

DCI: ROMIPLOSTINUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM

1. Adulți

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

III. Tratament

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
- doza inițială de romiplostim este de 1 $\mu\text{g/kg}$, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:

Greutatea*) în kg x Doza exprimată în $\mu\text{g/kg}$ = Doza individuală a pacientului exprimată în μg					
Doza în μg x 1 ml/500 μg = cantitatea în ml ce trebuie injectată (a se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)					
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g/kg}$ de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 $\mu\text{g/kg}$ = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 μg x 1 ml/500 μg = 0,15 ml					
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: - Dacă doza individuală a pacientului este $\geq 23 \text{ mcg}$					
Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul
250 μg	375 μg	+	0,72 ml	=	250 μg în 0,5 ml
					500 $\mu\text{g/ml}$

- ajustarea dozelor:
 - doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$;
 - numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate ;
 - doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită;

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

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

Pacienții adulți care au un număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să își autoadministreze soluția injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi îngrijeste. Pacienții eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiți cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienții trebuie observați din nou în timpul procesului de reconstituire și administrare a Romiplostinum. Pacienților care demonstrează abilitatea de reconstituire și autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrării. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);

- eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- necomplianța pacientului.

V. Prescriptori: Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.

2. Copii cu vârsta de un an și peste

I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu trombocitopenie imună primară (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

III. Doze

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

Doza inițială de romiplostim este de 1 $\mu\text{g/kg}$, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Doza individuală a pacientului (μg)	Doza individuală a pacientului (μg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în $\mu\text{g/kg}$ La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală. • La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni.
Dacă doza individuală a	Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:

pacientului este $\geq 23 \mu\text{g}$	Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală									
	250 μg	375 μg	+	0,72 ml	=	250 μg în 0,5 ml	500 $\mu\text{g}/\text{ml}$									
Concentrația rezultată este 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (μg)/500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.) Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 μg /kg = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = 75 μg x 1ml/500 μg = 0,15 ml																
Dacă doza individuală a pacientului este $< 23 \mu\text{g}$	Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: <table><tr><td>Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare</td><td>Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit</td><td>Concentrația după diluare</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>250 μg</td><td>2,25 ml</td><td>125 $\mu\text{g}/\text{ml}$</td></tr></table> Concentrația rezultată este 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (μg)/125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)							Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare				250 μg	2,25 ml	125 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare														
250 μg	2,25 ml	125 $\mu\text{g}/\text{ml}$														
Exemplu	În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim. Doza individuală a pacientului (μg) = 10 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 10 μg Întrucât doza este $< 23 \mu\text{g}$, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise. Concentrația rezultată este 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 μg/125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ = 0,08 ml															

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

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

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

Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau de către aparținătorii care au fost instruiți să administreze copiilor medicația; nu este permisă autoadministrarea la copii și adolescenți

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 $\mu g/kg$ romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
5. necomplianța pacientului.

V. Prescriptori:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.”