

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 125 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Nplate 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Nplate 500 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nplate 125 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 125 mikrog romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,25 ml oppløsning 125 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Hvert hetteglass inneholder et ekstra volum for å sikre at 125 mikrog romiplostim kan administreres.

Nplate 250 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 250 mikrog romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,5 ml oppløsning 250 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Hvert hetteglass inneholder et ekstra volum for å sikre at 250 mikrog romiplostim kan administreres.

Nplate 500 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 500 mikrog romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 1 ml oppløsning 500 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Hvert hetteglass inneholder et ekstra volum for å sikre at 500 mikrog romiplostim kan administreres.

Romiplostim blir fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* (*E. coli*).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDEL FORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjon).

Pulveret er hvitt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nplate er indisert til pasienter over 1 år med kronisk immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP) som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må gjennomføres under overvåkning av en lege som har erfaring fra behandling av hematologiske sykdommer.

Dosering

Nplate administreres én gang i uken som en subkutan injeksjon.

Initialdose

Initialdosen for romiplostim er 1 mikrog/kg basert på faktisk kroppsvekt.

Doseberegning

Administrasjonsvolum av romiplostim beregnes ut fra kroppsvekt, nødvendig dose og legemidlets konsentrasjon.

Tabell 1 Retningslinjer for beregning av individuelle pasientdoser og administrasjonsvolum av romiplostim

Individuell pasientdose (mikrog)	Individuell pasientdose (mikrog) = vekt (kg) x dose i mikrog/kg Faktisk kroppsvekt ved behandlingsstart skal alltid brukes når startdosen beregnes. <ul style="list-style-type: none">Hos voksne vil senere dosejusteringer kun baseres på endringer i trombocytterverdier.Hos pediatriske pasienter vil senere dosejusteringer baseres på endringer i trombocytterverdier og endret kroppsvekt. Det anbefales at kroppsvekten måles på nytt hver 12. uke.
Hvis individuell pasientdose er ≥ 23 mikrog	Rekonstituer lyofilisert legemiddel som beskrevet i pkt. 6.6. Sluttkonsentrasjonen skal være 500 mikrog/ml. Volum som skal administreres (ml) = Individuell pasientdose (mikrog) / 500 mikrog/ml (Volumet avrundes til nærmeste hundredels ml)
Hvis individuell pasientdose er < 23 mikrog	Fortynning er nødvendig for å sikre nøyaktig dosering. Rekonstituer lyofilisert legemiddel og fortynn deretter legemidlet som beskrevet i pkt. 6.6. Sluttkonsentrasjonen skal være 125 mikrog/ml. Volum som skal administreres (ml) = Individuell pasientdose (mikrog) / 125 mikrog/ml (Volumet avrundes til nærmeste hundredels ml)
Eksempel	Pasient på 10 kg får en startdose på 1 mikrog/kg med romiplostim. Individuell pasientdose (mikrog) = 10 kg x 1 mikrog/kg = 10 mikrog På grunn av at dosen er < 23 mikrog, er fortynning nødvendig for å sikre nøyaktig dosering. Rekonstituer lyofilisert legemiddel og fortynn deretter legemidlet som beskrevet i pkt. 6.6. Sluttkonsentrasjonen skal være 125 mikrog/ml. Volum som skal administreres (ml) = 10 mikrog / 125 mikrog/ml = 0,08 ml

Dosejustering

Pasientens faktiske kroppsvekt ved behandlingsstart brukes til beregning av dosen. Den ukentlige dosen romiplostim økes i trinn på 1 mikrog/kg til pasienten har en trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$. Vurder trombocytterverdien ukentlig til en stabil trombocytterverdi ($\geq 50 \times 10^9/l$ i minst 4 uker uten dosejustering) er oppnådd. Vurder deretter trombocytterverdien månedlig og egnet dosejusteringer i henhold til tabellen for dosejustering (tabell 2) for å opprettholde trombocytterverdiene innenfor det

anbefalte området. Se tabell 2 under for dosejustering og overvåking. Maksimal ukentlig dose skal ikke overstige 10 mikrog/kg.

Tabell 2 Retningslinjer for dosejustering basert på trombocytterverdier

Trombocytterverdi (x 10⁹/l)	Tiltak
< 50	Øk dosen som gis én gang i uken, med 1 mikrog/kg
> 150 i to påfølgende uker	Reduser dosen som gis én gang i uken, med 1 mikrog/kg
> 250	Stopp administreringen, fortsett å vurdere trombocytterverdien ukentlig Når trombocytterverdien har falt til < 150 x 10 ⁹ /l, gjenopptas doseringen med dosen som gis én gang i uken, redusert med 1 mikrog/kg

Trombocytteresponsen kan variere fra person til person, og hos noen pasienter kan antall trombocytter derfor falle brått til under 50 x 10⁹/l etter reduksjon av dosen eller seponering av behandlingen. I disse tilfellene, og hvis det er klinisk hensiktsmessig, kan høyere cutoff-verdier for antall trombocytter ved reduksjon av dosen (200 x 10⁹/l) og avbrudd i behandlingen (400 x 10⁹/l) overveies ut fra en medisinsk vurdering.

Ved manglende respons eller manglende opprettholdelse av trombocytterespons med romiplostim innenfor anbefalt doseringsområde, bør man lete etter årsaksfaktorer (se pkt. 4.4, tap av respons på romiplostim).

Behandlingsavbrudd

Avbryt behandlingen med romiplostim dersom trombocytterverdien ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig til å unngå klinisk viktig blødning etter fire uker med romiplostimbehandling med høyeste ukentlige dose på 10 mikrog/kg.

Pasientene bør regelmessig undersøkes klinisk, og videre behandling avgjøres på individuelt grunnlag av behandlende lege, og hos ikke-splenektomerte pasienter bør dette omfatte vurdering i forhold til splenektomi. Tilbakefall av trombocytopeni er sannsynlig etter behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Det er ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt hos pasienter < 65 år og ≥ 65 år (se pkt. 5.1). Selv om det på grunnlag av disse dataene ikke er nødvendig med en dosejustering for eldre pasienter, anbefales det å utvise forsiktighet ettersom kliniske forsøk så langt kun har omfattet et lite antall eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av romiplostim hos barn under 1 år har ikke blitt fastslått.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Romiplostim skal ikke brukes av pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score ≥ 7), med mindre den forventede nytten er større enn den fastslåtte risikoen for portalvenetrombose hos pasienter med trombocytopeni assosiert med leversvikt behandlet med trombopoietin (TPO)-agonister (se pkt. 4.4).

Hvis bruken av romiplostim anses som nødvendig, må trombocyttdverdien overvåkes tett for å minimere risikoen for tromboemboliske komplikasjoner.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt gjennomført formelle kliniske utprøvinger i disse pasientpopulasjonene. Nplate må brukes med forsiktighet i disse populasjonene.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Etter rekonstitusjon av pulveret administreres Nplate injeksjonsvæske, oppløsning subkutan. Injeksjonsvolumet kan være veldig lite. Det må utvises forsiktighet ved tillaging av Nplate under beregning av dosen og rekonstitusjon med riktig mengde sterilt vann til injeksjonsvæsker. Hvis den beregnede individuelle pasientdosen er mindre enn 23 mikrog, er det nødvendig å fortynne legemidlet med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler for å sikre nøyaktig dosering (se pkt. 6.6.). Det må utvises spesiell forsiktighet for å sikre at riktig volum av Nplate trekkes ut fra hetteglasset for subkutan administrasjon – en sprøyte med gradinndelinger på 0,01 ml må brukes.

Egenadministrasjon av Nplate er ikke tillatt hos pediatriske pasienter.

For instruksjoner vedrørende rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor *E. coli*-deriverte proteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tilbakefall av trombocytopeni og blødning etter avbrutt behandling

Etter avbrutt behandling med romiplostim er det sannsynlig at trombocytopenien vender tilbake. Det er en økt risiko for blødning hvis behandlingen med romiplostim avbrytes mens det gis antikoagulantia eller trombocytthemmende midler. Pasienter må overvåkes nøye med tanke på nedgang i trombocyttdverdi og behandles medisinsk for å unngå blødning etter avbrutt romiplostimbehandling. Hvis behandling med romiplostim avbrytes, anbefales gjenopptagelse av ITP-behandlingen i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer. Ytterligere medisinsk behandling kan omfatte seponering av antikoagulantia og/eller trombocytthemmende midler, reversering av antikoagulering eller trombocyttilskudd.

Økt retikulिन i benmargen

Man tror at økt retikulिन i benmargen er et resultat av TPO-reseptorstimulering, som etterfølges av et økt antall megakaryocytter i benmargen, som deretter kan frigjøre cytokiner. Økt retikulिन kan være foranlediget av morfologiske endringer i perifere blodceller og kan påvises ved benmargsbiopsi. Det anbefales derfor å utføre undersøkelser med tanke på cellulære morfologiske avvik ved hjelp av blodutstryk fra perifert blod, og fullstendig blodtelling (CBC) før og under behandlingen med

romiplostim. Se pkt. 4.8 for informasjon om økninger i retikulin observert ved kliniske forsøk med romiplostim.

Hvis det blir observert tap i effekt og avvik i blodutstryk fra perifert blod hos pasientene, skal administrering av romiplostim avbrytes, en klinisk undersøkelse gjennomføres og en benmargsbiopsi med egnet farging for retikulin vurderes. Det skal gjøres en sammenligning med en tidligere benmargsbiopsi hvis en slik er tilgjengelig. Hvis effekten opprettholdes og avvik i blodutstryk fra perifert blod blir observert hos pasientene, skal legen følge relevant klinisk skjønn, inkludert overveielse av benmargsbiopsi, og risiko-nytte-vurdering av romiplostim og alternative ITP-behandlingsmuligheter bør revurderes.

Trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner

Trombocytverdier som ligger over normalområdet, utgjør en risiko for trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Hyppigheten av trombotiske/tromboemboliske hendelser som ble observert i kliniske utprøvinger, var 6,0 % for romiplostim og 3,6 % for placebo. Det må utvises forsiktighet når romiplostim gis til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme, inkludert, men ikke begrenset til, arvelige (f.eks. faktor V Leiden) eller ervervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipidsyndrom), fremskreden alder, pasienter med forlengede perioder med immobilisering, maligniteter, antikonseptiva og hormonsubstitusjonsbehandling, kirurgi/traume, fedme og røyking.

Det er rapportert om tromboemboliske hendelser (TEE), inkludert portalvenetrombose, hos pasienter med kronisk leversykdom som fikk romiplostim. Romiplostim må brukes med forsiktighet i disse pasientgruppene. Retningslinjer angående dosejustering skal følges (se pkt. 4.2).

Medisineringsfeil

Det er rapportert om medisineringsfeil, inkludert overdosering og underdosering, hos pasienter som får Nplate, og retningslinjene for beregning og justering av dosen skal følges. Hos noen pediatriske pasienter avhenger nøyaktig dosering av en ekstra fortykning etter rekonstituering, noe som kan øke risikoen for medisineringsfeil (se pkt. 4.2).

Overdosering kan føre til en for stor økning i trombocytantallet, som er forbundet med trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Hvis trombocytantallet blir for høyt, seponeres bruken av Nplate og trombocytantallet overvåkes. Igangsett behandlingen med Nplate igjen i henhold til doserings- og administrasjonsanbefalingene. Underdosering kan føre til lavere trombocytantall enn forventet og mulighet for blødning. Trombocytantallet skal overvåkes hos pasienter som får Nplate (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.9).

Utvikling av eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

En positiv nytte/risiko-profil for romiplostim er kun fastslått i behandlingen av trombocytopeni som forbindes med kronisk ITP, og romiplostim må ikke brukes ved andre kliniske tilstander som forbindes med trombocytopeni.

Hos voksne og eldre må diagnosen ITP være bekreftet ved å utelukke andre kliniske tilstander der trombocytopeni er til stede, og særlig må en MDS-diagnose ekskluderes. Benmargsaspirat og biopsi bør vanligvis ha vært utført under sykdoms- og behandlingsforløpet, spesielt hos pasienter over 60 år, pasienter med systemiske symptomer eller unormale tegn, som en økning i perifere blastceller.

I kliniske studier av behandling med romiplostim hos voksne pasienter med MDS ble det observert tilfeller med forbigående økninger i antallet blastceller, og det ble rapportert om tilfeller med sykdomsprogresjon fra MDS til AML. I en randomisert, placebokontrollert studie med MDS-pasienter ble behandlingen med romiplostim stanset før tiden på grunn av en tallmessig overvekt av sykdomsprogresjon til AML og en økning i sirkulerende blaster på mer enn 10 % hos pasienter som fikk romiplostim. I de tilfellene som ble observert med sykdomsprogresjon fra MDS til AML, hadde

pasienter med RAEB-1-klassifisering av MDS ved baseline større sannsynlighet for å oppleve sykdomsprogresjon til AML sammenlignet med MDS med lavere risiko.

Utenom kliniske studier må ikke romiplostim brukes for behandling av trombocytopeni som skyldes MDS eller andre årsaker til trombocytopeni enn ITP.

Tap av respons på romiplostim

Tap av respons eller svikt i opprettholdelse av trombocyttesrespons ved romiplostimbehandling innenfor det anbefalte doseringsområdet bør føre til vurdering av årsaksfaktorer, inkludert immunogenisitet (se pkt. 4.8) og økt retikulin i benmargen (se ovenfor).

Effekter av romiplostim på røde og hvite blodlegemer

Endringer i parametere for røde (reduksjon) og hvite (økning) blodlegemer er observert ved ikke-kliniske toksikologistudier (rotter og aper) og hos ITP-pasienter. Samtidig anemi og leukocytose (innenfor et vindu på 4 uker) kan oppstå hos pasienter uavhengig av splenektomi-status, men har vært sett hyppigere hos pasienter som tidligere har gjennomgått splenektomi. Overvåking av disse parameterne bør vurderes hos pasienter som behandles med romiplostim.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Potensiell interaksjon på grunn av binding til plasmaproteiner mellom romiplostim og legemidler administrert samtidig er ukjent.

Legemidler som ble brukt til behandling av ITP i kombinasjon med romiplostim i kliniske utprøvningsstudier, inkluderte kortikosteroider, danazol og/eller azatioprin, intravenøs immunglobulin (IVIG) og anti-D-immunglobulin. Trombocytverdier skal overvåkes når romiplostim kombineres med andre legemidler til behandling av ITP, for å unngå trombocytverdier utenfor det anbefalte området (se pkt. 4.2).

Bruken av kortikosteroider, danazol og azatioprin kan muligens reduseres eller avbrytes når de gis i kombinasjon med romiplostim (se pkt. 5.1). Trombocytverdiene bør overvåkes ved reduksjon eller seponering av annen ITP-behandling, slik at man unngår trombocytverdier under anbefalt område (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av romiplostim hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist at romiplostim krysset placenta og økte trombocytallet hos fostre. Postimplantasjonstap og en liten økning i perinatal dødelighet for avkom forekom også i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Romiplostim er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om romiplostim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om å avslutte ammingen eller avslutte/avstå fra behandlingen med romiplostim, der det tas hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nplate har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I kliniske utprøvinger opplevde enkelte pasienter milde til moderate forbigående svimmelhetsanfall.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Basert på en analyse av alle voksne ITP-pasienter som fikk romiplostim i 4 kontrollerte og 5 ukontrollerte kliniske utprøvinger, var den totale nyforekomsten av samtlige bivirkninger hos forsøkspersonene som ble behandlet med romiplostim, 91,5 % (248/271). Den gjennomsnittlige varigheten for denne studiepopulasjonens eksponering for romiplostim var 50 uker.

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme ved behandling med Nplate, er: tilbakefall av trombocytopeni og blødninger etter behandlingsavbrudd, økt retikulin i benmargen, trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner, medisineringsfeil og sykdomsprogresjon av eksisterende MDS til AML. De vanligst observerte bivirkningene omfatter overfølsomhetsreaksjoner (iberegnet tilfeller av hudutslett, urticaria og angioødem) og hodepine.

Tabell med liste over bivirkninger

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert MedDRA-definerte organklassesystem og hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende nyforekomst.

MedDRA-organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon Rhinit**	Gastroenteritt Faryngitt*** Konjunktivitt*** Øreinfeksjon*** Sinusitt***	Influensa Lokalisert infeksjon Nasofaryngitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Multiple myelomer Myelofibrose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Benmargssykdom* Trombocytopeni* Anemi	Aplastisk anemi Benmargssvikt Leukocytose Splenomegali Trombocytemi Økt antall trombocytter Unormalt antall trombocytter
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet**	Angioødem	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Alkoholintoleranse Anoreksi Nedsatt appetitt Dehydrering Urinsyregikt

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Depresjon Unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Migrene Parestesi	Klonus Dysgeusi Hypoestesi Hypogeusi Perifer nevropati Trombose i sinus transversus
Øyesykdommer			Konjunktivalblødning Akkomodasjonsforstyrrelser Blindhet Øyesykdom Øyepruritus Økt tåresekresjon Papillødem Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Myokardinfarkt Økt hjertefrekvens
Karsykdommer		Rødme	Dyp venetrombose Hypotensjon Perifer embolisme Perifer iskemi Flebitt Overfladisk tromboflebitt Trombose Erytromelalgi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Orofaryngeal smerte***	Lungeemboli*	Hoste Rhinoré Tørr hals Dyspné Tett nese Smertefull respirasjon
Gastrointestinale sykdommer	Øvre abdominal-smerter***	Kvalme Diaré Abdominalsmerte Forstoppelse Dyspepsi	Oppkast Blødning fra rektum Dårlig ånde Dysfagi Gastroøsofageal reflukssykdom Hematochezi Blødning fra munnen Abdominalt ubehag Stomatitt Misfarging av tenner
Sykdommer i lever og galleveier			Portalvenetrombose Forhøyede transaminaser

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Ekkymose Utslett	Alopeci Fotosensitivitetsreaksjon Akne Kontaktdermatitt Tørr hud Eksem Erytem Eksfoliativt utslett Unormal hårvekst Prurigo Purpura Papuløst utslett Pruritisk utslett Hudnoduler Unormal lukt fra huden Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Smerter i ekstremitetene Ryggsmerter Skjelettsmerter	Muskelstivhet Muskelsvakhet Skuldersmerter Muskelrykninger
Sykdommer i nyre- og urinveier			Proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Vaginal blødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmatte Perifert ødem Influensalignende sykdom Smerte Asteni Pyreksi Frysninger Reaksjon på injeksjonsstedet Perifert ødem***	Blødning på injeksjonsstedet Brystsmerte Irritabilitet Malaise Ansiktsødem Følelse av varme Anspenhet
Undersøkelser			Økt blodtrykk Forhøyet laktatdehydrogenase i blodet Økt kroppstemperatur Vekttap Vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon	

* se pkt. 4.4

** Overfølsomhetsreaksjoner omfatter tilfeller av utslett, urticaria og angioødem

*** Ytterligere bivirkninger observert i pediatrike studier

Pediatriisk populasjon

I de pediatriiske studiene ble 282 pediatriiske forsøkspersoner med ITP behandlet med romiplostim i 2 kontrollerte og 3 ikke kontrollerte kliniske studier. Median eksponeringsvarighet var 65,4 uker. Total sikkerhetsprofil var lik den som ble sett hos voksne.

Bivirkninger i den pediatriiske populasjonen er hentet fra hvert av de randomiserte sikkerhetssettene med pediatriisk ITP (2 kontrollerte kliniske studier) og sikkerhetssett med pediatriisk ITP (2 kontrollerte og 3 ikke kontrollerte kliniske studier) hvor forekomsten var minst 5 % høyere i romiplostim-armen enn med placebo og en forekomst på minst 5 % hos forsøkspersonene behandlet med romiplostim.

De vanligste bivirkningene hos pediatriiske ITP-pasienter over 1 år, var øvre luftveisinfectionsjoner, rhinitt, hoste, orofaryngal smerte, øvre abdominalsmerter, diaré, utslett, pyreksi, kontusjon (rapportert som svært vanlige ($\geq 1/10$)) og faryngitt, konjunktivitt, øreinfeksjon, gastroenteritt, sinusitt, purpura, urticaria og perifert ødem (rapportert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Orofaryngal smerte, øvre abdominalsmerter, rhinitt, faryngitt, konjunktivitt, øreinfeksjon, sinusitt og perifert ødem var ytterligere bivirkninger observert i pediatriiske studier sammenlignet med de som ble observert hos voksne.

Noen av bivirkningene som ble sett hos voksne ble rapportert hyppigere hos pediatriiske forsøkspersoner. Hoste, diaré, utslett, pyreksi og kontusjon ble rapportert som svært vanlige ($\geq 1/10$) og purpura og urticaria ble rapportert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos pediatriiske forsøkspersoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tillegg er det fastslått at bivirkningene nedenfor kan relateres til behandling med romiplostim.

