydytojas pakoreguos Nplate dozę, tam, kad trombocitų skaičius nepasidarytų per didelis.

Kitų vaistų vartojimas

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

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

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu esate nėščia, galvojate, kad galite būti nėščia, arba, jeigu planuojate pastoti. Nplate nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nebent nurodys gydytojas.

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

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Prieš vairuodami ir valdydami mechanizmus, pasitarkite su gydytoju, kadangi kai kurie šalutiniai reiškiniai gali sutrikdyti gebėjimą atlikti tai saugiai.

3. KAIP VARTOTI NPLATE

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

Nplate švirkščinama po oda (poodinė injekcija).

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

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

Pavartojus per didelę Nplate dozę

Gydytojas užtikrins, kad Jums būtų paskirtas tinkamas Nplate kiekis. Jeigu Jums sušvirkštė daugiau Nplate, negu reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Rekomenduojama Jus stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių simptomų ir nedelsiant skirti reikiamą gydymą.

Pamiršus pavartoti Nplate

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

Nustojus vartoti Nplate

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

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Nplate, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutiniai reiškiniai (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 10 vartojusių Nplate):

- galvos skausmas.

Dažni šalutiniai reiškiniai (stebėti daugiau nei 1 asmeniui iš 100 vartojusių Nplate):

- kaulų čiulpų sutrikimas, įskaitant kaulų čiulpuose padidėjusį skaidulų (retikulino) kiekį;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- galvos svaigimas;
- rankų ar pėdų dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- migrena;
- odos paraudimas (raudonis);
- kraujo krešulys plaučių arterijoje (plaučių embolija);
- pykinimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- sutrikęs virškinimas (dispepsija);
- vidurių užkietėjimas;
- odos niežėjimas;
- kraujavimas po oda (ekchimozė);
- mėlynės (sumušimai);
- bėrimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas ir silpnumas (mialgija);
- rankų ir pėdų skausmas;
- raumenų spazmai;
- nugaros skausmas;
- kaulų skausmas;
- nuovargis;
- mėlynė injekcijos vietoje;
- injekcijos vietos skausmas;
- injekcijos vietos tinimas;
- rankų ir pėdų tinimas(periferinė edema);
- į gripą panaši liga;
- skausmas;
- silpnumas (astenija);
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- sumušimai;

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

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI NPLATE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po Tinka iki: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Nplate vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

6. KITA INFORMACIJA

Nplate sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra romiplostimas

Viename Nplate 250 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui buteliuke yra 250 mikrogramų romiplostimo. Po praskiedimo gautame 0,5 ml tirpalo tūryje yra 250 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

Viename Nplate 500 mikrogramų miltelių injekciniam tirpalui buteliuke yra 500 mikrogramų romiplostimo. Po praskiedimo gautame 1 ml tirpalo tūryje yra 500 mikrogramų romiplostimo (500 mikrogramų/ml).

- Pagalbinės medžiagos yra: manitolis (E421), sacharozė, l-histidinas, praskiesta druskos rūgštis (pH koregavimui) ir polisorbato 20.

Nplate išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Dėžetėje yra 1 buteliukas, kuriame yra arba 250 mikrogramų, arba 500 mikrogramų romiplostimo.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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

България
Б.Браун Медикал ООД
Тел: + 359(2) 8080711

Česká republika
Amgen s.r.o
Tel :+420 2 21 773 500

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel: +49 (0)89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Eesti filiaal
Tel: + 372 5125 501

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

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

France
Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

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

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

Portugal
AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Mediplus Exim SRL
Tel.:+4021 301 74 74

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel : +386 1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Switzerland AG, Slovakia
Tel : +42 1 25939 6456

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel : + 371 29284 807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. + 370 6983 6600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.emea.europa.eu/>.

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

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

- **Nplate 250 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui** reikia ištirpinti 0,72 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl ko susidaro 0,5 ml tūris. Į kiekvieną buteliuką galima išvirkšti daugiau injekcinio tirpalo, kad tikrai būtų ištirpinta 250 µg romiplostimo.
- arba
- **Nplate 500 mikrogramų miltelius injekciniam tirpalui reikia** ištirpinti 1,2 ml sterilaus injekcinio vandens, dėl ko susidaro 1 ml tūris. Į kiekvieną buteliuką galima išvirkšti daugiau injekcinio tirpalo, kad tikrai būtų ištirpinta 500 µg romiplostimo.

Negalima vartoti natrio chlorido tirpalų ar bakteriostatinio vandens vaistiniam preparatui praskiesti.

Injekcinį vandenį reikia sušvirkšti į Nplate buteliuką. Tirpinant buteliuką galima atsargiai sukioti ir vartyti. **Buteliuko negalima plakti ar smarkiai kratyti.** Paprastai Nplate ištirpsta greičiau nei per 2 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Praskiestas Nplate turi būti skaidrus ir bespalvis. Nplate negalima vartoti, jei tirpale yra dalelių ir (ar) pakitusi jo spalva.

Dėl mikrobiologinio saugumo, preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei preparatas nėra vartojamas iš karto, laikymo iki vartojimo trukmė ir sąlygos yra vartotojo atsakomybėje, paprastai preparatas laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas kambario temperatūroje (25°C) arba 24 valandas šaldytuve (2°C – 8°C), saugant nuo šviesos.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.