Blødningshendelser

Gjennom hele det kliniske ITP-programmet hos voksne ble det observert en invers sammenheng mellom blødningshendelser og trombocyttdier. Alle klinisk signifikante blødningshendelser (\geq grad 3) fant sted ved trombocyttdier $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshendelser (\geq grad 2) fant sted ved trombocyttdier $< 50 \times 10^9/l$. Det ble ikke observert statistisk signifikante forskjeller i den generelle forekomsten av blødningshendelser mellom pasienter som ble behandlet med Nplate og placebo.

I de to placebokontrollerte studiene hos voksne rapporterte 9 pasienter en blødningshendelse som ble vurdert som alvorlig (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; odds ratio [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blødningshendelser av grad 2 eller høyere ble rapportert av 15 % av pasientene som fikk behandling med romiplostim, og 34 % av pasientene som fikk placebo; (odds ratio [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

I den pediatriiske fase 3-studien var det gjennomsnittlige (SD) antallet med sammensatte blødningstilfeller (se pkt. 5.1) 1,9 (4,2) for romiplostim-armen og 4,0 (6,9) for placebo-armen.

Trombocytose

Basert på en analyse av alle voksne ITP-pasienter som fikk romiplostim i 4 kontrollerte og 5 ukontrollerte kliniske utprøvnings, ble det rapportert om 3 tilfeller av trombocytose, $n = 271$. Det ble ikke rapportert om kliniske ettervirkninger hos noen av de tre forsøkspersonene som følge av de forhøyede trombocyttdiene.

Hos pediatrike forsøkspersoner var forekomsten av trombocytose mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), med en forekomst på 1 (0,4 %). Forekomsten av enten grad ≥ 3 eller alvorlig trombocytose var 1 (0,4 %).

Trombocytopeni etter avsluttet behandling

Basert på en analyse av alle voksne ITP-pasienter som fikk romiplostim i 4 kontrollerte og 5 ukontrollerte kliniske utprøvinger, ble det rapportert om 4 tilfeller av trombocytopeni etter avslutning av behandlingen, n = 271 (se pkt. 4.4).

Utvikling av eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

I en randomisert, placebokontrollert studie hos voksne forsøkspersoner med MDS ble behandlingen med romiplostim stanset før tiden på grunn av at det ble observert en tallmessig økning i tilfeller med sykdomsprogresjon fra MDS til AML, samt forbigående økninger i antall blastceller, hos pasienter som ble behandlet med romiplostim, sammenlignet med placebo. I de tilfellene som ble observert med sykdomsprogresjon fra MDS til AML, hadde pasienter med RAEB-1-klassifisering av MDS ved baseline større sannsynlighet for å oppleve sykdomsprogresjon til AML (se punkt 4.4). Generell overlevelse var som med placebo.

Økt retikulin i benmargen

I kliniske utprøvinger hos voksne ble behandlingen med romiplostim avbrutt hos 4 av 271 pasienter på grunn av deponering av retikulin i benmargen. Hos ytterligere 6 pasienter ble retikulin observert etter benmargsbiopsi (se pkt. 4.4).

I en pågående pediatrik klinisk studie, hos forsøkspersonene som hadde evaluerbar benmargsbiopsi i studien, utviklet 5 av 27 av forsøkspersonene (18,5 %) økt retikulin i kohort 1, og 2 av 4 forsøkspersoner (50,0 %) utviklet økt retikulin i kohort 2. Ingen av forsøkspersonene viste imidlertid noen benmargsavvik som var uforenlige med en underliggende ITP-diagnose ved baseline eller under behandling.

Immunogenisitet

Kliniske utprøvinger hos voksne ITP-pasienter undersøkte antistoffer mot romiplostim.

Mens 5,8 % og 3,9 % av pasientene testet positivt for utvikling av bindende antistoffer mot henholdsvis romiplostim og TPO, var det kun 2 pasienter (0,4 %) som testet positivt for nøytraliserende antistoffer mot romiplostim, men disse antistoffene krysstreakerte ikke med endogent TPO. Begge pasientene testet negativt for nøytraliserende antistoffer mot romiplostim 4 måneder etter doseringsslutt. Insidensen av eksisterende antistoffer mot romiplostim og TPO var henholdsvis 8,0 % og 5,4 %.

I pediatrike studier var forekomsten av bindende antistoffer mot romiplostim på et hvilket som helst tidspunkt 7,8 % (22/282). Av de 22 forsøkspersonene hadde 2 pre-eksisterende, ikke-nøytraliserende bindende antistoffer mot romiplostim ved baseline. I tillegg utviklet 2,5 % (7/282) nøytraliserende antistoffer mot romiplostim. Totalt 3,2 % (9/282) av forsøkspersonene hadde bindende antistoffer mot TPO på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med romiplostim. Av disse 9 forsøkspersonene hadde 2 pre-eksisterende, ikke-nøytraliserende bindende antistoffer mot TPO. Alle forsøkspersonene var negative for nøytraliserende aktivitet mot TPO.

I registerstudien etter markedsføring ble 19 bekreftede pediatrike pasienter tatt med. Forekomsten av bindende antistoffer mot romiplostim etter behandling var 16 % (3/19), hvorav 5,3 % (1/19) var positive mot nøytraliserende antistoffer mot romiplostim. Ingen antistoffer ble funnet mot TPO. 184 bekreftede voksne pasienter ble tatt med i denne studien, og for disse pasientene var forekomsten av bindende antistoffer mot romiplostim etter behandling 3,8 % (7/184) hvorav 0,5 % (1/184) var

positive for nøytraliserende antistoffer mot romiplostim. Totalt 2,2 % (4/184) voksne pasienter utviklet bindende, ikke-nøytraliserende antistoffer mot TPO.

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hvis det finnes mistanke om dannelse av nøytraliserende antistoffer, skal den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen (se pkt. 6 i pakningsvedlegget) kontaktes for antistofftesting.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke notert bivirkninger hos rotter som ble gitt en enkeltdose på 1000 mikrog/kg, eller hos aper etter gjentatt administrering av romiplostim i doser på 500 mikrog/kg (henholdsvis 100 eller 50 ganger den maksimale kliniske dosen på 10 mikrog/kg).

Ved overdosering kan trombocyttdverdiene øke kraftig, noe som kan resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Hvis trombocyttdverdiene øker kraftig, skal behandlingen med Nplate avbrytes og trombocyttdverdiene overvåkes. Start behandlingen med Nplate på nytt i henhold til anbefalingene for dosering og administrasjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02BX04

Virkningsmekanisme

Romiplostim er et Fc-peptid-fusjonsprotein (peptidantistoff) som stimulerer og aktiverer intracellulære transkripsjonelle signalveier via TPO-reseptoren (også kjent som cMpl) til å øke blodplateproduksjon. Peptidantistoffmolekyl er sammensatt av et Fc-domene fra humant immunglobulin IgG1, hvor hver enkeltkjede er kovalent bundet ved C-terminalen til en peptidkjede med 2 TPO-reseptorbindende domener.

Romiplostim har ingen aminosyresekvenshomologi til endogent TPO. Ved prekliniske og kliniske utprøvningskryssreagerte ingen anti-romiplostim-antistoffer med endogent TPO.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av romiplostim er evaluert i opptil 3 år med kontinuerlig behandling. Behandling med romiplostim har i kliniske utprøvnings vist en doseavhengig økning i antall trombocytter. Det tar ca. 10–14 dager å oppnå maksimal effekt på antall trombocytter, uavhengig av dosen. Etter en enkel, subkutan dose på 1 til 10 mikrog/kg romiplostim hos ITP-pasienter, var maksimalt antall trombocytter 1,3 til 14,9 ganger større enn trombocyttdverdien ved baseline over en periode på 2 til 3 uker, og responsen var variabel blant pasientene. Trombocyttdverdiene hos ITP-pasienter som fikk 6 ukentlige romiplostimdoser på 1 eller 3 mikrog/kg, var innenfor området 50 til 450 x 10⁹/l for de fleste pasientene. Av de 271 pasientene som fikk romiplostim i kliniske ITP-utprøvnings, var 55 pasienter (20 %) 65 år eller eldre, og 27 (10 %) var 75 år eller eldre. Ingen ulikheter i sikkerhet eller effekt ble observert mellom eldre og yngre pasienter i de placebokontrollerte studiene.

Resultater fra pivotale, placebokontrollerte studier

Sikkerhet og effekt av romiplostim ble evaluert i to placebo-kontrollerte, dobbeltblinde studier hos voksne personer med ITP som hadde gjennomført minst en behandling før inklusjon i studien og er representative for hele spekteret av slike ITP-pasienter.

I studie S1 (212) ble det evaluert pasienter som ikke var splenektomert, og som hadde en utilstrekkelig respons eller var intolerante overfor tidligere terapier. Pasientene hadde vært diagnostisert med ITP i ca. 2 år ved inklusjon i studien. Pasientene hadde en median på 3 (variasjon 1 til 7) behandlinger for ITP før inklusjon i studien. Tidligere behandlinger omfattet kortikosteroider (90 % av alle pasienter), immunglobuliner (76 %), rituximab (29 %), cytotoxisk behandling (21 %), danazol (11 %) og azatioprin (5 %). Pasientene hadde mediane trombocyttdverdier på $19 \times 10^9/l$ ved inklusjon i studien.

I studie S2 (105) ble det evaluert pasienter som var splenektomert, og som fortsatt hadde trombocytopeni. Pasientene hadde vært diagnostisert med ITP i ca. 8 år ved inklusjon i studien. I tillegg til splenektomi hadde pasientene en median på 6 (variasjon 3 til 10) behandlinger for ITP før inklusjon i studien. Tidligere behandlinger omfattet kortikosteroider (98 % av alle pasienter), immunglobuliner (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxisk behandling (68 %) og azatioprin (24 %). Pasientene hadde mediane trombocyttdverdier på $14 \times 10^9/l$ ved inklusjon i studien.

Begge studier hadde lignende design. Pasientene (≥ 18 år) ble randomisert i forholdet 2:1 for å motta en startdose romiplostim på 1 mikrog/kg eller placebo. Pasientene fikk ukentlige subkutane enkeltinjeksjoner i 24 uker. Dosene ble justert for å opprettholde antallet trombocytter (på 50 til $200 \times 10^9/l$). I begge studier ble effekten bestemt ved økningen i pasientandelen som oppnådde en varig trombocytterespons. Median gjennomsnittlig ukentlig dose til splenektomerte pasienter var 3 mikrog/kg og til ikke splenektomerte pasienter 2 mikrog/kg.

En signifikant høyere andel av pasientene som fikk romiplostim, oppnådde en varig trombocytterespons sammenlignet med pasientene som fikk placebo i begge studiene. Etter de første 4 ukene av studien opprettholdt romiplostim trombocyttdverdier $\geq 50 \times 10^9/l$ hos 50 % til 70 % av pasientene i løpet av behandlingsperioden på 6 måneder i de placebokontrollerte studiene. I placebogruppen oppnådde 0 % til 7 % av pasientene en respons i trombocyttdverdiene i løpet av behandlingen på 6 måneder. En oppsummering av de viktigste effekt-endepunktene er vist nedenfor.

Oppsummering av de viktigste effekt-endepunktene fra placebokontrollerte studier

	Studie 1 ikke-splenektomerte pasienter		Studie 2 splenektomerte pasienter		Kombinert studie 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Antall (%) pasienter med varig trombocytterespons^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-verdi	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antall (%) pasienter med total trombocytterespons^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Studie 1 ikke-splenektomerte pasienter		Studie 2 splenektomerte pasienter		Kombinert studie 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Gjennomsnittlig antall uker med trombocytterespons^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antall (%) pasienter som trengte akuttterapi^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-verdi	0,001		0,0175		< 0,0001	
Antall (%) pasienter med varig trombocytterespons ved stabil dose^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-verdi	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varig trombocytterespons ble definert som ukentlig trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$, 6 eller flere ganger i studieukene 18–25, uten bruk av akuttterapi på noe tidspunkt i behandlingsperioden.

^b Total trombocytterespons er definert som oppnåelse av varige eller kortvarige trombocytteresponser. Kortvarig trombocytterespons ble definert som ukentlig trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$, 4 eller flere ganger i løpet av studieukene 2–25, men uten varig trombocytterespons. Pasienten har muligens ikke en ukentlig respons innenfor en periode på 8 uker etter å ha mottatt akuttmedisinering.

^c Antall uker med trombocytterespons er definert som antall uker med trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$ i løpet av studieukene 2–25. Pasienten har muligens ikke en ukentlig respons innenfor en periode på 8 uker etter å ha mottatt akuttmedisinering.

^d Akuttmedisinering defineres som enhver terapi som administreres for å øke antall trombocytter. Pasienter som trengte akuttmedisinering, ble ikke vurdert for varig trombocytterespons. Akuttmedisinerings som ble tillatt i studien, var IVIG, trombocyttransfusjon, anti-D-immunglobulin og kortikosteroider.

^e Stabil dose defineres som dosen som opprettholdes med en variasjon på ± 1 mikrog/kg i løpet av de siste 8 ukene av behandlingen.

Resultater fra studier sammenlignet med standard behandling hos ikke-splenektomerte pasienter

Studie S3 (131) var en åpen, randomisert studie over 52 uker med voksne pasienter som mottok romiplostim eller standard medisinsk behandling. Denne studien vurderte ikke-splenektomerte pasienter med ITP og trombocytterverdier $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim ble administrert til 157 pasienter via subkutan injeksjon (SC) en gang ukentlig, med en startdose på 3 mikrog/kg, og justert i løpet av studien innenfor et omfang på 1–10 mikrog/kg for å holde trombocytterverdien mellom 50 og $200 \times 10^9/l$, 77 pasienter fikk standard behandling i henhold til standard institusjonspraksis eller terapeutiske retningslinjer.

Den totale nyforekomsten av splenektomi var 8,9 % (14 av 157 pasienter) i romiplostimgruppen, sammenlignet med 36,4 % (28 av 77 pasienter) i gruppen som fikk standard behandling, med en odds ratio (romiplostim vs. standard behandling) på 0,17 (95 % KI: 0,08, 0,35).

Den totale nyforekomsten av manglende behandlingseffekt var 11,5 % (18 av 157 pasienter) i romiplostimgruppen sammenlignet med 29,9 % (23 av 77 pasienter) i gruppen som fikk standard behandling, med en odds ratio (romiplostim vs. standard behandling) på 0,31 (95 % KI: 0,15, 0,61).

Av de 157 pasientene som ble randomisert til romiplostimgruppen, var det tre pasienter som ikke fikk romiplostim. Blant de 154 pasientene som fikk romiplostim, var total median eksponering for romiplostim 52,0 uker, og den varierte fra 2 til 53 uker. Den hyppigst brukte ukedosen var 3-5 mikrog/kg (henholdsvis 25- og 75-persentilen; median 3 mikrog/kg).

Av de 77 pasientene som ble randomisert til standard behandling, var det to pasienter som ikke fikk standard behandling. Blant de 75 pasientene som fikk minst én dose standard behandling, var total median eksponering for standard behandling 51 uker, og den varierte fra 0,4 til 52 uker.

Reduksjon i tillatte samtidige medikamentelle ITP-behandlinger

I begge placebokontrollerte, dobbeltblinde studiene for voksne kunne pasienter som allerede fikk en medikamentell ITP-behandling etter et fast doseringsskjema, fortsette med disse behandlingene i løpet av studien (kortikosteroider, danazol og/eller azatioprin). 21 ikke-splenektomerte og 18 splenektomerte pasienter fikk medikamentell ITP-behandling i studien (hovedsakelig kortikosteroider) ved studiens start. Alle (100 %) splenektomerte pasienter som fikk romiplostim, kunne redusere dosen med mer enn 25 % eller avbryte samtidige medikamentelle ITP-behandlinger ved slutten av behandlingsperioden, sammenlignet med 17 % av pasientene med placebobehandling. 73 % av ikke-splenektomerte pasienter som fikk romiplostim, kunne redusere dosen med mer enn 25 % eller avbryte samtidige medikamentelle ITP-behandlinger ved slutten av studien, sammenlignet med 50 % av pasientene som fikk placebo (se pkt. 4.5).

Blødningshendelser

Gjennom hele det kliniske ITP-programmet for voksne ble det observert en invers sammenheng mellom blødningshendelser og trombocytverdier. Alle klinisk signifikante blødningshendelser (\geq grad 3) fant sted ved trombocytverdier $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshendelser (\geq grad 2) fant sted ved trombocytverdier $< 50 \times 10^9/l$. Det ble ikke observert statistisk signifikante forskjeller i den generelle forekomsten av blødningstilfeller mellom pasienter som ble behandlet med Nplate og placebo.

I de to placebokontrollerte studiene for voksne rapporterte 9 pasienter en blødningshendelse som ble vurdert som alvorlig (5 (6,0 %) romiplostim, 4 (9,8 %) placebo; odds ratio (romiplostim/placebo) = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blødningshendelser av grad 2 eller høyere ble rapportert av 15 % av pasientene som fikk behandling med romiplostim, og 34 % av pasientene som fikk placebo; (odds ratio (romiplostim/placebo) = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater for barn < 1 år.

Sikkerhet og effekt av romiplostim ble evaluert i to placebokontrollerte, dobbeltblinde studier. Studie S4 (279) var en fase 3-studie med 24 uker med romiplostim-behandling og studie S5 (195) var en fase 1/2-studie med 12 uker med romiplostim-behandling (opptil 16 uker for valgbare respondere som startet på en 4-ukers farmakokinetisk evalueringsperiode).

Begge studiene tok med pediatriske pasienter (≥ 1 år til < 18 år) med trombocytopeni (definert ved et gjennomsnitt på 2 trombocytverdier $\leq 30 \times 10^9/l$ med ingen verdi $> 35 \times 10^9/l$ i begge studiene) med ITP, uavhengig av splenektomistatus.

I studie S4 ble 62 forsøkspersoner randomisert i forholdet 2:1 for å motta romiplostim ($n = 42$) eller placebo ($n = 20$) og stratifisert i 1 av 3 alderskohorter. Startdosen på 1 mikrog/kg romiplostim og doser ble justert til å opprettholde (50 til $200 \times 10^9/l$) trombocytverdiene. Den mest brukte ukentlige dosen var 3-10 mikrog/kg og den maksimale tillatte dosen i studien var 10 mikrog/kg. Pasientene fikk ukentlige subkutane enkeltinjeksjoner i 24 uker. Av disse 62 forsøkspersonene hadde 48 ITP > 12 måneders varighet (32 forsøkspersoner fikk romiplostim og 16 fikk placebo).

Det primære endepunktet var forekomsten av varig respons, definert som oppnåelse av minst 6 ukentlige trombocytterverdier på $\geq 50 \times 10^9/l$ i løpet av uke 18 til og med uke 25 av behandlingen. Generelt oppnådde en signifikant større andel av forsøkspersonene i romiplostim-armen det primære endepunktet enn forsøkspersonene i placebo-armen ($p = 0,0018$). Totalt 22 forsøkspersoner (52 %) hadde varig trombocytterespons i romiplostim-armen, sammenlignet med 2 forsøkspersoner (10 %) i placebo-armen: ≥ 1 til < 6 år 38 % kontra 25 %; ≥ 6 til < 12 år 56 % kontra 11 %; ≥ 12 til < 18 år 56 % kontra 0 %.

I undergruppen av forsøkspersoner med ITP > 12 måneders varighet var forekomsten av varig respons også signifikant større i romiplostim-armen sammenlignet med placebo-armen ($p = 0,0022$). Til sammen 17 forsøkspersoner (53,1 %) hadde varig trombocytterespons i romiplostim-armen sammenlignet med 1 forsøksperson (6,3 %) i placebo-armen: ≥ 1 til < 6 år 28,6 % kontra 25 %; ≥ 6 til < 12 år 63,6 % kontra 0 %; ≥ 12 til < 18 år 57,1 % kontra 0 %.

Den sammensatte blødningsepisoden ble definert som klinisk signifikante blødningshendelser eller bruk av nødmedisinering for å forhindre en klinisk signifikant blødningshendelse i løpet av uke 2 til og med uke 25 av behandlingsperioden. En klinisk signifikant blødningshendelse ble definert som en blødningshendelse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 3.0 grad ≥ 2 . Det gjennomsnittlige (SD) antallet sammensatte blødningstilfeller var 1,9 (4,2) i romiplostim-armen og 4,0 (6,9) i placebo-armen, med et median (Q1, Q3) antall blødningshendelser på 0,0 (0, 2) i romiplostim-armen og 0,5 (0, 4,5) i placebo-armen. I undergruppen av forsøkspersoner med ITP > 12 måneders varighet, var det gjennomsnittlige (SD) antallet sammensatte blødningstilfeller 2,1 (4,7) i romiplostim-armen og 4,2 (7,5) i placebo-armen med et median (Q1, Q3) antall blødningshendelser på 0,0 (0, 2) i romiplostim-armen og 0,0 (0, 4) i placebo-armen. Ettersom statistisk testing for forekomsten av nødmedisinering ikke var signifikant, ble det ikke gjort noen statistisk test for endepunktet antall sammensatte blødningstilfeller.

I studie S5 ble 22 forsøkspersoner randomisert i forholdet 3:1 for å motta romiplostim ($n = 17$) eller placebo ($n = 5$). Dosene ble økte trinnvis med 2 mikrog/kg hver 2. uke og målverdien for trombocytter var $\geq 50 \times 10^9/l$. Behandling med romiplostim resulterte i statistisk signifikant høyere forekomst av trombocytterespons sammenlignet med placebo ($p = 0,0008$). Av disse 22 forsøkspersonene hadde 17 ITP > 12 måneders varighet (14 forsøkspersoner fikk romiplostim og 3 fikk placebo). Behandling med romiplostim resulterte i statistisk signifikant høyere forekomst av trombocytterespons sammenlignet med placebo ($p = 0,0147$).

Pediatiske forsøkspersoner som hadde fullført en tidligere studie med romiplostim (inkludert studie S4) fikk tillatelse til å være med i studie S6 (340), en åpen forlengelsesstudie som evaluerte sikkerhet og effekt av langvarig dosering av romiplostim hos trombocytopeniske pediatiske forsøkspersoner med ITP.

Totalt 66 forsøkspersoner ble tatt opp i denne studien, inkludert 54 forsøkspersoner (82 %) som hadde gjennomført studie S4. Av disse fikk 65 forsøkspersoner (98,5 %) minst 1 dose romiplostim. Median (Q1, Q3) behandlingsvarighet var 135,0 uker (95,0 uker, 184,0 uker). Median (Q1, Q3) gjennomsnittlig ukentlige dose var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) av den hyppigst brukte dosen forsøkspersonene fikk i løpet av behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Av de 66 forsøkspersonene som ble tatt opp i studien hadde 63 ITP > 12 måneders varighet. Alle de 63 forsøkspersonene fikk minst 1 dose med romiplostim. Median (Q1, Q3) behandlingsvarighet var 138,0 uker (91,1 uker, 186,0 uker). Median (Q1, Q3) gjennomsnittlige ukentlige dose var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) av den hyppigst brukte dosen forsøkspersonene fikk i løpet av behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

Gjennom hele studien var den generelle forekomsten av trombocytterespons (1 eller flere trombocytterverdier $\geq 50 \times 10^9/l$ i mangel på nødmedisinering) 93,8 % ($n = 61$) og var lik på tvers av aldersgrupper. For alle forsøkspersoner, var median (Q1, Q3) antall måneder med trombocytterespons 30,0 måneder (13,0 måneder, 43,0 måneder) og median (Q1, Q3) studievarighet var 34,0 måneder

(24,0 måneder, 46,0 måneder). For alle forsøkspersoner var median (Q1, Q3) prosentandel av måneder med trombocyttespons 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) og var lik på tvers av aldersgrupper.

I undergruppen med forsøkspersoner med ITP > 12 måneders varighet, var den generelle forekomsten av trombocyttespons 93,7 % (n = 59) og var lik på tvers av aldersgrupper. For alle forsøkspersoner var median (Q1, Q3) antall måneder med trombocyttespons 30,0 måneder (13,0 måneder, 43,0 måneder) og median (Q1, Q3) studievarighet 35,0 måneder (23,0 måneder, 47,0 måneder). For alle forsøkspersoner var median (Q1, Q3) prosentandel av måneder med trombocyttespons 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) og var lik på tvers av aldersgrupper.

Totalt 31 forsøkspersoner (47,7 %) fikk samtidig ITP-behandling i løpet av studien, inkludert 23 forsøkspersoner (35,4 %) som fikk nødmedisinering og 5 forsøkspersoner (7,7 %) som fikk samtidig ITP-medisinering ved baseline. I løpet av studien ble det vist en tendens til reduksjon av antall forsøkspersoner som fikk samtidig ITP-medisinering: fra 30,8 % (uke 1 til 12) til < 20,0 % (uke 13 til 240), og videre 0 % fra uke 240 til studiens slutt.

I undergruppen av forsøkspersoner med ITP > 12 måneders varighet, brukte 29 forsøkspersoner (46,0 %) samtidig ITP-behandling i løpet av studien, inkludert 21 forsøkspersoner (33,3 %) som fikk nødmedisinering og 5 forsøkspersoner (7,9 %) som fikk samtidig ITP-medisinering ved baseline. I løpet av studien ble det vist en tendens til reduksjon av antall forsøkspersoner som fikk samtidig ITP-medisinering : fra 31,7 % (uke 1 til 12) til < 20,0 % (uke 13 til 240), og videre 0 % fra uke 240 til studiens slutt.

I løpet av studien ble det vist en tendens til reduksjon av antall pasienter som fikk nødmedisinering: fra 24,6 % (uke 1 til 12) til < 13,0 % (uke 13 til 216), og videre 0 % etter uke 216 til studiens slutt. En tilsvarende reduksjon i antall forsøkspersoner som fikk nødmedisinering i løpet av studien ble sett i undergruppen av forsøkspersoner med ITP > 12 måneders varighet: fra 25,4 % (uke 1 til 12) til ≤ 13,1 % (uke 13 til 216), og videre 0 % fra uke 216 til studiens slutt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til romiplostim involverte målmediert disposisjon, som trolig medieres av TPO-reseptorer på trombocytter og andre celler i den trombopoetiske cellelinjen, slik som megakaryocytter.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av 3 til 15 mikrog/kg romiplostim ble maksimalt serumnivå av romiplostim hos ITP-pasienter oppnådd etter 7–50 timer (median 14 timer). Serumkonsentrasjonene varierte blant pasientene og korrelerte ikke med den administrerte dosen. Serumnivåer av romiplostim viste seg å være inverst relatert til trombocytterverdier.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av romiplostim etter intravenøs administrering av romiplostim avtok ikke-lineært fra 122, 78,8, til 48,2 ml/kg for intravenøse doser på henholdsvis 0,3, 1,0 og 10 mikrog/kg hos friske forsøkspersoner. Denne ikke-lineære reduksjonen i distribusjonsvolum er på linje med den målmedierte bindingen av romiplostim (til megakaryocytter og trombocytter), som kan bli mettet når de høyere dosene gis.

Eliminasjon

Halveringstiden for eliminering av romiplostim hos ITP-pasienter varierte fra 1 til 34 dager (median 3,5 dager).

Elimineringen av serumromiplostim er delvis avhengig av TPO-reseptoren på trombocytter. Følgelig vil pasienter med høye trombocytterverdier ved en gitt dose få en lav serumkonsentrasjon, og omvendt. I

en annen klinisk ITP-utprøving ble det ikke observert akkumulering av serumkonsentrasjonen etter 6 ukentlige doser romiplostim (3 mikrog/kg).

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til romiplostim hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke undersøkt. Romiplostims farmakokinetikk ser ikke ut til å påvirkes av alder, vekt og kjønn i noen klinisk signifikant grad.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data for romiplostim ble samlet fra to studier av 21 pediatrike forsøkspersoner med ITP. I studie S5 (195) var romiplostimkonsentrasjoner tilgjengelig fra 17 forsøkspersoner i doser som varierte fra 1 til 10 mikrog/kg. I studie S6 (340) var intensive romiplostimkonsentrasjoner tilgjengelig fra 4 forsøkspersoner (2 på 7 mikrog/kg og 2 på 9 mikrog/kg). Romiplostimkonsentrasjoner i blodet hos pediatrike pasienter med ITP var innenfor området som sett hos voksne ITP-pasienter som fikk den samme doseringen av romiplostim. Slik som for voksne med ITP, er farmakokinetikken til romiplostim høyst varierende hos pediatrike forsøkspersoner med ITP og er ikke pålitelig og forutsigbar. Disse dataene er imidlertid for utilstrekkelige til å kunne gi en relevant konklusjon om hvilken effekt dose og alder har på farmakokinetikken til romiplostim.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier med flere doser romiplostim ble gjennomført hos rotter i 4 uker og hos aper i opptil 6 måneder. Generelt var effektene observert ved disse studiene relatert til romiplostims trombopoetiske aktivitet, og effektene var like, uavhengig av studievarighet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var også relatert til romiplostimadministrasjon. Myelofibrose er blitt observert i benmarg hos rotter ved alle dosenivåer som ble testet. I disse studiene ble det ikke observert myelofibrose hos dyr etter en 4 ukers rekonvalesensperiode etter behandlingen, noe som tyder på reversibilitet.

I toksikologiske studier over 1 måned av rotter og aper ble det observert en mild reduksjon i antallet røde blodlegemer, hematokrit og hemoglobin. Det forekom også en stimulerende effekt på leukocytproduksjonen, vist ved en mild økning av nøtrophiler, lymfocytter, monocytter og eosinofiler i perifere blodtelling. I en kronisk langtidsstudie av aper var det ingen effekt på erytrocytt- og leukocytlinjene når romiplostim ble administrert i 6 måneder da administrasjonen av romiplostim ble redusert fra tre ganger ukentlig til en gang hver uke. I pivotale fase 3-studier påvirket romiplostim heller ikke linjene for røde og hvite blodlegemer i forhold til hos placebobehandlede forsøkspersoner.

På grunn av dannelsen av nøytraliserende antistoffer ble de farmakodynamiske virkningene av romiplostim hos rotter ofte redusert ved administrering over lengre tid. Toksikokinetiske undersøkelser har ikke vist interaksjon av antistoffene ved de konsentrasjonene som ble målt. Selv om høye doser ble testet i dyrestudier, kan pålitelige sikkerhetsmarginer ikke estimeres på grunn av ulikheter mellom dyremodellene og mennesker med hensyn til følsomheten for den farmakodynamiske virkningen av romiplostim og virkningen av nøytraliserende antistoffer.

Karsinogenese

Det karsinogene potensialet til romiplostim er ikke blitt vurdert. Derfor er risikoen for potensiell karsinogenisitet av romiplostim hos mennesker fortsatt ukjent.

Reproduksjonstoksikologi

I alle utviklingsstudier ble det dannet nøytraliserende antistoffer, som kan ha hemmet virkningen av romiplostim. I embryoføtale utviklingsstudier hos mus og rotter ble redusert kroppsvekt hos moren kun observert hos mus. Hos mus var det tegn på økt postimplantasjonstap. I en prenatal og postnatal utviklingsstudie hos rotter ble det funnet en økning i drektighetstid og en lett økning i hyppigheten av

perinatal dødelighet blant avkommet. Det er kjent at romiplostim krysser placenta hos rotter og kan bli overført fra moren til det utviklende fosteret og stimulere føtal trombocyttoproduksjon. Romiplostim hadde ingen observert virkning på fruktbarheten hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Sukrose
L-histidin
Saltsyre (til pH-justering)
Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk stabilitet av bruksferdig legemiddel er dokumentert i 24 timer ved 25 °C, og i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, når det er beskyttet mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

Av mikrobiologiske hensyn må legemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det bruksferdige legemidlet ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), beskyttet mot lys.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av bruksferdig legemiddel er dokumentert i 4 timer ved 25 °C når det fortynnete legemidlet ble oppbevart i en engangssprøyte, eller i 4 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) når det fortynnete legemidlet ble oppbevart i det originale hetteglasset.

Av mikrobiologiske hensyn må det fortynnete legemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det bruksferdige legemidlet ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og er vanligvis ikke mer enn 4 timer ved 25 °C i engangssprøyter eller 4 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i de originale hetteglassene, beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan tas ut av kjøleskap i en periode på 30 dager i romtemperatur (opptil 25 °C) ved oppbevaring i originalemballasjen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endose hetteglass (type 1, klart glass) med propp (klorbutylgummi), forsegling (aluminium) og et ”flip-off”-lokk (polypropylen). Lokket på hetteglasset med 125 mikrog er beige, lokket på hetteglasset med 250 mikrog er rødt og lokket på hetteglasset med 500 mikrog er blått.

Eske som inneholder 1 eller 4 hetteglass med romiplostim.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Nplate er et sterilt, men ukonservert legemiddel og er kun ment til engangsbruk. Nplate rekonstitueres i samsvar med god, aseptisk teknikk.

Nplate 125 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Nplate 125 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres med 0,44 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 0,25 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 125 mikrog romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

Nplate 250 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Nplate 250 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres med 0,72 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 0,5 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 250 mikrog romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

Nplate 500 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Nplate 500 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 1 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 500 mikrog romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

Innhold i hetteglass:

Nplate-hetteglass for engangsbruk	Totalt innhold av romiplostim i hetteglass		Volum av sterilt vann til injeksjonsvæsker		Injiserbart legemiddel og volum	Endelig konsentrasjon
125 mikrog	230 mikrog	+	0,44 ml	=	125 mikrog i 0,25 ml	500 mikrog/ml
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog i 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog i 1,00 ml	500 mikrog/ml

Kun sterilt vann til injeksjoner skal brukes ved rekonstituering av legemidlet. Ikke bruk oppløsninger som inneholder natriumklorid eller bakteriostatisk vann når legemidlet rekonstitueres.

Vann til injeksjonsvæsker skal injiseres i hetteglasset. Hetteglassets innhold kan virvles forsiktig, og hetteglasset kan vendes forsiktig under oppløsning. Ikke rist eller beveg hetteglasset kraftig. Vanligvis tar oppløsningen av Nplate mindre enn 2 minutter. Kontroller visuelt at oppløsningen ikke inneholder partikler eller er misfarget før administrering. Rekonstituert oppløsning skal være klar og fargeløs og må ikke administreres dersom partikler og/eller misfarging observeres.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning (nødvendig når den beregnede individuelle pasientdosen er mindre enn 23 mikrog)

Første rekonstituering av romiplostim med angitt volum med sterilt vann for injeksjonssvæsker gir en konsentrasjon på 500 mikrog/ml i alle hetteglasstørrelser. Hvis den beregnede individuelle pasientdosen er mindre enn 23 mikrog (se pkt.4.2), er det nødvendig med en ekstra fortynning til 125 mikrog/ml med **steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler** for å sikre nøyaktig dosering (se tabellen under).

Retningslinjer for fortynning:

Nplate endose hetteglass	Tilsett denne mengden med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler til det rekonstituerte hetteglasset	Konsentrasjon etter fortynning
125 mikrog	1,38 ml	125 mikrog/ml
250 mikrog	2,25 ml	125 mikrog/ml
500 mikrog	3,75 ml	125 mikrog/ml

Kun steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler skal brukes til fortynning. Dextrose (5 %) i vann eller sterilt vann til injeksjonssvæsker skal ikke brukes til fortynningen. Ingen andre fortynningsmidler er testet.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/497/009
EU/1/08/497/010
EU/1/08/497/001
EU/1/08/497/003
EU/1/08/497/002
EU/1/08/497/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. februar 2009
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 250 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Nplate 500 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nplate 250 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 250 mikrog romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,5 ml oppløsning 250 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Hvert hetteglass inneholder et ekstra volum for å sikre at 250 mikrog romiplostim kan administreres.

Nplate 500 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 500 mikrog romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 1 ml oppløsning 500 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Hvert hetteglass inneholder et ekstra volum for å sikre at 500 mikrog romiplostim kan administreres.

Romiplostim blir fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* (*E. coli*).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjon).

Pulveret er hvitt.

Væsken er gjennomsiktig og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nplate er indisert til voksne pasienter med kronisk immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP) som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må gjennomføres under overvåkning av en lege som har erfaring fra behandling av hematologiske sykdommer.

Dosering

Nplate administreres én gang i uken som en subkutan injeksjon.

Initialdose

Initialdosen for romiplostim er 1 mikrog/kg basert på faktisk kroppsvekt.

Doseberegning

Initial eller påfølgende dose én gang i uken:	Vekt* i kg x dose i mikrog/kg = individuell pasientdose i mikrog
Administrasjonsvolum:	Dose i mikrog x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mikrog}}$ = injeksjonsvolum i ml
Eksempel:	Initialdose romiplostim til en pasient på 75 kg er 1 mikrog/kg. Den individuelle pasientdosen = 75 kg x 1 mikrog/kg = 75 mikrog Som tilsvarer et volum Nplate-oppløsning til injeksjon = 75 mikrog x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mikrog}}$ = 0,15 ml
*Faktisk kroppsvekt ved behandlingsstart bør alltid brukes når dosen romiplostim skal beregnes. Senere justeringer av dosen skal baseres på endringer i trombocytterverdier og gjøres i trinn på 1 mikrog /kg (se tabell nedenfor).	

Dosejustering

Pasientens faktiske kroppsvekt ved behandlingsstart brukes til beregning av dosen. Den ukentlige dosen romiplostim økes i trinn på 1 mikrog/kg til pasienten har en trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$. Vurder trombocytterverdien ukentlig til en stabil trombocytterverdi ($\geq 50 \times 10^9/l$ i minst 4 uker uten dosejustering) er oppnådd. Vurder deretter trombocytterverdien månedlig. Maksimal ukentlig dose skal ikke overstige 10 mikrog/kg.

Juster dosen på følgende måte:

Trombocytterverdi ($\times 10^9/l$)	Tiltak
< 50	Øk dosen som gis én gang i uken, med 1 mikrog/kg
> 150 i to påfølgende uker	Reduser dosen som gis én gang i uken, med 1 mikrog/kg
> 250	Stopp administreringen, fortsett å vurdere trombocytterverdien ukentlig Når trombocytterverdien har falt til $< 150 \times 10^9/l$, gjenopptas doseringen med dosen som gis én gang i uken, redusert med 1 mikrog/kg

Trombocytteresponsen kan variere fra person til person, og hos noen pasienter kan antall trombocytter derfor falle brått til under $50 \times 10^9/l$ etter reduksjon av dosen eller seponering av behandlingen. I disse tilfellene, og hvis det er klinisk hensiktsmessig, kan høyere cutoff-verdier for antall trombocytter ved reduksjon av dosen ($200 \times 10^9/l$) og avbrudd i behandlingen ($400 \times 10^9/l$) overveies ut fra en medisinsk vurdering.

Ved manglende respons eller manglende opprettholdelse av trombocytterespons med romiplostim innenfor anbefalt doseringsområde, bør man lete etter årsaksfaktorer (se pkt. 4.4, tap av respons på romiplostim).

Behandlingsavbrudd

Avbryt behandlingen med romiplostim dersom trombocytterverdien ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig til å unngå klinisk viktig blødning etter fire uker med romiplostimbehandling med høyeste ukentlige dose på 10 mikrog/kg.

Pasientene bør regelmessig undersøkes klinisk, og videre behandling avgjøres på individuelt grunnlag av behandlende lege, og hos ikke-splenektomerte pasienter bør dette omfatte vurdering i forhold til splenektomi. Tilbakefall av trombocytopeni er sannsynlig etter behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Det er ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt hos pasienter < 65 år og ≥ 65 år (se pkt. 5.1). Selv om det på grunnlag av disse dataene ikke er nødvendig med en dosejustering for eldre pasienter, anbefales det å utvise forsiktighet ettersom kliniske forsøk så langt kun har omfattet et lite antall eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av romiplostim 250/500 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning, også benyttet til egenadministrasjon hos egnede voksne pasienter, har ikke blitt fastslått hos pasienter under 18 år. Egenadministrasjon av romiplostim er ikke tillatt for pediatriske pasienter. Det finnes ingen tilgjengelige data. Andre legemiddelformer/styrker kan være bedre egnet til administrasjon til denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Romiplostim skal ikke brukes av pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score ≥ 7), med mindre den forventede nytten er større enn den fastslåtte risikoen for portalvenetrombose hos pasienter med trombocytopeni assosiert med leversvikt behandlet med trombopoietin (TPO)-agonister (se pkt. 4.4).

Hvis bruken av romiplostim anses som nødvendig, må trombocyttdverdien overvåkes tett for å minimere risikoen for tromboemboliske komplikasjoner.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt gjennomført formelle kliniske utprøvinger i disse pasientpopulasjonene. Nplate må brukes med forsiktighet i disse populasjonene.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Etter rekonstituering av pulveret administreres Nplate injeksjonsvæske, oppløsning subkutan. Injeksjonsvolumet kan være veldig lite. Det må utvises forsiktighet ved tillaging av Nplate under beregning av dosen og rekonstitusjon med riktig mengde sterilt vann til injeksjonsvæsker. Det må utvises spesiell forsiktighet for å sikre at riktig volum av Nplate trekkes ut fra hetteglasset for subkutan administrasjon – en sprøyte med gradinndelinger på 0,01 ml må brukes.

Pasienter som har hatt et stabilt trombocytantall $\geq 50 \times 10^9/l$ i minst 4 uker uten dosejustering, kan selv administrere Nplate injeksjonsvæske, oppløsning dersom overvåkende lege mener det er aktuelt. Pasienter som er egnet for egenadministrasjon av Nplate, må få opplæring i prosedyren.

Etter de første 4 ukene med egenadministrasjon, bør pasienten igjen observeres mens han/hun rekonstituerer og administrerer Nplate. Kun pasienter som viser at de er i stand til å rekonstituere og administrere Nplate selv, får lov til å fortsette med dette.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og administrasjon av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor *E. coli*-deriverte proteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tilbakefall av trombocytopeni og blødning etter avbrutt behandling

Etter avbrutt behandling med romiplostim er det sannsynlig at trombocytopenien vender tilbake. Det er en økt risiko for blødning hvis behandlingen med romiplostim avbrytes mens det gis antikoagulantia eller trombocytthemmende midler. Pasienter må overvåkes nøye med tanke på nedgang i trombocyttdverdier og behandles medisinsk for å unngå blødning etter avbrutt romiplostimbehandling. Hvis behandling med romiplostim avbrytes, anbefales gjenopptagelse av ITP-behandlingen i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer. Ytterligere medisinsk behandling kan omfatte seponering av antikoagulantia og/eller trombocytthemmende midler, reversering av antikoagulering eller trombocyttilskudd.

Økt retikulin i benmargen

Man tror at økt retikulin i benmargen er et resultat av TPO-reseptorstimulering, som etterfølges av et økt antall megakaryocytter i benmargen, som deretter kan frigjøre cytokiner. Økt retikulin kan være foranlediget av morfologiske endringer i perifere blodceller og kan påvises ved benmargsbiopsi. Det anbefales derfor å utføre undersøkelser med tanke på cellulære morfologiske avvik ved hjelp av blodutstryk fra perifert blod, og fullstendig blodtelling (CBC) før og under behandlingen med romiplostim. Se pkt. 4.8 for informasjon om økninger i retikulin observert ved kliniske forsøk med romiplostim.

Hvis det blir observert tap i effekt og avvik i blodutstryk fra perifert blod hos pasientene, skal administrering av romiplostim avbrytes, en klinisk undersøkelse gjennomføres og en benmargsbiopsi med egnet farging for retikulin vurderes. Det gjøres en sammenligning med en tidligere benmargsbiopsi hvis en slik er tilgjengelig. Hvis effekten opprettholdes og avvik i blodutstryk fra perifert blod blir observert hos pasientene, skal legen følge relevant klinisk skjønn, inkludert overveielse av benmargsbiopsi, og risiko-nytte-vurdering av romiplostim og alternative ITP-behandlingsmuligheter bør revurderes.

Trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner

Trombocyttdverdier som ligger over normalområdet, utgjør en risiko for trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Hyppigheten av trombotiske/tromboemboliske hendelser som ble observert i kliniske utprøvinger, var 6,0 % for romiplostim og 3,6 % for placebo. Det må utvises forsiktighet når romiplostim gis til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme, inkludert, men ikke begrenset til, arvelige (f.eks. faktor V Leiden) eller ervervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipidsyndrom), fremskreden alder, pasienter med forlengede perioder med immobilisering, maligniteter, antikonseptiva og hormonsubstitusjonsbehandling, kirurgi/traume, fedme og røyking.

Det er rapportert om tromboemboliske hendelser (TEE), inkludert portalvenetrombose, hos pasienter med kronisk leversykdom som fikk romiplostim. Romiplostim må brukes med forsiktighet i disse pasientgruppene. Retningslinjer angående dosejustering skal følges (se pkt. 4.2).

Medisineringsfeil

Det er rapportert om medisineringsfeil, inkludert overdosering og underdosering, hos pasienter som får Nplate, retningslinjene for beregning og justering av dosen skal følges (se pkt. 4.2).

Overdosering kan føre til en for stor økning i trombocyttdantallet, som er forbundet med trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Hvis trombocyttdantallet blir for høyt, seponeres bruken av Nplate og trombocyttdantallet overvåkes. Igangsett behandlingen med Nplate igjen i henhold til doserings- og administrasjonsanbefalingene. Underdosering kan føre til lavere trombocyttdantall enn forventet og mulighet for blødning. Trombocyttdantallet skal overvåkes hos pasienter som får Nplate (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.9).

Utvikling av eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

En positiv nytte/risiko-profil for romiplostim er kun fastslått i behandlingen av trombocytopeni som forbindes med kronisk ITP, og romiplostim skal ikke brukes ved andre kliniske tilstander som forbindes med trombocytopeni.

Hos voksne og eldre må diagnosen ITP være bekreftet ved å utelukke andre kliniske tilstander der trombocytopeni er til stede, og særlig må en MDS-diagnose ekskluderes. Benmargsaspirat og biopsi bør vanligvis ha vært utført under sykdoms- og behandlingsforløpet, spesielt hos pasienter over 60 år, pasienter med systemiske symptomer eller unormale tegn, som en økning i perifere blastceller.

I kliniske studier av behandling med romiplostim hos pasienter med MDS, ble det observert tilfeller med forbigående økninger i antallet blastceller, og det ble rapportert om tilfeller med sykdomsprogresjon fra MDS til AML. I en randomisert, placebokontrollert studie med MDS-pasienter ble behandlingen med romiplostim stanset før tiden på grunn av en tallmessig overvekt av sykdomsprogresjon til AML og en økning i sirkulerende blaster på mer enn 10 % hos pasienter som fikk romiplostim. I de tilfellene som ble observert med sykdomsprogresjon fra MDS til AML, hadde pasienter med RAEB-1-klassifisering av MDS ved baseline større sannsynlighet for å oppleve sykdomsprogresjon til AML sammenlignet med MDS med lavere risiko.

Utenom kliniske studier må ikke romiplostim brukes for behandling av trombocytopeni som skyldes MDS eller andre årsaker til trombocytopeni enn ITP.

Tap av respons på romiplostim

Tap av respons eller svikt i opprettholdelse av trombocyttesrespons ved romiplostimbehandling innenfor det anbefalte doseringsområdet bør føre til vurdering av årsaksfaktorer, inkludert immunogenisitet (se pkt. 4.8) og økt retikulin i benmargen (se ovenfor).

Effekter av romiplostim på røde og hvite blodlegemer

Endringer i parametere for røde (reduksjon) og hvite (økning) blodlegemer er observert ved ikke-kliniske toksikologistudier (rotter og aper) og hos ITP-pasienter. Samtidig anemi og leukocytose (innenfor et vindu på 4 uker) kan oppstå hos pasienter uavhengig av splenektomi-status, men har vært sett hyppigere hos pasienter som tidligere hadde gjennomgått splenektomi. Overvåking av disse parametere bør vurderes hos pasienter som behandles med romiplostim.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Potensiell interaksjon på grunn av binding til plasmaproteiner mellom romiplostim og legemidler administrert samtidig er ukjent.

Legemidler som ble brukt til behandling av ITP i kombinasjon med romiplostim i kliniske utprøvningsstudier, inkluderte kortikosteroider, danazol og/eller azatioprin, intravenøs immunglobulin (IVIG) og anti-D-immunglobulin. Trombocytverdiene skal overvåkes når romiplostim kombineres med andre legemidler til behandling av ITP, for å unngå trombocytverdiene utenfor det anbefalte området (se pkt. 4.2).

Bruken av kortikosteroider, danazol og azatioprin kan muligens reduseres eller avbrytes når de gis i kombinasjon med romiplostim (se pkt. 5.1). Trombocytverdiene bør overvåkes ved reduksjon eller seponering av annen ITP-behandling, slik at man unngår trombocytverdiene under anbefalt område (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av romiplostim hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist at romiplostim krysset placenta og økte trombocytallet hos fostre. Postimplantasjonstap og en liten økning i perinatal dødelighet for avkom forekom også i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Romiplostim er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om romiplostim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om å avslutte ammingen eller avslutte/avstå fra behandlingen med romiplostim, der det tas hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene av behandlingen for kvinnen.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nplate har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I kliniske utprøvnings opplevde enkelte pasienter milde til moderate forbigående svimmelhetsanfall.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Basert på en analyse av alle voksne ITP-pasienter som fikk romiplostim i 4 kontrollerte og 5 ukontrollerte kliniske utprøvnings, var den totale nyforekomsten av samtlige bivirkninger hos forsøkspersonene som ble behandlet med romiplostim, 91,5 % (248/271). Den gjennomsnittlige varigheten for denne studiepopulasjonens eksponering for romiplostim var 50 uker.

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme ved behandling med Nplate, er: tilbakefall av trombocytopeni og blødninger etter behandlingsavbrudd, økt retikulin i benmargen, trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner, medisineringsfeil og sykdomsprogresjon av eksisterende MDS til AML. De vanligst observerte bivirkningene omfatter overfølsomhetsreaksjoner (iberegnet tilfeller av hudutslett, urticaria og angioødem) og hodepine.

Tabell med liste over bivirkninger

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert MedDRA-definerte organklassesystem og hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende nyforekomst.

MedDRA-organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Gastroenteritt	Influensa Lokalisert infeksjon Nasofaryngitt

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Multiple myelomer Myelofibrose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Benmargssykdom* Trombocytopeni* Anemi	Aplastisk anemi Benmargssvikt Leukocytose Splenomegali Trombocytemi Økt antall trombocytter Unormalt antall trombocytter
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet**	Angioødem	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Alkoholintoleranse Anoreksi Nedsatt appetitt Dehydrering Urinsyregikt
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Depresjon Unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Migrene Parestesi	Klonus Dysgeusi Hypoestesi Hypogeusi Perifer nevropati Trombose i sinus transversus
Øyesykdommer			Konjunktivalblødning Akkomodasjonsforstyrrelser Blindhet Øyesykdom Øyepruritus Økt tåresekresjon Papillødem Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Myokardinfarkt Økt hjertefrekvens
Karsykdommer		Rødme	Dyp venetrombose Hypotensjon Perifer embolisme Perifer iskemi Flebitt Overfladisk tromboflebitt Trombose Erytromelalgi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeemboli*	Hoste Rhinoré Tørr hals Dyspné Tett nese Smertefull respirasjon

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Diaré Abdominalsmerte Forstoppelse Dyspepsi	Oppkast Blødning fra rektum Dårlig ånde Dysfagi Gastroøsofageal reflukssykdom Hematochezi Blødning fra munnen Abdominalt ubehag Stomatitt Misfarging av tenner
Sykdommer i lever og galleveier			Portalvenetrombose Forhøyede transaminaser
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Ekkymose Utslett	Alopeci Fotosensitivitetsreaksjon Akne Kontaktdermatitt Tørr hud Eksem Erytem Eksfoliativt utslett Unormal hårvekst Prurigo Purpura Papuløst utslett Pruritisk utslett Hudnoduler Unormal lukt fra huden Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Smarter i ekstremitetene Ryggsmerter Skjelettsmerter	Muskelstivhet Muskelsvakhet Skuldresmerter Muskelrykninger
Sykdommer i nyre- og urinveier			Proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Vaginal blødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmatte Perifert ødem Influensalignende sykdom Smerte Asteni Pyreksi Frysninger Reaksjon på injeksjonsstedet	Blødning på injeksjonsstedet Brystsmerte Irritabilitet Malaise Ansiktsødem Følelse av varme Anspenhet

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser			Økt blodtrykk Forhøyet laktatdehydrogenase i blodet Økt kroppstemperatur Vekttap Vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon	

* se pkt. 4.4

** Overfølsomhetsreaksjoner omfatter tilfeller av utslett, urticaria og angioødem

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tillegg er det fastslått at bivirkningene nedenfor kan relateres til behandling med romiplostim.

Trombocytose

Basert på en analyse av alle voksne ITP-pasienter som fikk romiplostim i 4 kontrollerte og 5 ukontrollerte kliniske utprøvnings, ble det rapportert om 3 tilfeller av trombocytose, n = 271. Det ble ikke rapportert om kliniske ettervirkninger hos noen av de tre forsøkspersonene som følge av de forhøyede trombocytverdiene.

Trombocytopeni etter avsluttet behandling

Basert på en analyse av alle voksne ITP-pasienter som fikk romiplostim i 4 kontrollerte og 5 ukontrollerte kliniske utprøvnings, ble det rapportert om 4 tilfeller av trombocytopeni etter avslutning av behandlingen, n = 271 (se pkt. 4.4).

Utvikling av eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

I en randomisert, placebokontrollert studie hos forsøkspersoner med MDS, ble behandlingen med romiplostim stanset før tiden på grunn av at det ble observert en tallmessig økning i tilfeller med sykdomsprogresjon fra MDS til AML, samt forbigående økninger i antall blastceller, hos pasienter som ble behandlet med romiplostim, sammenlignet med placebo. I de tilfellene som ble observert med sykdomsprogresjon fra MDS til AML, hadde pasienter med RAEB-1-klassifisering av MDS ved baseline større sannsynlighet for å oppleve sykdomsprogresjon til AML (se punkt 4.4). Generell overlevelse var som med placebo.

Økt retikulin i benmargen

I kliniske utprøvnings ble behandlingen med romiplostim avbrutt hos 4 av 271 pasienter på grunn av deponering av retikulin i benmargen. Hos ytterligere 6 pasienter ble retikulin observert etter benmargsbiopsi (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

Kliniske utprøvnings hos voksne ITP-pasienter undersøkte antistoffer mot romiplostim.

Mens 5,8 % og 3,9 % av pasientene testet positivt for utvikling av bindende antistoffer mot henholdsvis romiplostim og TPO, var det kun 2 pasienter (0,4 %) som testet positivt for nøytraliserende antistoffer mot romiplostim, men disse antistoffene krysstegerte ikke med endogent TPO. Begge pasientene testet negativt for nøytraliserende antistoffer mot romiplostim 4 måneder etter doseringsslutt. Insidensen av eksisterende antistoffer mot romiplostim og TPO var henholdsvis 8,0 % og 5,4 %.

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hvis det finnes mistanke om dannelse av nøytraliserende antistoffer, skal den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen (se pkt. 6 i pakningsvedlegget) kontaktes for antistofftesting.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke notert bivirkninger hos rotter som ble gitt en enkeltdose på 1000 mikrog/kg, eller hos aper etter gjentatt administrering av romiplostim i doser på 500 mikrog/kg (henholdsvis 100 eller 50 ganger den maksimale kliniske dosen på 10 mikrog/kg).

Ved overdosering kan trombocyttdverdiene øke kraftig, noe som kan resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Hvis trombocyttdverdiene øker kraftig, skal behandlingen med Nplate avbrytes og trombocyttdverdiene overvåkes. Start behandlingen med Nplate på nytt i henhold til anbefalingene for dosering og administrasjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02BX04

Virkningsmekanisme

Romiplostim er et Fc-peptid-fusjonsprotein (peptidantistoff) som stimulerer og aktiverer intracellulære transkripsjonelle signalveier via TPO-reseptoren (også kjent som cMpl) til å øke blodplateproduksjon. Peptidantistoffmolekylet er sammensatt av et Fc-domene fra humant immunoglobulin IgG1, hvor hver enkeltkjede er kovalent bundet ved C-terminalen til en peptidkjede med 2 TPO-reseptorbindende domener.

Romiplostim har ingen aminosyresekvenshomologi til endogent TPO. Ved prekliniske og kliniske utprøvnings krysstesterte ingen anti-romiplostim-antistoffer med endogent TPO.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av romiplostim er evaluert i opptil 3 år med kontinuerlig behandling. Behandling med romiplostim har i kliniske utprøvnings vist en doseavhengig økning i antall trombocytter. Det tar ca. 10–14 dager å oppnå maksimal effekt på antall trombocytter, uavhengig av dosen. Etter en enkel, subkutan dose på 1 til 10 mikrog/kg romiplostim hos ITP-pasienter, var maksimalt antall trombocytter 1,3 til 14,9 ganger større enn trombocyttdverdien ved baseline over en periode på 2 til 3 uker, og responsen var variabel blant pasientene. Trombocyttdverdiene hos ITP-pasienter som fikk 6 ukentlige romiplostimdoser på 1 eller 3 mikrog/kg, var innenfor området 50 til 450 x 10⁹/l for de fleste pasientene. Av de 271 pasientene som fikk romiplostim i kliniske ITP-utprøvnings, var 55 pasienter (20 %) 65 år eller eldre, og 27 (10 %) var 75 år eller eldre. Ingen ulikheter i sikkerhet eller effekt ble observert mellom eldre og yngre pasienter i de placebokontrollerte studiene.

Resultater fra pivotale, placebokontrollerte studier

Sikkerhet og effekt av romiplostim ble evaluert i to placebo-kontrollerte, dobbeltblinde studier hos voksne personer med ITP som hadde gjennomført minst en behandling før inklusjon i studien og er representative for hele spekteret av slike ITP-pasienter.

I studie S1 (212) ble det evaluert pasienter som ikke var splenektomert, og som hadde en utilstrekkelig respons eller var intolerante overfor tidligere terapier. Pasientene hadde vært diagnostisert med ITP i ca. 2 år ved inklusjon i studien. Pasientene hadde en median på 3 (variasjon 1 til 7) behandlinger for ITP før inklusjon i studien. Tidligere behandlinger omfattet kortikosteroider (90 % av alle pasienter), immunglobuliner (76 %), rituximab (29 %), cytotoxisk behandling (21 %), danazol (11 %) og azatioprin (5 %). Pasientene hadde mediane trombocyttdverdier på $19 \times 10^9/l$ ved inklusjon i studien.

I studie S2 (105) ble det evaluert pasienter som var splenektomert, og som fortsatt hadde trombocytopeni. Pasientene hadde vært diagnostisert med ITP i ca. 8 år ved inklusjon i studien. I tillegg til splenektomi hadde pasientene en median på 6 (variasjon 3 til 10) behandlinger for ITP før inklusjon i studien. Tidligere behandlinger omfattet kortikosteroider (98 % av alle pasienter), immunglobuliner (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxisk behandling (68 %) og azatioprin (24 %). Pasientene hadde mediane trombocyttdverdier på $14 \times 10^9/l$ ved inklusjon i studien.

Begge studier hadde lignende design. Pasientene (≥ 18 år) ble randomisert i forholdet 2:1 for å motta en startdose romiplostim på 1 mikrog/kg eller placebo. Pasientene fikk ukentlige subkutane enkeltinjeksjoner i 24 uker. Dosene ble justert for å opprettholde antallet trombocytter (på 50 til $200 \times 10^9/l$). I begge studier ble effekten bestemt ved økningen i pasientandelen som oppnådde en varig trombocytterespons. Median gjennomsnittlig ukentlig dose til splenektomerte pasienter var 3 mikrog/kg og til ikke splenektomerte pasienter 2 mikrog/kg.

En signifikant høyere andel av pasientene som fikk romiplostim, oppnådde en varig trombocytterespons sammenlignet med pasientene som fikk placebo i begge studiene. Etter de første 4 ukene av studien opprettholdt romiplostim trombocyttdverdier $\geq 50 \times 10^9/l$ hos 50 % til 70 % av pasientene i løpet av behandlingsperioden på 6 måneder i de placebokontrollerte studiene. I placebogruppen oppnådde 0 % til 7 % av pasientene en respons i trombocyttdverdiene i løpet av behandlingen på 6 måneder. En oppsummering av de viktigste effekt-endepunktene er vist nedenfor.

Oppsummering av de viktigste effekt-endepunktene fra placebokontrollerte studier

	Studie 1 ikke-splenektomerte pasienter		Studie 2 splenektomerte pasienter		Kombinert studie 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Antall (%) pasienter med varig trombocytterespons^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-verdi	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antall (%) pasienter med total trombocytterespons^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Studie 1 ikke-splenektomerte pasienter		Studie 2 splenektomerte pasienter		Kombinert studie 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Gjennomsnittlig antall uker med trombocyttespons^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antall (%) pasienter som trengte akuttterapi^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-verdi	0,001		0,0175		< 0,0001	
Antall (%) pasienter med varig trombocyttespons ved stabil dose^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-verdi	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varig trombocyttespons ble definert som ukentlig trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$, 6 eller flere ganger i studieukene 18–25, uten bruk av akuttterapi på noe tidspunkt i behandlingsperioden.

^b Total trombocyttespons er definert som oppnåelse av varige eller kortvarige trombocyttesponser. Kortvarig trombocyttespons ble definert som ukentlig trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$, 4 eller flere ganger i løpet av studieukene 2–25, men uten varig trombocyttespons. Pasienten har muligens ikke en ukentlig respons innenfor en periode på 8 uker etter å ha mottatt akuttmedisinering.

^c Antall uker med trombocyttespons er definert som antall uker med trombocytterverdi $\geq 50 \times 10^9/l$ i løpet av studieukene 2–25. Pasienten har muligens ikke en ukentlig respons innenfor en periode på 8 uker etter å ha mottatt akuttmedisinering.

^d Akuttmedisinering defineres som enhver terapi som administreres for å øke antall trombocytter. Pasienter som trengte akuttmedisinering, ble ikke vurdert for varig trombocyttespons. Akuttmedisineringsprosedyrer som ble tillatt i studien, var IVIG, trombocyttertransfusjon, anti-D-immunglobulin og kortikosteroider.

^e Stabil dose defineres som dosen som opprettholdes med en variasjon på ± 1 mikrog/kg i løpet av de siste 8 ukene av behandlingen.

Resultater fra studier sammenlignet med standard behandling hos ikke-splenektomerte pasienter

Studie S3 (131) var en åpen, randomisert studie over 52 uker med pasienter som mottok romiplostim eller standard medisinsk behandling. Denne studien vurderte ikke-splenektomerte pasienter med ITP og trombocytterverdier $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim ble administrert til 157 pasienter via subkutan injeksjon (SC) en gang ukentlig, med en startdose på 3 mikrog/kg, og justert i løpet av studien innenfor et omfang på 1–10 mikrog/kg for å holde trombocytterverdien mellom 50 og $200 \times 10^9/l$, 77 pasienter fikk standard behandling i henhold til standard institusjonspraksis eller terapeutiske retningslinjer.

Den totale nyforekomsten av splenektomi var 8,9 % (14 av 157 pasienter) i romiplostimgruppen, sammenlignet med 36,4 % (28 av 77 pasienter) i gruppen som fikk standard behandling, med en odds ratio (romiplostim vs. standard behandling) på 0,17 (95 % KI: 0,08, 0,35).

Den totale nyforekomsten av manglende behandlingseffekt var 11,5 % (18 av 157 pasienter) i romiplostimgruppen sammenlignet med 29,9 % (23 av 77 pasienter) i gruppen som fikk standard behandling, med en odds ratio (romiplostim vs. standard behandling) på 0,31 (95 % KI: 0,15, 0,61).

Av de 157 pasientene som ble randomisert til romiplostimgruppen, var det tre pasienter som ikke fikk romiplostim. Blant de 154 pasientene som fikk romiplostim, var total median eksponering for romiplostim 52,0 uker, og den varierte fra 2 til 53 uker. Den hyppigst brukte ukedosen var 3-5 mikrog/kg (henholdsvis 25- og 75-persentilen; median 3 mikrog/kg).

Av de 77 pasientene som ble randomisert til standard behandling, var det to pasienter som ikke fikk standard behandling. Blant de 75 pasientene som fikk minst én dose standard behandling, var total median eksponering for standard behandling 51 uker, og den varierte fra 0,4 til 52 uker.

Reduksjon i tillatte samtidige medikamentelle ITP-behandlinger

I begge placebokontrollerte, dobbeltblinde studier kunne pasienter som allerede fikk en medikamentell ITP-behandling etter et fast doseringsskjema, fortsette med disse behandlingene i løpet av studien (kortikosteroider, danazol og/eller azatioprin). 21 ikke-splenektomerte og 18 splenektomerte pasienter fikk medikamentell ITP-behandling i studien (hovedsakelig kortikosteroider) ved studiens start. Alle (100 %) splenektomerte pasienter som fikk romiplostim, kunne redusere dosen med mer enn 25 % eller avbryte samtidige medikamentelle ITP-behandlinger ved slutten av behandlingsperioden, sammenlignet med 17 % av pasientene med placebobehandling. 73 % av ikke-splenektomerte pasienter som fikk romiplostim, kunne redusere dosen med mer enn 25 % eller avbryte samtidige medikamentelle ITP-behandlinger ved slutten av studien, sammenlignet med 50 % av pasientene som fikk placebo (se pkt. 4.5).

Blødningshendelser

Gjennom hele det kliniske ITP-programmet ble det observert en invers sammenheng mellom blødningshendelser og trombocytverdier. Alle klinisk signifikante blødningshendelser (\geq grad 3) fant sted ved trombocytverdier $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshendelser (\geq grad 2) fant sted ved trombocytverdier $< 50 \times 10^9/l$. Det ble ikke observert statistisk signifikante forskjeller i den generelle forekomsten av blødningstilfeller mellom pasienter som ble behandlet med Nplate og placebo.

I de to placebokontrollerte studiene rapporterte 9 pasienter en blødningshendelse som ble vurdert som alvorlig (5 (6,0 %) romiplostim, 4 (9,8 %) placebo; odds ratio (romiplostim/placebo) = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blødningshendelser av grad 2 eller høyere ble rapportert av 15 % av pasientene som fikk behandling med romiplostim og 34 % av pasientene som fikk placebo; (odds ratio (romiplostim/placebo) = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Nplate i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av immun trombocytopeni (idiopatisk trombocytopenisk purpura) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til romiplostim involverte målmediert disposisjon, som trolig medieres av TPO-reseptorer på trombocytter og andre celler i den trombopoetiske cellelinjen, slik som megakaryocytter.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av 3 til 15 mikrog/kg romiplostim ble maksimalt serumnivå av romiplostim hos ITP-pasienter oppnådd etter 7–50 timer (median 14 timer). Serumkonsentrasjonene varierte blant pasientene og korrelerte ikke med den administrerte dosen. Serumnivåer av romiplostim viste seg å være inverst relatert til trombocytverdier.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av romiplostim etter intravenøs administrering av romiplostim avtok ikke-lineært fra 122, 78,8, til 48,2 ml/kg for intravenøse doser på henholdsvis 0,3, 1,0 og 10 mikrog/kg hos friske forsøkspersoner. Denne ikke-lineære reduksjonen i distribusjonsvolum er på linje med den målmedierte bindingen av romiplostim (til megakaryocytter og trombocytter), som kan bli mettet når de høyere dosene gis.

Eliminasjon

Halveringstiden for eliminering av romiplostim hos ITP-pasienter varierte fra 1 til 34 dager (median 3,5 dager). Elimineringen av serumromiplostim er delvis avhengig av TPO-reseptoren på trombocytter. Følgelig vil pasienter med høye trombocytterverdier ved en gitt dose få en lav serumkonsentrasjon, og omvendt. I en annen klinisk ITP-utprøving ble det ikke observert akkumulering av serumkonsentrasjonen etter 6 ukentlige doser romiplostim (3 mikrog/kg).

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til romiplostim hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke undersøkt. Romiplostims farmakokinetikk ser ikke ut til å påvirkes av alder, vekt og kjønn i noen klinisk signifikant grad.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier med flere doser romiplostim ble gjennomført hos rotter i 4 uker og hos aper i opp til 6 måneder. Generelt var effektene observert ved disse studiene relatert til romiplostims trombopoetiske aktivitet, og effektene var like, uavhengig av studievarighet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var også relatert til romiplostimadministrasjon. Myelofibrose er blitt observert i benmarg hos rotter ved alle dosenivåer som ble testet. I disse studiene ble det ikke observert myelofibrose hos dyr etter en 4 ukers rekonvalesensperiode etter behandlingen, noe som tyder på reversibilitet.

I toksikologiske studier over 1 måned av rotter og aper ble det observert en mild reduksjon i antallet røde blodlegemer, hematokrit og hemoglobin. Det forekom også en stimulerende effekt på leukocytproduksjonen, vist ved en mild økning av nøytrofiler, lymfocytter, monocytter og eosinofiler i perifere blodtelling. I en kronisk langtidsstudie av aper var det ingen effekt på erytrocytt- og leukocytlinjene når romiplostim ble administrert i 6 måneder da administrasjonen av romiplostim ble redusert fra tre ganger ukentlig til en gang hver uke. I pivotale fase 3-studier påvirket romiplostim heller ikke linjene for røde og hvite blodlegemer i forhold til hos placebobehandlede forsøkspersoner.

På grunn av dannelsen av nøytraliserende antistoffer ble de farmakodynamiske virkningene av romiplostim hos rotter ofte redusert ved administrering over lengre tid. Toksikokinetiske undersøkelser har ikke vist interaksjon av antistoffene ved de konsentrasjonene som ble målt. Selv om høye doser ble testet i dyrestudier, kan pålitelige sikkerhetsmarginer ikke estimeres på grunn av ulikheter mellom dyremodellene og mennesker med hensyn til følsomheten for den farmakodynamiske virkningen av romiplostim og virkningen av nøytraliserende antistoffer.

Karsinogenese

Det karsinogene potensialet til romiplostim er ikke blitt vurdert. Derfor er risikoen for potensiell karsinogenisitet av romiplostim hos mennesker fortsatt ukjent.

Reproduksjonstoksikologi

I alle utviklingsstudier ble det dannet nøytraliserende antistoffer, som kan ha hemmet virkningen av romiplostim. I embryoføtale utviklingsstudier hos mus og rotter ble redusert kroppsvekt hos moren kun observert hos mus. Hos mus var det tegn på økt postimplantasjonstap. I en prenatal og postnatal

utviklingsstudie hos rotter ble det funnet en økning i drektighetstid og en lett økning i hyppigheten av perinatal dødelighet blant avkommet. Det er kjent at romiplostim krysser placenta hos rotter og kan bli overført fra moren til det utviklende fosteret og stimulere føtal trombocyttoproduksjon. Romiplostim hadde ingen observert virkning på fruktbarheten hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Sukrose
L-histidin
Saltsyre (til pH-justering)
Polysorbat 20

Oppløsning:
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk stabilitet av bruksferdig produkt er dokumentert i 24 timer ved 25 °C, og i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, når det er beskyttet mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

Av mikrobiologiske hensyn må legemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det bruksferdige legemidlet ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C), beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Kan tas ut av kjøleskap i en periode på 30 dager i romtemperatur (opptil 25 °C) ved oppbevaring i originalemballasjen.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver:

5 ml endose hetteglass (type 1, klart glass) med propp (klorbutylgummi), forsegling (aluminium) og et ”flip-off”-lokk (polypropylen).

Oppløsning:

Nplate 250 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning: Ferdigfylt sprøyte (type 1, klart glass med gummistempel av bromobutyl) med 0,72 ml vann til injeksjonsvæsker for rekonstituering.

Nplate 500 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning: Ferdigfylt sprøyte (type 1, klart glass med gummistempel av bromobutyl) med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker for rekonstituering.

Pakningsstørrelse:

Nplate 250 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning:

Nplate kommer i pakninger på 1 eller 4 esker. Hver eske inneholder:

1 hetteglass med 250 mikrog romiplostim.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,72 ml vann til injeksjonsvæsker for rekonstituering.

1 stempel til den ferdigfylte sprøyten.

1 steril hetteglassadapter.

1 steril 1 ml sprøyte med luer-lock.

1 steril sikkerhetskanyle.

4 alkoholservietter.

Nplate 500 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning:

Nplate kommer i pakninger på 1 eller 4 esker. Hver eske inneholder:

1 hetteglass med 500 mikrog romiplostim.

1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker for rekonstituering.

1 stempel til den ferdigfylte sprøyten.

1 steril hetteglassadapter.

1 steril 1 ml sprøyte med luer-lock.

1 steril sikkerhetskanyle.

4 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Nplate er et sterilt, men ukonservert legemiddel og er kun ment til engangsbruk. Nplate rekonstitueres i samsvar med god, aseptisk teknikk.

Nplate 250 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Nplate 250 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres med 0,72 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 0,5 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 250 mikrog romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

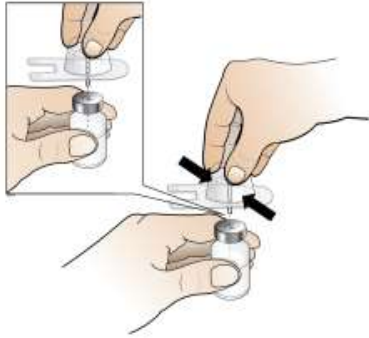

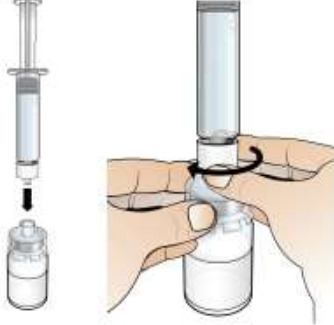
Nplate 500 mikrog pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning


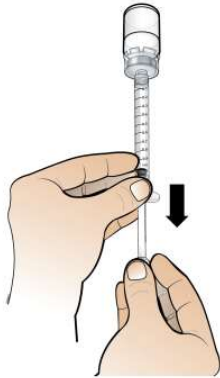
Nplate 500 mikrog pulver til injeksjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 1 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 500 mikrog romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

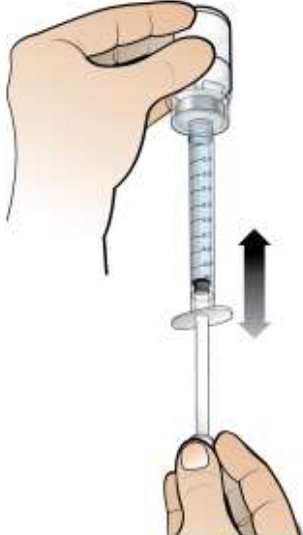
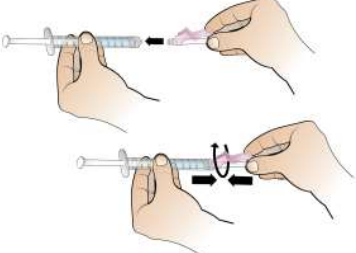


Innhold i hetteglass:

Nplate-hetteglass for engangsbruk	Totalt innhold av romiplostim i hetteglass		Volum av sterilt vann til injeksjonsvæsker		Injiserbart legemiddel og volum	Endelig konsentrasjon
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog i 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog i 1,00 ml	500 mikrog/ml

Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet anvendes umiddelbart. Hvis det bruksferdige produktet ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i kjøleskap (2 °C–8 °C), beskyttet mot lys.

<p>1. Fjern plastlokket fra hetteglasset med Nplate-pulver, og rengjør gummiproppen med alkoholservietten som følger med.</p>	
<p>2. Fest hetteglassadapteren på hetteglasset med Nplate ved å fjerne papiret fra hetteglassadapteren mens hetteglassadapteren forblir i emballasjen. La hetteglasset stå på benken, og skyv hetteglassadapteren ned midt på hetteglasset til den sitter ordentlig på plass.</p> <p>Merk: For å unngå kontaminasjon av produktet må verken nålen på hetteglassadapteren eller luer-lock-koblingen berøres.</p>	
<p>3. Fjern og kast emballasjen til hetteglassadapteren.</p>	
<p>4. Fest stempelet til den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker ved å dreie stempelet i klokkeretningen på sprøytestempelet til du føler en viss motstand.</p>	
<p>5. Hold den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker i den ene hånden, og bøy tuppen på det hvite plastdekslet nedover med den andre hånden, slik at forseglingen til det hvite plastdekslet brytes. Så snart forseglingen er brutt, skal dekslet trekkes av for å skille det grå gummilokket fra den gjennomsiktige plastspissen på sprøyten.</p>	
<p>6. La hetteglasset stå på benken, og fest den ferdigfylte sprøyten med vann til injeksjonsvæsker til hetteglassadapteren: Hold i ytterkanten av hetteglassadapteren med den ene hånden, og fest sprøytespissen til adapteren ved å vri den i klokkeretningen med den andre hånden til du føler en viss motstand.</p>	

<p>7. <u>Svært sakte og forsiktig skal alt vannet sprøytes</u> inn i hetteglasset med pulver. Vannet skal sprøytes sakte over pulveret. Roter hetteglasset FORSIKTIG til alt pulveret har løst seg opp og væsken i hetteglasset er klar og fargeløs.</p> <p><u>Hetteglasset må ikke ristes.</u></p> <p>Merk: Fra et mikrobiologisk synspunkt må produktet anvendes umiddelbart etter rekonstituering. Hvis rekonstituert produkt ikke brukes umiddelbart, skal sprøyten ikke fjernes fra hetteglassadapteren, slik at mikrobiologisk integritet opprettholdes.</p>	 <p>Merk: Det kan ta opptil 2 minutter før pulveret er fullstendig oppløst.</p>
<p>Før prosedyren fortsettes:</p> <p>Kontroller visuelt at den rekonstituerte oppløsningen ikke inneholder partikler og/eller er misfarget. Rekonstituert oppløsning skal være klar og fargeløs og skal ikke administreres dersom den inneholder partikler og/eller er misfarget.</p> <p>Kontroller at pulveret er fullstendig oppløst før sprøyten fjernes.</p>	
<p>8. Løsne den tomme ferdigfylte sprøyten fra hetteglassadapteren.</p>	
<p>9. Ta administrasjonssprøyten på 1 ml ut av emballasjen. Fest sprøyten på 1 ml til hetteglassadapteren på den <u>rekonstituerte oppløsningen</u> ved å dreie sprøytespissen på hetteglassadapteren til du føler en viss motstand.</p>	
<p>10. Snu den monterte sprøyte-hetteglass-enheten opp ned, slik at hetteglasset med rekonstituert produkt er over sprøyten. Trekk hele legemiddeloppløsningen inn i administrasjonssprøyten.</p> <p>Pass på at stempelet holdes inne i sprøyten.</p>	

<p>11. Sørg for at administrasjonssprøyten inneholder korrekt mengde oppløsning ift. pasientdosen ved å injisere eventuell ekstra oppløsning tilbake i hetteglasset.</p> <p>Merk: Tøm sprøyten for luftbobler for å sikre at sprøyten inneholder korrekt mengde oppløsning.</p>	
<p>12. Vri løs administrasjonssprøyten fra hetteglassadapteren.</p> <p>Fest sikkerhetskanylen til den fylte administrasjonssprøyten ved å dreie nålen i klokkeretningen inn i sprøyten luer-lock-kobling.</p>	
<p>13. Klargjør injeksjonsstedet med en ny alkoholserviett. Trekk det rosa sikkerhetsdekslet tilbake, mot sprøyten og bort fra nålen.</p> <p>Ta den gjennomsiktige nålebeskyttelsen av den klargjorte sprøyten ved å holde sprøyten i den ene hånden og forsiktig dra beskyttelsen rett av med den andre hånden.</p>	
<p>14. Injiser subkutant i samsvar med lokale retningslinjer og god aseptisk praksis.</p>	
<p>15. Etter injeksjon skal det rosa sikkerhetsdekslet aktiveres ved at det skyves forover med samme hånd til du hører og/eller kjenner at det klikker/låses på plass.</p>	
<p>16. Sprøyten og nålen skal umiddelbart avhendes i en egnet beholder for skarpt medisinsk utstyr.</p>	

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. februar 2009
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal i samarbeid med den nasjonale samordningsmyndigheten utarbeide følgende opplæringsverktøy, og skal iverksette dette programmet på nasjonal basis.

Dosekalkulator

- Leger som deltar i forskrivning av romiplostim, utstyres med en dosekalkulator for å gjøre det enklere å beregne korrekt dose, og som en veiledning til korrekte rekonstituerings-, fortynnings- (om nødvendig) og administrasjonsprosedyrer.

Pakke for hjemmeadministreringstrening (HAT)

- Leger som uttrykker interesse for å sette i gang egenadministrering for visse pasienter, får utdelt en HAT-pakke for disse pasientene. HAT-pakken inneholder materiell for helsepersonell om hvordan de skal velge ut og lære opp pasienter i egenadministrering av romiplostim, og for pasienter, for å hjelpe dem med prosessen med forberedelse og egenadministrering av korrekt dose romiplostim.
- Da egenadministrering av Nplate ikke er tillatt for pediatriske pasienter, er HAT-pakken kun ment for bruk hos voksne pasienter og ikke hos pediatriske pasienter.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 125 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 125 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,25 ml oppløsning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass.

4 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i det originale hetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nplate 125

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nplate 125 mikrog pulver til injeksjonsvæske
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

125 mikrog

6. ANNET

Amgen Europe B.V.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 250 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,5 ml oppløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass.

4 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nplate 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nplate 250 mikrog pulver til injeksjonsvæske
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mikrog

6. ANNET

Amgen Europe B.V.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 500 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 500 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 1 ml oppløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass.

4 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nplate 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nplate 500 mikrog pulver til injeksjonsvæske
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mikrog

6. ANNET

Amgen Europe B.V.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

REKONSTITUERINGSPAKKENS INDRE EMBALLASJE UTEN "BLUE BOX"

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 250 mikrogram pulver og oppløsning til injeksjonsvæske
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 250 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,5 ml oppløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.
Oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG -INNHold

Komponent i multipakning, må ikke selges separat. 1 pakning inneholder:

- 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
- 1 ferdigfylt sprøyte med 0,72 ml oppløsningsvæske.
- 1 stempel til ferdigfylt sprøyte.
- 1 steril hetteglassadapter.
- 1 steril 1 ml Luer-lock-sprøyte.
- 1 steril sikkerhetskanyle.
- 4 alkoholservietter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/08/497/006 – 1 pakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nplate 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

REKONSTITUERINGSPAKKENS YTRE EMBALLASJE MED "BLUE BOX"

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 250 mikrogram pulver og oppløsning til injeksjonsvæske
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 250 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 0,5 ml oppløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.
Oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG -INNHold

1 pakning inneholder:

Multipakning med 4 esker

Hver eske inneholder:

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,72 ml oppløsningsvæske.

1 stempel til ferdigfylt sprøyte.

1 steril hetteglassadapter.

1 steril 1 ml Luer-lock-sprøyte.

1 steril sikkerhetskanyle.

4 alkoholservietter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/08/497/005 – pakning med 1

EU/1/08/497/006 – pakning med 4

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nplate 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ, INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oppløsningsvæske for Nplate
Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL ENHETER

0,72 ml

6. ANNET

Til sett på 250 µg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

REKONSTITUERINGSPAKKENS INDRE EMBALLASJE UTEN "BLUE BOX"

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 500 mikrogram pulver og oppløsning til injeksjonsvæske
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 500 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 1 ml oppløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.
Oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG -INNHold

Komponent i multipakning, må ikke selges separat.
1 pakning inneholder:
1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml oppløsningsvæske.
1 stempel til ferdigfylt sprøyte.
1 steril hetteglassadapter.
1 steril 1 ml Luer-lock-sprøyte.
1 steril sikkerhetskanyle.
4 alkoholservietter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/08/497/008 – 1 pakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nplate 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

REKONSTITUERINGSPAKKENS YTRE EMBALLASJE MED "BLUE BOX"

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nplate 500 mikrogram pulver og oppløsning til injeksjonsvæske
romiplostim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hetteglass med 500 mikrogram romiplostim. Etter rekonstituering inneholder et administrasjonsvolum på 1 ml oppløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.
Oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG -INNHold

1 pakning inneholder:

Multipakning med 4 esker

Hver eske inneholder:

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml oppløsningsvæske.

1 stempel til ferdigfylt sprøyte.

1 steril hetteglassadapter.

1 steril 1 ml Luer-lock-sprøyte.

1 steril sikkerhetskanyle.

4 alkoholservietter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 25 °C eller i kjøleskap (2 °C - 8 °C) når det beskyttes mot lys og oppbevares i originalhetteglasset.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/08/497/007 – pakning med 1

EU/1/08/497/008 – pakning med 4

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nplate 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ, INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oppløsningsvæske for Nplate
Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL ENHETER

1,2 ml

6. ANNET

Til sett på 500 µg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nplate 125 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Nplate 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Nplate 500 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
romiplostim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nplate er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nplate
3. Hvordan du bruker Nplate
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nplate
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nplate er og hva det brukes mot

Det aktive virkestoffet i Nplate er romiplostim, som er et protein som blir brukt til behandling av lave trombocyttdverdier hos pasienter med immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP). ITP er en sykdom der kroppens immunsystem ødelegger sine egne blodplater (trombocytter). Blodplater er blodcellene som sørger for å tette igjen sår og stoppe blødninger. Veldig lave trombocyttdverdier kan forårsake blåmerker og alvorlig blødning.

Nplate blir brukt til å behandle pasienter over 1 år, som har eller ikke har fått milten fjernet på grunn av kronisk ITP, og som tidligere har blitt behandlet med kortikosteroider eller immunglobuliner, der disse behandlingene ikke gir ønsket effekt.

Nplate virker ved å stimulere benmargen (den delen av benet som produserer blodceller) til å produsere flere blodplater. Dette bør bidra til å forhindre blåmerker og blødning assosiert med ITP.

2. Hva du må vite før du bruker Nplate

Bruk ikke Nplate:

- dersom du er allergisk overfor romiplostim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler som er fremstilt med DNA-teknologi ved bruk av mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Dersom du slutter å ta Nplate, er det sannsynlig at du får lave trombocyttdverdier (trombocytopeni) igjen. Dersom du slutter å ta Nplate, må trombocyttdverdiene overvåkes, og legen vil diskutere relevante forholdsregler med deg.

- Dersom du har risiko for å få blodpropp eller blodpropp er vanlig i familien. Risikoen for å få blodpropp kan også være økt hvis du:
 - har leverproblemer
 - er eldre (≥ 65 år)
 - er sengeliggende
 - har kreft
 - bruker p-piller eller hormonsubstitusjonsbehandling
 - nylig er blitt operert eller skadet
 - er overvektig
 - røyker

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Nplate.

Dersom du har veldig høye trombocytterverdier, kan dette øke risikoen for blodpropp. Legen vil justere dosen Nplate for å sørge for at trombocytterverdien ikke blir for høy.

Endringer i benmargen (økt retikulin og mulig benmargfibrose)

Langvarig bruk av Nplate kan medføre endringer i benmargen. Disse endringene kan føre til abnormale blodceller eller at kroppen begynner å produsere færre blodceller. Den milde formen for slike benmargsendringer kalles "økt retikulin" og er blitt observert i kliniske studier av Nplate. Det er ikke kjent om dette kan utvikle seg til en mer alvorlig form kalt "fibrose." Symptomer på benmargsendringer kan vises i form av abnormale blodprøveresultater. Legen vil avgjøre om abnormale blodprøveresultater innebærer at du bør ta benmargsprøver, eller om du bør slutte med Nplate.

Forverring av blodkreft

Legen kan bestemme at det skal tas en benmargsbiopti hvis det anses for å være nødvendig for å bekrefte at du har ITP, og ikke en annen lidelse, for eksempel myelodysplastiske syndromer (MDS). Dersom du har MDS og får Nplate, kan det hende at du vil oppleve en økning i antall blastceller, og at MDS-tilstanden forverrer seg og går over til å bli akutt myeloid leukemi, som er en type blodkreft.

Tap av respons på romiplostim

Hvis du opplever et tap av respons eller svikt i opprettholdelse av trombocytterespons ved romiplostimbehandling, vil legen vurdere årsaksfaktorene, blant annet om du har fått en økning i benmargfiber (retikulin) eller har utviklet antistoffer som nøytraliserer romiplostims aktivitet.

Barn og ungdom

Nplate anbefales ikke for barn under 1 år.

Andre legemidler og Nplate

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du også bruker legemidler som forebygger blodpropp (blodfortynnende eller blodplatehemmende midler), er det en større risiko for blødning. Legen vil diskutere dette med deg.

Dersom du bruker kortikosteroider, danazol og/eller azatioprin, som du kan ha fått foreskrevet for behandling av ITP, kan det være nødvendig å redusere dosen eller avslutte bruken når du skal ta Nplate.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke anbefalt at Nplate brukes dersom du er gravid, med mindre legen mener det er nødvendig.

Det er ikke kjent om romiplostim går over i morsmelken. Bruk av Nplate anbefales ikke dersom du ammer. Det må tas en avgjørelse om å avslutte ammingen eller avslutte romiplostimbehandlingen, der det tas hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved romiplostimterapi for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør rådføre deg med legen før du kjører eller bruker maskiner, da noen bivirkninger (f.eks. forbigående svimmelhetsanfall) kan svekke evnen til å gjøre dette på en sikker måte.

3. Hvordan du bruker Nplate

Voksne og barn (1-17 år):

Nplate vil bli gitt under direkte tilsyn av lege, som nøye vil kontrollere mengden Nplate som du får.

Nplate gis som en injeksjon en gang i uken under huden (subkutant).

Startdosen er 1 mikrogram Nplate per kilogram kroppsvekt, en gang i uken. Legen vil fortelle deg hvor mye du må bruke. Nplate må injiseres en gang i uken for å holde trombocyttdverdiene oppe. Legen vil regelmessig ta blodprøver for å måle hvordan blodplatene responderer, og kan justere dosen om nødvendig.

Når trombocyttdverdien er under kontroll, vil legen fortsatt kontrollere blodet regelmessig. Dosen kan justeres ytterligere for å opprettholde langtidskontroll over trombocyttdverdien.

Barn (1-17 år): i tillegg til å justere dosen din basert på trombocyttdverdiene, vil legen også kontrollere kroppsvekten din regelmessig slik at dosen kan justeres.

Dersom du tar for mye av Nplate

Legen sikrer at du får riktig mengde Nplate. Dersom du har fått mer Nplate enn du burde, kan det hende at dette ikke gir noen fysiske symptomer, men trombocyttdverdiene dine kan stige til svært høye nivåer, og det kan medføre økt risiko for blodkoagulering. Hvis legen har mistanke om at du har fått mer Nplate enn du skal ha, anbefales det derfor at du overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger, og at du får egnet behandling umiddelbart.

Dersom du tar for lite av Nplate

Legen sikrer at du får riktig mengde Nplate. Dersom du har fått mindre Nplate enn du burde, kan det hende at dette ikke gir noen fysiske symptomer, men trombocyttdverdiene dine kan synke, og det kan øke risikoen for blødning. Hvis legen mistenker at du har fått mindre Nplate enn du burde, anbefales det derfor at du overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger, og at du får egnet behandling umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Nplate

Dersom du har gått glipp av en dose Nplate, skal du snakke med legen om når du skal ta neste dose.

Dersom du avbryter behandling med Nplate

Dersom du avbryter behandlingen med Nplate, er det sannsynlig at den lave blodplateverdien (trombocytopeni) kommer tilbake. Legen avgjør om du bør slutte å bruke Nplate.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger hos voksne med ITP

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- hodepine
- allergisk reaksjon
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- benmargssykdom, inkludert økt benmargsfiber (retikulin)
- søvnproblemer (insomni)
- svimmelhet
- kribling eller nummenhet i hendene eller føttene (parestesi)
- migrene
- røde områder i huden (rødme)
- blodpropp i en lungepulsåre (pulmonal embolisme)
- kvalme
- diaré
- magesmerter
- fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- forstoppelse
- kløe i huden (pruritus)
- blødninger under huden (ekchymose)
- blåmerker (kontusjon)
- utslett
- leddsmerter (artralgi)
- muskelsmerter eller -svakhet (myalgi)
- smerter i hender og føtter
- muskelkramper
- ryggmerter
- skjelettsmerter
- tretthet
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- hevelser i hender og føtter (perifert ødem)
- influensalignende symptomer
- smerte
- kraftløshet (asteni)
- feber (pyreksi)
- frysninger
- kontusjon
- oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge eller hals, som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem)
- mage-tarm-katarr
- hjertebank

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer (kan vise seg i blod- eller urinprøver)

- lave trombocyttd verdier (trombocytopeni) og lave trombocyttd verdier (trombocytopeni) etter avbrytelse av behandling med Nplate

- høyere trombocyttdier enn normalt (trombocytose)
- anemi

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- benmargssvikt, en sykdom i benmargen som forårsaker arrdannelse (myelofibrose), forstørret milt (splenomegali), blødning fra skjeden (vaginal blødning), blødning fra rektum (rektal blødning), blødning fra munnen, blødning på injeksjonsstedet
- hjerteinfarkt (myokardinfarkt), økt hjertefrekvens
- svimmelhet (vertigo)
- problemer med øynene, inkludert blødning i øyet (konjunktivalblødning), vansker med å fokusere eller tåkesyn (akkomodasjonsforstyrrelse, papillødem eller øyesykdom), blindhet, kløende øyne (øyepruritus), økt tåreflom (økt lakrimasjon) eller synsforstyrrelser
- problemer med fordøyelsessystemet, inkludert oppkast, dårlig ånde, vansker med å svelge (dysfagi), fordøyelsesbesvær eller halsbrann (gastroøsofageal reflukssykdom), blod i avføringen (hematochezi), ubehag i magen, munnsår eller blemmer i munnen (stomatitt), misfargede tenner
- vekttap, vektøkning, alkoholintoleranse, tap av appetitt (anoreksi eller redusert appetitt), dehydrering
- generell følelse av uvelhet (malaise), brystmerter, irritabilitet, hevelse i ansiktet (ansiktsødem), følelse av varme, økt kroppstemperatur, nervøsitet
- influensa, lokalisert infeksjon, betennelse i neseganger og svelg (nasofaryngitt)
- problemer med nese og svelg, inkludert: hoste, rennende nese (rhinoré), tørr hals, kortpustethet eller pustevansker (dyspné), tett nese, smertefull pust (smertefull respirasjon)
- smertefulle hovne ledd forårsaket av urinsyre (næringsmiddelnedbrytningsprodukt) (urinsyregikt)
- muskelstramhet, muskelsvakhet, skuldersmerter, muskelrykninger
- problemer med nervesystemet, inkludert ufrivillige muskelsammentrekninger (klonus), smaksforstyrrelse (dysgeusi), redusert smakssans (hypogeusi), redusert sensitivitetsfølelse, spesielt i huden (hypoestesi), endring av nervefunksjonen i armer og ben (perifer nevropati), blodpropp i sinus transversus
- depresjon, unormale drømmer
- hårtap (alopeci), lysfølsomhet (fotosensitivitetsreaksjon), akne, allergisk reaksjon i huden ved kontakt med allergener (kontaktdermatitt), manifestasjoner i huden med utslett og blemmer (eksem), tørr hud, rødhet i huden (erytem), alvorlig flassende utslett (eksfoliativt utslett), unormal hårvekst, fortykning og kløe i huden på grunn av gjentatt kløe (prurigo), blødning under hudoverflaten eller blåmerker under huden (purpura), blemmende utslett i huden (papuløst utslett), kløende utslett i huden (pruritisks utslett), generelt kløende utslett (urticaria), knuter i huden (hudnoduler), unormal lukt fra huden
- problemer med blodsirkulasjonen, inkludert blodpropp i levervenen (portalvenetrombose), dyp venetrombose, lavt blodtrykk (hypotensjon), økt blodtrykk, blokkering av et blodkar eller (perifer embolisme), redusert blodgjennomstrømning i hendene, anklene eller føttene (perifer iskemi), hevelse og blodpropp i en vene, som kan være ekstremt øm når den berøres (flebitt eller overfladisk tromboflebitt), blodpropp (trombose)
- en sjelden lidelse som kjennetegnes av perioder med brennende smerte, rødhet og varme i føttene og hendene (erytromelalgi)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer (kan vise seg i blod- eller urinprøver)

- en sjelden form for anemi hvor både antall røde blodceller, hvite blodceller og trombocytter (aplastisk anemi) er redusert
- forhøyet antall hvite blodceller (leukocytose)
- økt produksjon av trombocytter (trombocytemi), økt antall trombocytter, unormalt antall av cellene i blodet som hindrer blødning (unormalt antall trombocytter)
- endringer i noen blodprøver (forhøyede transaminaser, forhøyet blodlaktatdehydrogenase)
- eller kreft i hvite blodceller (multiple myelomer)
- protein i urinen

Mulige bivirkninger hos barn med ITP

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- øvre luftveisinfeksjon
- smerte i munn og svelg (orofaryngal smerte)
- kløe i nese, rennende eller tett nese (rhinitt)
- hoste
- smerte i øvre del av magen
- diaré
- utslett
- feber (pyreksi)
- blåmerker (kontusjon)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- mage- og tarmbetennelse (gastroenteritt)
- sår hals og ubehag ved svelging (faryngitt)
- betennelse i øyet (konjunktivitt)
- øreinfeksjon
- betennelse i bihulene (sinusitt)
- hevelser i armer og ben/hender/føtter
- blødninger under hudoverflaten eller blåmerker under huden (purpura)
- kløende utslett (urticaria)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- høyere trombocyttdverdier enn vanlig (trombocytose).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nplate

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet kan tas ut av kjøleskap i en periode på 30 dager ved romtemperatur (opptil 25 °C) ved oppbevaring i originalemballasjen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nplate

- Virkestoff er romiplostim.

Hvert hetteglass med Nplate 125 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder totalt 230 mikrogram romiplostim. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 125 mikrogram romiplostim. Etter oppløsning inneholder et administrasjonsvolum på 0,25 ml oppløsning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Hvert hetteglass med Nplate 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder totalt 375 mikrogram romiplostim. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 250 mikrogram romiplostim. Etter oppløsning inneholder et administrasjonsvolum på 0,5 ml oppløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Hvert hetteglass med Nplate 500 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder totalt 625 mikrogram romiplostim. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 500 mikrogram romiplostim. Etter oppløsning inneholder et administrasjonsvolum på 1 ml oppløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.

Hvordan Nplate ser ut og innholdet i pakningen

Nplate er et hvitt pulver til injeksjonsvæske, oppløsning som leveres i et endose hetteglass.

Eske som inneholder 1 eller 4 hetteglass med enten 125 mikrogram (beige lokk), 250 mikrogram (rødt lokk) eller 500 mikrogram romiplostim (blått lokk).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Tilvirker
Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rekonstituering:

Nplate er et sterilt, men ukonservert produkt og er kun ment til engangsbruk. Nplate rekonstitueres i samsvar med god aseptisk praksis.

- **Nplate 125 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning** skal rekonstitueres med 0,44 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 0,25 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 125 mikrogram romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

eller

- **Nplate 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning** skal rekonstitueres med 0,72 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 0,5 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 250 mikrogram romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

eller

- **Nplate 500 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning** skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir et administrasjonsvolum på 1 ml. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 500 mikrogram romiplostim (se hetteglassenes innhold i tabellen nedenfor).

Innhold i hetteglass:

Nplate-hetteglass for engangsbruk	Totalt innhold av romiplostim i hetteglass		Volum av sterilt vann til injeksjonsvæsker		Injisert legemiddel og volum	Endelig konsentrasjon
125 mikrogram	230 mikrogram	+	0,44 ml	=	125 mikrogram i 0,25 ml	500 mikrogram/ml
250 mikrogram	375 mikrogram	+	0,72 ml	=	250 mikrogram i 0,50 ml	500 mikrogram/ml
500 mikrogram	625 mikrogram	+	1,20 ml	=	500 mikrogram i 1,00 ml	500 mikrogram/ml

Kun sterilt vann til injeksjonsvæsker skal brukes ved rekonstituering av legemidlet. Ikke bruk oppløsninger som inneholder natriumklorid eller bakteriostatisk vann, når legemidlet rekonstitueres.

Vann til injeksjonsvæsker skal injiseres i hetteglasset. Hetteglassets innhold kan virvles forsiktig rundt, og hetteglasset kan vendes forsiktig under oppløsning. **Ikke rist eller beveg hetteglasset kraftig.** Vanligvis tar oppløsningen av Nplate mindre enn 2 minutter. Kontroller visuelt at oppløsningen ikke inneholder partikler eller er misfarget før administrering. Rekonstituert oppløsning skal være klar og fargeløs og må ikke administreres dersom partikler og/eller misfarging er observert.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må legemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det bruksferdige produktet ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C), beskyttet mot lys.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning (nødvendig når den beregnede individuelle pasientdosen er mindre enn 23 mikrogram)

Første rekonstituering av romiplostim med angitt volum med sterilt vann for injeksjonsvæsker gir en konsentrasjon på 500 mikrogram/ml i alle hetteglasstørrelser. Hvis den beregnede individuelle pasientdosen er mindre enn 23 mikrogram, er det nødvendig med en ekstra fortynning til 125 mikrogram/ml med **steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler** for å sikre nøyaktig dosering (se tabellen under).

Retningslinjer for fortynning:

Nplate endose hetteglass	Tilsett denne mengden med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler til det rekonstituerte hetteglasset	Konsentrasjon etter fortynning
125 mikrogram	1,38 ml	125 mikrogram/ml
250 mikrogram	2,25 ml	125 mikrogram/ml
500 mikrogram	3,75 ml	125 mikrogram/ml

Kun steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler skal brukes til fortynning. Dextrose (5 %) i vann eller sterilt vann til injeksjonsvæsker skal ikke brukes til fortynningen. Ingen andre fortynningsmidler er testet.

Av mikrobiologiske hensyn må det fortynnete legemidlet anvendes umiddelbart. Hvis det bruksferdige legemidlet ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og er vanligvis ikke mer enn 4 timer ved 25 °C i engangssprøyter eller 4 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i de originale hetteglassene, beskyttet mot lys.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nplate 250 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning Nplate 500 mikrogram pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning romiplostim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nplate er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nplate
3. Hvordan du bruker Nplate
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nplate
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for tilberedning og injisering av Nplate

1. Hva Nplate er og hva det brukes mot

Det aktive virkestoffet i Nplate er romiplostim, som er et protein som blir brukt til behandling av lave trombocyttdverdier hos pasienter med immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP). ITP er en sykdom der kroppens immunsystem ødelegger sine egne blodplater (trombocytter). Blodplater er blodcellene som sørger for å tette igjen sår og stoppe blødninger. Veldig lave trombocyttdverdier kan forårsake blåmerker og alvorlig blødning.

Nplate blir brukt til å behandle voksne pasienter (18 år og eldre), som har eller ikke har fått milten fjernet på grunn av kronisk ITP, og som tidligere har blitt behandlet med kortikosteroider eller immunglobuliner, der disse behandlingene ikke gir ønsket effekt.

Nplate virker ved å stimulere benmargen (den delen av benet som produserer blodceller) til å produsere flere blodplater. Dette bør bidra til å forhindre blåmerker og blødning assosiert med ITP.

2. Hva du må vite før du bruker Nplate

Bruk ikke Nplate:

- dersom du er allergisk overfor romiplostim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler som er fremstilt med DNA-teknologi ved bruk av mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Dersom du slutter å ta Nplate, er det sannsynlig at du får lave trombocyttdverdier (trombocytopeni) igjen. Dersom du slutter å ta Nplate, må trombocyttdverdiene overvåkes, og legen vil diskutere relevante forholdsregler med deg.

- Dersom du har risiko for å få blodpropp eller blodpropp er vanlig i familien. Risikoen for å få blodpropp kan også være økt hvis du:
 - har leverproblemer
 - er eldre (≥ 65 år)
 - er sengeliggende
 - har kreft
 - bruker p-piller eller hormonsubstitusjonsbehandling
 - nylig er blitt operert eller skadet
 - er overvektig
 - røyker

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Nplate.

Dersom du har veldig høye trombocytterverdier, kan dette øke risikoen for blodpropp. Legen vil justere dosen Nplate for å sørge for at trombocytterverdien ikke blir for høy.

Endringer i benmargen (økt retikulin og mulig benmargfibrose)

Langvarig bruk av Nplate kan medføre endringer i benmargen. Disse endringene kan føre til abnormale blodceller eller at kroppen begynner å produsere færre blodceller. Den milde formen for slike benmargsendringer kalles "økt retikulin" og er blitt observert i kliniske studier av Nplate. Det er ikke kjent om dette kan utvikle seg til en mer alvorlig form kalt "fibrose." Symptomer på benmargsendringer kan vises i form av abnormale blodprøveresultater. Legen vil avgjøre om abnormale blodprøveresultater innebærer at du bør ta benmargsprøver, eller om du bør slutte med Nplate.

Forverring av blodkreft

Legen kan bestemme at det skal tas en benmargsbiopti hvis det anses for å være nødvendig for å bekrefte at du har ITP, og ikke en annen lidelse, for eksempel myelodysplastiske syndromer (MDS). Dersom du har MDS og får Nplate, kan det hende at du vil oppleve en økning i antall blastceller og at MDS-tilstanden forverrer seg og går over til å bli akutt myeloid leukemi, som er en type blodkreft.

Tap av respons på romiplostim

Hvis du opplever et tap av respons eller svikt i opprettholdelse av trombocytterespons ved romiplostimbehandling, vil legen vurdere årsaksfaktorene, blant annet om du har fått en økning i benmargfiber (retikulin) eller har utviklet antistoffer som nøytraliserer romiplostims aktivitet.

Barn og ungdom

Nplate anbefales ikke for barn under 18 år.

Andre legemidler og Nplate

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du også bruker legemidler som forebygger blodpropp (blodfortynnende eller blodplatehemmende midler), er det en større risiko for blødning. Legen vil diskutere dette med deg.

Dersom du bruker kortikosteroider, danazol og/eller azatioprin, som du kan ha fått foreskrevet for behandling av ITP, kan det være nødvendig å redusere dosen eller avslutte bruken når du skal ta Nplate.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke anbefalt at Nplate brukes dersom du er gravid, med mindre legen mener det er nødvendig.

Det er ikke kjent om romiplostim går over i morsmelken. Bruk av Nplate anbefales ikke dersom du ammer. Det må tas en avgjørelse om å avslutte ammingen eller avslutte romiplostimbehandlingen, der det tas hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved romiplostimterapi for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør rådføre deg med legen før du kjører eller bruker maskiner, da noen bivirkninger (f.eks. forbigående svimmelhetsanfall) kan svekke evnen til å gjøre dette på en sikker måte.

3. Hvordan du bruker Nplate

Nplate vil bli gitt under direkte tilsyn av lege, som nøye vil kontrollere mengden Nplate som du får.

Nplate gis som en injeksjon en gang i uken under huden (subkutant).

Startdosen er 1 mikrogram Nplate per kilogram kroppsvekt, en gang i uken. Legen vil fortelle deg hvor mye du må bruke. Nplate må injiseres en gang i uken for å holde trombocyttdverdiene oppe. Legen vil regelmessig ta blodprøver for å måle hvordan blodplatene responderer, og kan justere dosen om nødvendig.

Når trombocyttdverdien er under kontroll, vil legen fortsatt kontrollere blodet regelmessig. Dosen kan justeres ytterligere for å opprettholde langtidskontroll over trombocyttdverdien.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som legen har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Instruksjoner for tilberedning og injisering av Nplate

Etter egnet opplæring kan legen også tillate at du injiserer Nplate selv. Les gjennom instruksjonene i slutten av dette pakningsvedlegget om injisering av Nplate, slik legen har fortalt deg. Hvis legen har latt deg injisere selv, må du rådføre deg med legen hver måned, slik at legen kan finne ut om Nplate fungerer for deg, eller om annen behandling må vurderes.

Etter at du har injisert Nplate selv i én måned, må du vise at du fremdeles kan klargjøre og injisere Nplate på riktig måte.

Dersom du tar for mye av Nplate

Legen sikrer at du får riktig mengde Nplate. Dersom du har fått mer Nplate enn du burde, kan det hende at dette ikke gir noen fysiske symptomer, men trombocyttdverdiene dine kan stige til svært høye nivåer, og det kan medføre økt risiko for blodkoagulering. Hvis legen har mistanke om at du har fått mer Nplate enn du skal ha, anbefales det derfor at du overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger, og at du får egnet behandling umiddelbart.

Hvis legen har latt deg injisere Nplate selv og du bruker mer Nplate enn du skal, må du informere legen umiddelbart.

Dersom du tar for lite av Nplate

Legen sikrer at du får riktig mengde Nplate. Dersom du har fått mindre Nplate enn du burde, kan det hende at dette ikke gir noen fysiske symptomer, men trombocyttdverdiene dine kan synke, og det kan øke risikoen for blødning. Hvis legen mistenker at du har fått mindre Nplate enn du burde, anbefales det derfor at du overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger, og at du får egnet behandling umiddelbart.

Hvis legen har latt deg injisere Nplate selv og du bruker mindre Nplate enn du skal, må du informere legen umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Nplate

Dersom du har gått glipp av en dose Nplate, skal du snakke med legen om når du skal ta neste dose.

Hvis legen har tillatt at du injiserer selv og du glemmer å ta en injeksjon, må du informere legen umiddelbart.

Dersom du avbryter behandling med Nplate

Dersom du avbryter behandlingen med Nplate, er det sannsynlig at den lave blodplateverdien (trombocytopeni) kommer tilbake. Legen avgjør om du bør slutte å bruke Nplate.

Injisere Nplate selv

Legen kan avgjøre at det er best at du injiserer Nplate selv. Lege, sykepleier eller apotek viser deg hvordan du injiserer Nplate. Ikke forsøk å injisere selv hvis du ikke har fått opplæring. Det er svært viktig at du tilbereder Nplate riktig og tar riktig dose (se pkt. 7 Instruksjoner for tilberedning og injisering av Nplate, i slutten av dette pakningsvedlegget).

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- hodepine
- allergisk reaksjon
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- benmargssykdom, inkludert økt benmargfiber (retikulin)
- søvnproblemer (insomni)
- svimmelhet
- kribling eller nummenhet i hendene eller føttene (parestesi)
- migrene
- røde områder i huden (rødme)
- blodpropp i en lungepulsåre (pulmonal embolisme)
- kvalme
- diaré
- magesmerter
- fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- forstoppelse
- kløe i huden (pruritus)
- blødninger under huden (ekchymose)
- blåmerker (kontusjon)
- utslett

- leddsmerter (artralgia)
- muskelsmerter eller -svakhet (myalgia)
- smerter i hender og føtter
- muskelkramper
- ryggsmarter
- skjelettsmerter
- tretthet
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- hevelser i hender og føtter (perifert ødem)
- influensalignende symptomer
- smerte
- kraftløshet (asteni)
- feber (pyreksi)
- frysninger
- kontusjon
- oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge eller hals, som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem)
- mage-tarm-katarr
- hjertebank

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer (kan vise seg i blod- eller urinprøver)

- lave trombocyttdverdier (trombocytopeni) og lave trombocyttdverdier (trombocytopeni) etter avbrytelse av behandling med Nplate
- høyere trombocyttdverdier enn normalt (trombocytose)
- anemi

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- benmargssvikt, en sykdom i benmargen som forårsaker arrdannelse (myelofibrose), forstørret milt (splenomegali), blødning fra skjeden (vaginal blødning), blødning fra rektum (rektal blødning), blødning fra munnen, blødning på injeksjonsstedet
- hjerteinfarkt (myokardinfarkt), økt hjertefrekvens
- svimmelhet (vertigo)
- problemer med øynene, inkludert blødning i øyet (konjunktivalblødning), vansker med å fokusere eller tåkesyn (akkomodasjonsforstyrrelse, papillødem eller øyesykdom), blindhet, kløende øyne (øvepruritus), økt tåreflom (økt lakrimasjon) eller synsforstyrrelser,
- problemer med fordøyelsessystemet, inkludert: oppkast, dårlig ånde, vansker med å svelge (dysfagi), fordøyelsesbesvær eller halsbrann (gastroøsofageal reflukssykdom), blod i avføringen (hematochezi), ubehag i magen, munnsår eller blemmer i munnen (stomatitt), misfargede tenner
- vekttap, vektøkning, alkoholintoleranse, tap av appetitt (anoreksi eller redusert appetitt), dehydrering
- generell følelse av uvelhet (malaise), brystsmarter, irritabilitet, hevelse i ansiktet (ansiktsødem), følelse av varme, økt kroppstemperatur, nervøsitet
- influensa, lokalisert infeksjon, betennelse i neseganger og svelg (nasofaryngitt)
- problemer med nese og svelg, inkludert hoste, rennende nese (rhinoré), tørr hals, kortpustethet eller pustevansker (dyspné), tett nese, smertefull pust (smertefull respirasjon)
- smertefulle hovne ledd forårsaket av urinsyre (næringsmiddelnedbrytningsprodukt) (urinsyregikt)
- muskelstramhet, muskelsvakhet, skuldersmerter, muskelrykninger
- problemer med nervesystemet, inkludert ufrivillige muskelsammentrekninger (klonus), smaksforstyrrelse (dysgeusi), redusert smakssans (hypogeusi), redusert sensitivitetsfølelse, spesielt i huden (hypoestesi), endring av nervefunksjonen i armer og ben (perifer nevropati), blodpropp i sinus transversus
- depresjon, unormale drømmer
- hårtap (alopeci), lysfølsomhet (fotosensitivitetsreaksjon), akne, allergisk reaksjon i huden ved kontakt med allergener (kontaktdermatitt), manifestasjoner i huden med utslett og blemmer (eksem), tørr hud, rødhet i huden (erytem), alvorlig flassende utslett (eksfoliativt utslett),

unormal hårvekst, fortykning og kløe i huden på grunn av gjentatt kløe (prurigo), blødning under hudoverflaten eller blåmerker under huden (purpura), blemmende utslett i huden (papuløst utslett), kløende utslett i huden (pruritisk utslett), generelt kløende utslett (urticaria), knuter i huden (hudnoduler), unormal lukt fra huden

- problemer med blodsirkulasjonen, inkludert blodpropp i levervenen (portalvenetrombose), dyp venetrombose, lavt blodtrykk (hypotensjon), økt blodtrykk, blokkering av et blodkar eller (perifer embolisme), redusert blodgjennomstrømning i hendene, anklene eller føttene (perifer iskemi), hevelse og blodpropp i en vene, som kan være ekstremt øm når den berøres (flebitt eller overfladisk tromboflebitt), blodpropp (trombose)
- en sjelden lidelse som kjennetegnes av perioder med brennende smerte, rødhet og varme i føttene og hendene (erytromelalgi)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer (kan vise seg i blod- eller urinprøver)

- en sjelden form for anemi hvor både antall røde blodceller, hvite blodceller og trombocytter (aplastisk anemi) er redusert
- forhøyet antall hvite blodceller (leukocytose)
- økt produksjon av trombocytter (trombocytemi), økt antall trombocytter, unormalt antall av cellene i blodet som hindrer blødning (unormalt antall trombocytter)
- endringer i noen blodprøver (forhøyede transaminaser, forhøyet blodlaktatdehydrogenase)
- eller kreft i hvite blodceller (multiple myelomer)
- protein i urinen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nplate

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet kan tas ut av kjøleskap i en periode på 30 dager ved romtemperatur (opptil 25 °C) ved oppbevaring i originalemballasjen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nplate

- Virkestoff er romiplostim.

Hvert hetteglass med Nplate 250 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder totalt 375 mikrogram romiplostim. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 250 mikrogram romiplostim. Etter oppløsning inneholder en administrasjonsmengde på 0,5 ml oppløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Hvert hetteglass med Nplate 500 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder totalt 625 mikrogram romiplostim. Hvert hetteglass er overfylt for å sikre at det er mulig å administrere 500 mikrogram romiplostim. Etter oppløsning inneholder en administrasjonsmengde på 1 ml oppløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

- Andre innholdsstoffer er:
Pulver: mannitol (E421), sukrose, L-histidin, saltsyre (til pH-justering) og polysorbat 20.
Oppløsning: vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Nplate ser ut og innholdet i pakningen

Nplate er et hvitt pulver til injeksjonsvæske, oppløsning som leveres i et endose hetteglass på 5 ml.

Nplate leveres i enkeltpakning eller pakning med 4 esker. Hver eske inneholder:

- 1 hetteglass med 250 mikrogram eller 500 mikrogram romiplostim.
- 1 ferdigfylt sprøyte med 0,72 ml eller 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker.
- 1 stempel til ferdigfylt sprøyte.
- 1 steril hetteglassadapter.
- 1 steril 1 ml luer-lock-sprøyte.
- 1 steril sikkerhetskanyle.
- 4 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Tilvirker
Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

7. Instruksjoner for tilberedning og injisering av Nplate

Her finner du informasjon om hvordan du setter en injeksjon med Nplate på deg selv. Det er viktig at du ikke forsøker å injisere deg selv med mindre du har fått opplæring fra lege, sykepleier eller apotek. Hvis du har spørsmål om hvordan du injiserer, kan du snakke med lege, sykepleier eller apotek. Det er svært viktig at produktet tilberedes riktig, og at du tar riktig dose.

Dette punktet er delt inn i følgende underpunkter:

Før du begynner

- Trinn 1. Klargjøre materialer til en injeksjon
- Trinn 2. Klargjøre hetteglass for bruk, feste hetteglassadapter
- Trinn 3. Klargjøre sprøyte med sterilt vann
- Trinn 4. Løse opp Nplate ved å injisere vann i hetteglasset
- Trinn 5. Klargjøre ny sprøyte for injeksjon
- Trinn 6. Klargjøre kanyle
- Trinn 7. Velge og klargjøre injeksjonsstedet
- Trinn 8. Injisere Nplate-oppløsningen
- Trinn 9. Avhende forbruksartikler

Før du begynner

Les alle bruksanvisninger nøye. Disse instruksjonene er beregnet på pasienter som allerede har fått opplæring i egeninjeksjon av helsepersonale, som lege, sykepleier eller apotek. Hvis du ikke har fått opplæring, må du kontakte ditt helsepersonale.

Egeninjeksjonssettet for Nplate må oppbevares i originalpakningen frem til det skal brukes, slik at hetteglasset beskyttes mot lys. Hold egeninjeksjonssettet for Nplate nedkjølt ved 2 °C til 8 °C.

Når Nplate er løst opp, må det injiseres umiddelbart.

Hvis du har Nplate til overs etter administrering av forskrevet dose, må du ikke bruke det senere! Alle rester av oppløst Nplate må kastes umiddelbart etter at injeksjonen er fullført. Rester av Nplate i hetteglass må ALDRI brukes ved senere injeksjoner.

Trinn 1. Klargjøre materialer til en injeksjon

Gjør som følger:

- Velg en godt belyst, flat arbeidsflate, for eksempel et bord.
- Ta egeninjeksjonssettet med Nplate ut av kjøleskapet. **Må ikke brukes hvis det er frossent.** Har du spørsmål om oppbevaring, kontakter du helsepersonalet for ytterligere veiledning. **Kontroller utløpsdatoen på egeninjeksjonssettet. Hvis utløpsdatoen har passert, må du ikke bruke legemidlet.** Stans, og kontakt helsepersonalet.
- **Merk:** Hvis helsepersonalet har fortalt at din dose med Nplate krever at du tar flere injeksjoner med Nplate, må du bruke flere egeninjeksjonssett. Følg trinnene beskrevet i dette pakningsvedlegget, og bruk så mange egeninjeksjonssett som nødvendig for å ta forskrevet dose av Nplate.
- **Pass på at du har følgende deler:**

Pakning med alkoholservietter **x4**



Ett hetteglass med pulver, enten 250 mikrogram
ELLER 500 mikrogram **x1**

13 mm hetteglassadapter **x1**



Stempel til ferdigfylt sprøyte med sterilt vann **x1**

Ferdigfylt sprøyte med sterilt vann **x1**



1 ml sprøyte med luer-lock-spiss **x1**

Sikkerhetskanyyle til injeksjon **x1**



- **Ikke** åpne delene før du blir bedt om det i instruksjonene.
- **Ikke** bruk deler som ser ut til å være fiklet med eller har skader.
- **Ikke** gjenbruk noen deler.

Trinn 2. Klargjøre hetteglass for bruk, feste hetteglassadapter

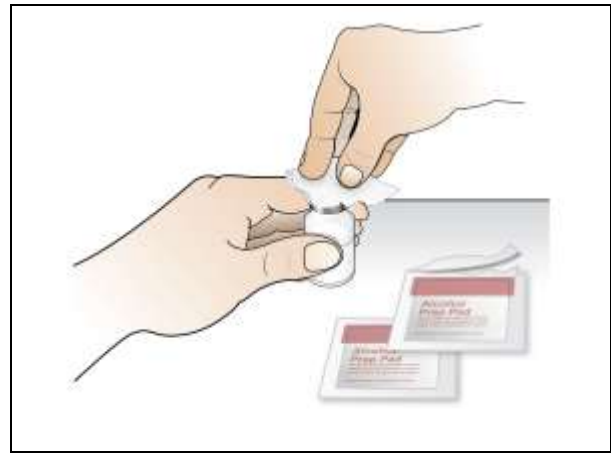
Bruk: 2 pakninger med alkoholservietter, 1 hetteglass og 1 hetteglassadapterpakke.

Gjør som følger:

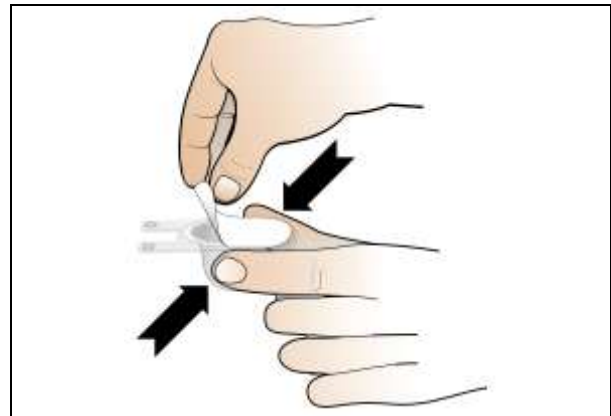
- **Vask hendene** med såpe og varmt vann.
- **Rengjør den plane arbeidsflaten med en ny alkoholserviett.**
- **Ta bort det røde (250 mikrogram) eller blå (500 mikrogram) plastlokket fra hetteglasset.**



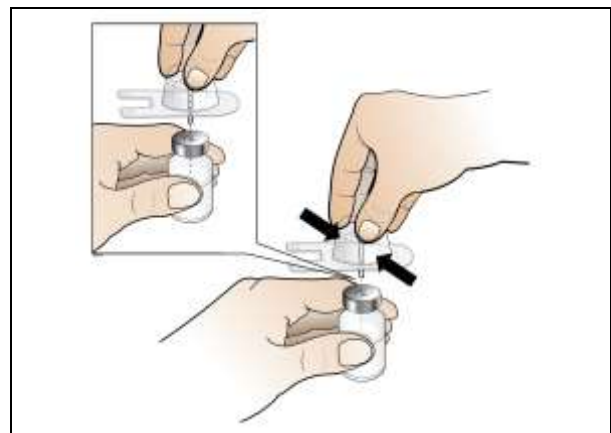
- **Rengjør hetteglassproppen** med en ny alkoholserviett.
- **Ikke** berør hetteglassproppen etter at den er rengjort.



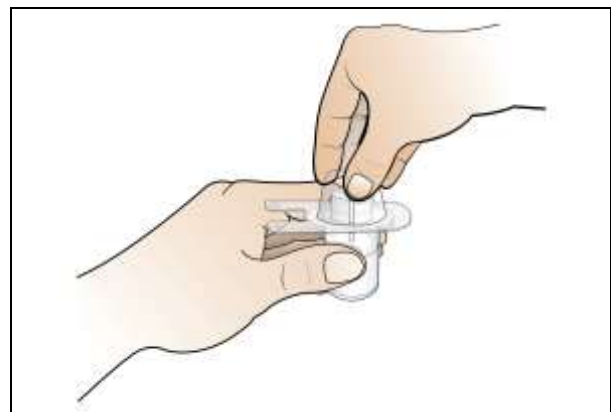
- **Trekk papirbaksiden sakte av hetteglassadapteren mens du holder hetteglassadapteren i plastemballasjen.**
- **Ikke** berør hetteglassproppen eller spissen på hetteglassadapteren.



- Hold **hetteglasset på bordet**, og hold hetteglassadapteren i plastemballasjen. **Sett spissen på hetteglassadapteren på linje med midten av proppen på hetteglasset.**



- **Skyv hetteglassadapteren ned på hetteglasset** til den sitter ordentlig på plass og du ikke klarer å skyve lenger ned.



- **Løft av plastemballasjen fra hetteglassadapteren, la adapteren stå på hetteglasset.**
- **Ikke berør toppen av hetteglassadapteren.**



Trinn 3. Klargjøre sprøyte med sterilt vann

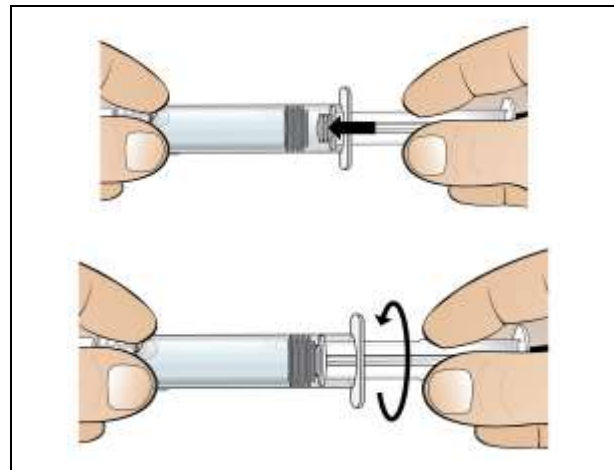
Bruk: Ferdigfylt sprøyte med sterilt vann og stempel.

Før du begynner med trinn 3, må du merke deg følgende:

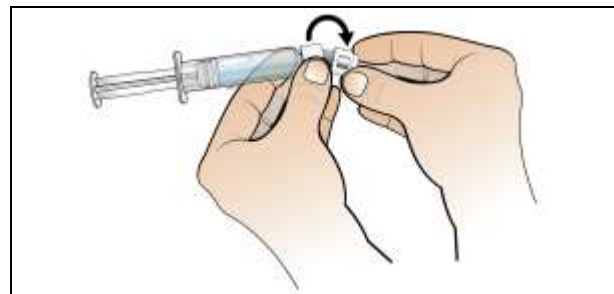
- Det klare stempelet av plast MÅ alltid være festet før du bryter den hvite spissen av den ferdigfylte sprøyten med vann. Utfør trinn 3a før trinn 3b.

Gjør som følger:

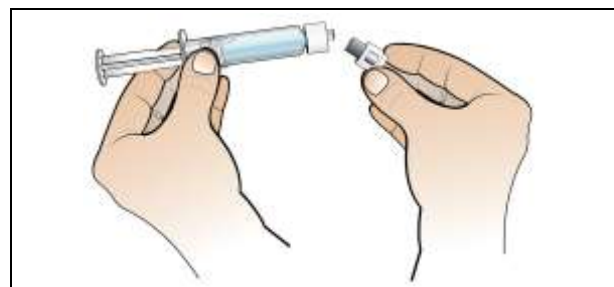
- **Trinn 3a: Fest stempelet av klar plast til den ferdigfylte sprøyten med sterilt vann** ved å sette den gjengede enden av stempelet inn i sprøyten og forsiktig vri stempelet med klokken inn på det grå sprøytestempelet til du føler lett motstand. Ikke stram for mye.



- **Trinn 3b: Hold i sprøyten med den ene hånden, og bøy spissen på det hvite plastdekslet ned med den andre hånden.** Dette bryter forseglingen til det hvite plastdekslet.



- Når forseglingen er brutt, **trekker du det hvite plastdekslet av. Du ser grå gummi i lokket.**



Trinn 4. Løse opp Nplate ved å injisere vann i hetteglasset

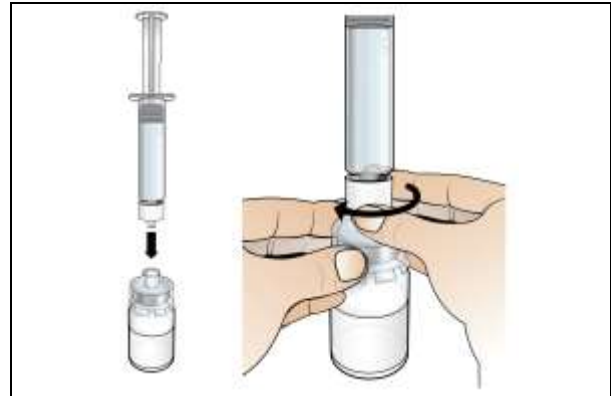
Bruk: Ferdigfylt sprøyte med sterilt vann og hetteglass med påfestet hetteglassadapter.

Før du begynner med trinn 4, må du merke deg følgende:

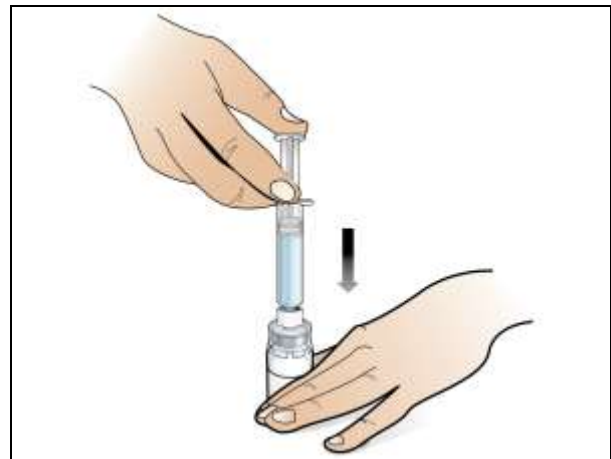
- **Løs opp** sakte og forsiktig. Dette er et proteinprodukt og proteiner kan lett skades ved feil blanding og for kraftig risting.

Gjør som følger:

- **Hold hetteglasset på bordet, fest den vannfylte sprøyten på hetteglassadapteren** ved å holde i siden av hetteglassadapteren med den ene hånden og vri sprøytespissen med klokken inn på adapteren med den andre hånden til du føler lett motstand.



- **Skyv svært sakte og forsiktig ned på stempelet for å injisere alt vannet fra sprøyten til hetteglasset.** Vannet må strømme sakte ned på pulveret.
- **Ikke** tving vannet inn i hetteglasset.
- **Merk:** Når vannet er injisert i hetteglasset, er det normalt at stempelet beveger seg oppover igjen. Du trenger ikke opprettholde trykket på stempelet i resten av trinn 4.



Skyv sakte og forsiktig

Før du fortsetter:

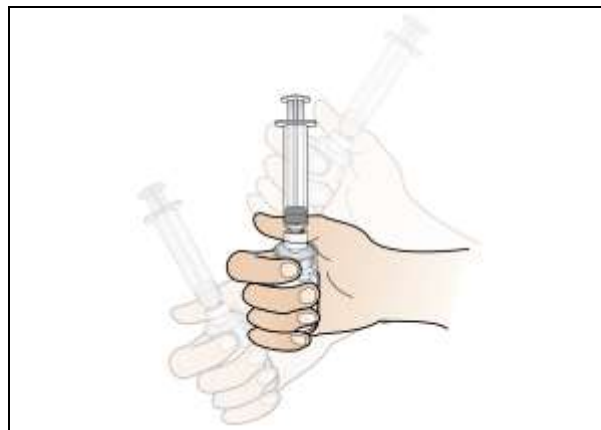
- **Pass på** at alt vannet blir injisert fra sprøyten til hetteglasset før pulveret løses opp.
- **Hold området der hetteglasset og hetteglassadapteren møtes, mellom fingrene og drei hetteglasset forsiktig** ved å rotere i håndleddet til alt pulveret har løst seg opp og væsken i hetteglasset er klar og fargeløs.



Riktig

- **Roter** hetteglasset forsiktig

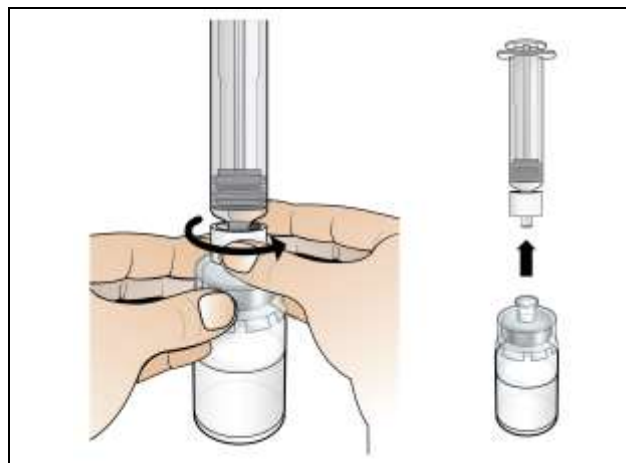
- **Ikke rist** på hetteglasset.
- **Ikke** rull hetteglasset mellom håndflatene.
- **Merk:** Det kan ta opptil 2 minutter før pulveret er helt løst opp.



Feil

Før du fortsetter:

- **Undersøk** den oppløste væsken visuelt for partikler og/eller misfarging. Den må være klar og fargeløs samt fullstendig løst opp.
- **Merk:** Kontakt helsepersonale **hvis væsken er farget eller inneholder partikler.**
- **Pass på** at væsken er helt løst opp før du fjerner sprøyten.
- **Når Nplate er helt løst opp, fjerner du den tomme sprøyten ved å vri den av hetteglassadapteren mot klokken.**



- **Kast den tomme sprøyten** i beholder for skarpt avfall. Ta vare på hetteglasset med oppløst Nplate. Klargjør umiddelbart en ny sprøyte for injeksjon
- **Ikke vent** med å injisere Nplate.

Trinn 5. Klargjøre ny sprøyte for injeksjon

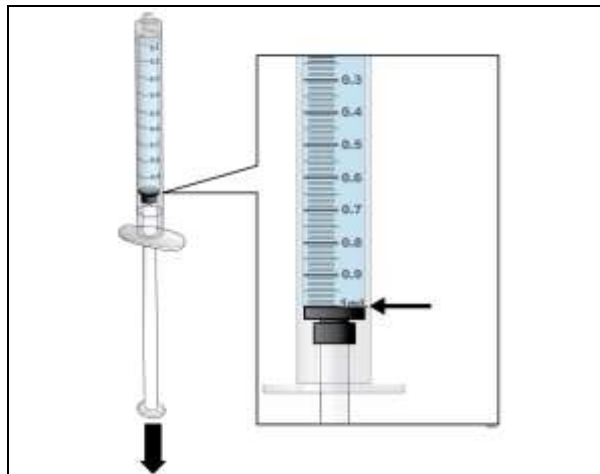
Bruk: Pakning med ny sprøyte på 1 ml og hetteglass med oppløst, klar Nplate.

Før du fortsetter:

- **Kontroller** dosen din før du begynner med dette trinnet.
- **Merk:** Nplate-oppløsningen er svært virkningsfull. Derfor er nøyaktighet og doseoppmåling så viktig.
- **Pass på** at alle luftbobler blir fjernet før injeksjon.

Gjør som følger:

- Ta ut sprøyten på 1 ml fra emballasjen.
- Trekk luft inn i sprøyten til markeringen for 1 ml.
- Ikke trekk stempelet tilbake til mer enn 1 ml.

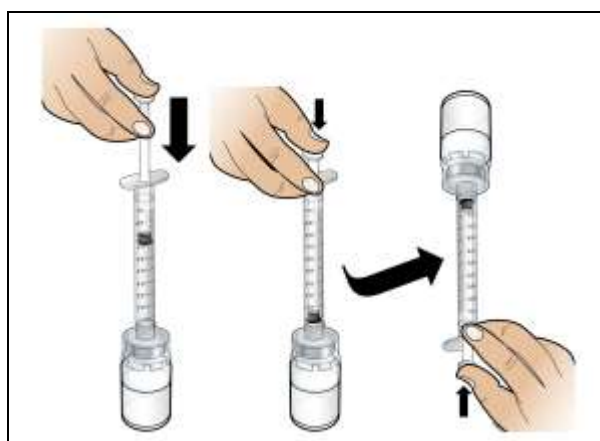


Trekk luft inn i sprøyten til 1 ml-merket

- Fest sprøyten på 1 ml til adapteren til hetteglasset med oppløst Nplate ved å dreie sprøytespissen med klokken inn på hetteglassadapteren til du føler lett motstand.

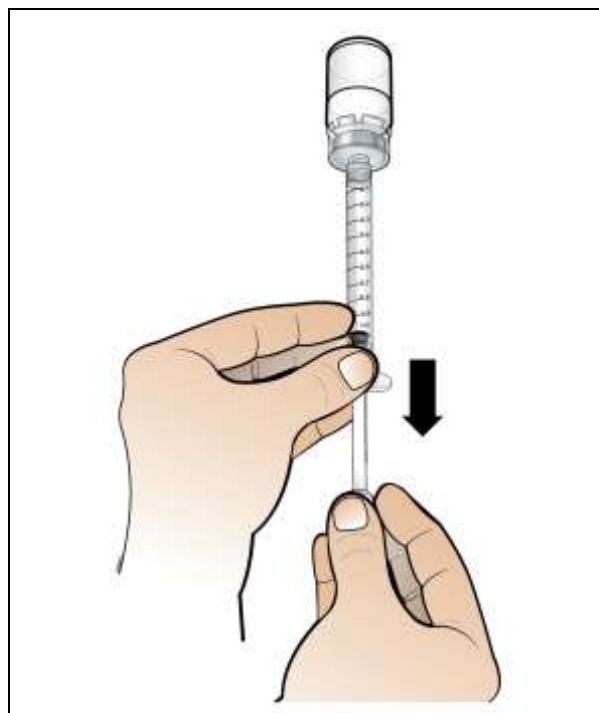


- A. Skyv luft inn i hetteglasset.
- B. Oppretthold trykket på stempelet.
- C. Snu hetteglassenheten og sprøyten opp ned, slik at hetteglasset er rett over sprøyten.

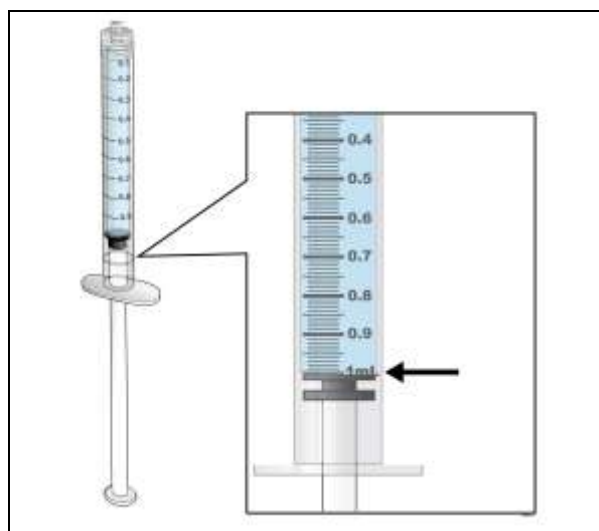


A. B. C.
Snu

- **Trekk all væsken inn i sprøyten.**
 - Maksimalt tilført volum er 0,5 ml for hetteglass på 250 mikrogram og 1 ml for hetteglass på 500 mikrogram.
- **Ikke trekk stempelet ut av baksiden på sprøyten.**

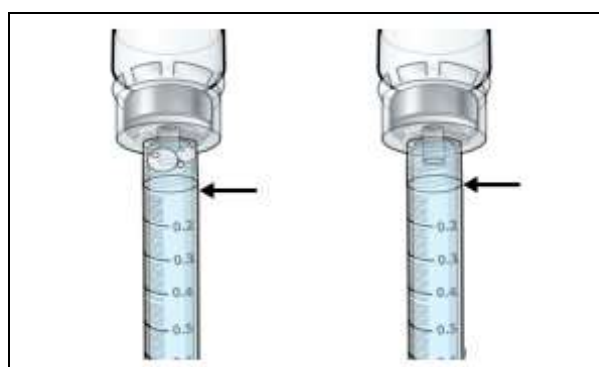


- **Pass på at stempelet holdes inne i sprøyten.**



Riktig

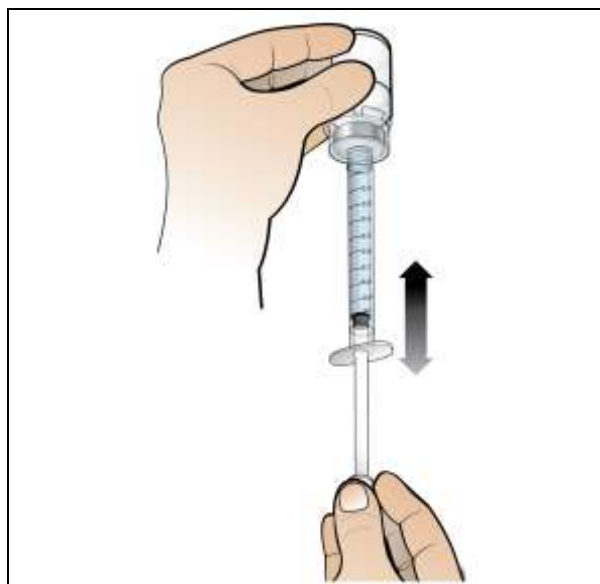
- **Se etter og fjern alle luftbobler i sprøyten.**
 - Bank forsiktig på sprøyten med fingrene for å skille ut boblene fra væsken.
 - **Skyv stempelet sakte opp**, slik at luftboblene tvinges ut av sprøyten.



Luftbobler: Feil

Riktig

- Skyv stempelet sakte tilbake slik at sprøyten kun inneholder den mengden legen har forskrevet.
- Pass på at toppen av stempelhodet kommer på linje med sprøytemarkeringen for forskrevet dose. Om nødvendig skyver du væske tilbake i hetteglasset for å få riktig dose.

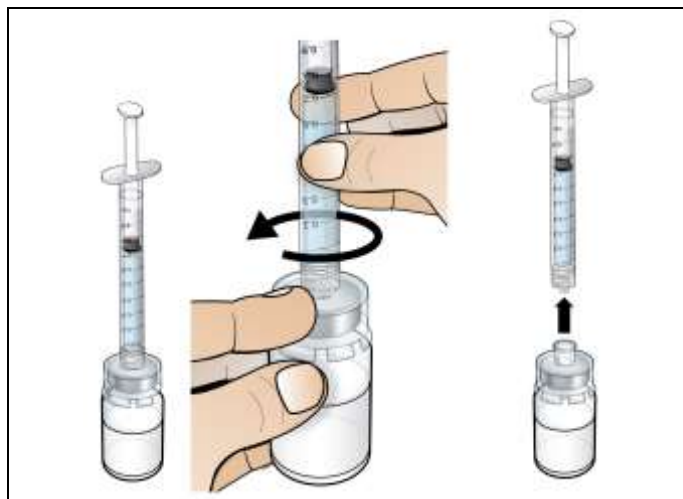


Juster mengden til forskrevet dose

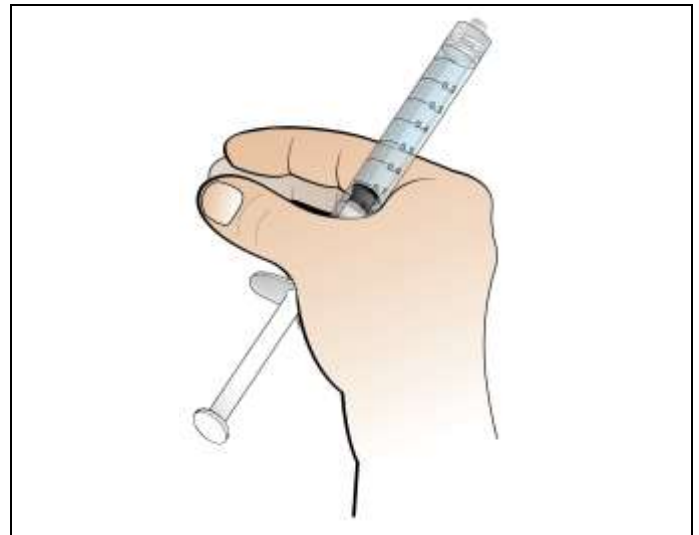
- Sjekk en ekstra gang at du har riktig væskemengde for dosen din i sprøyten, og at alle luftbobler er fjernet.

Før du fortsetter:

- Pass på at sprøyten inneholder riktig mengde væske for dosen din.
- Pass på at alle luftbobler er fjernet fra sprøyten.
- Når alle luftbobler er fjernet og sprøyten er fylt med riktig dose, **vrir du sprøyten av hetteglassadapteren.**



- **Hold den fylte sprøyten i hånden, og ikke berør sprøytespissen.**
- **Ikke legg ned den fylte sprøyten etter at den er fjernet fra hetteglasset.**



Trinn 6. Klargjøre kanyle

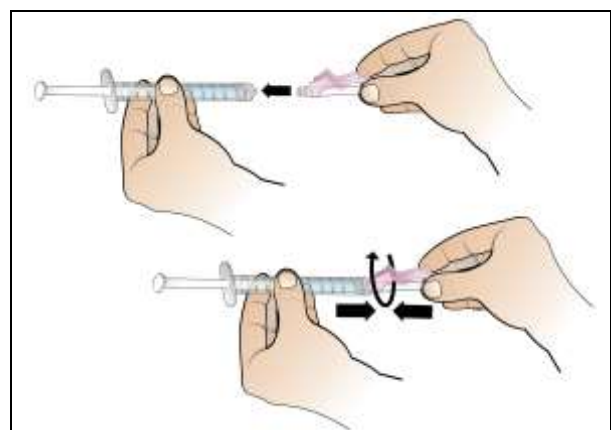
Bruk: Fylt sprøyte med oppmålt Nplate-dose og sikkerhetskanylen.

Gjør som følger:

- Hold sprøyten i håndflaten med spissen opp, og **fjern sikkerhetskanylen fra emballasjen.**



- **Fest sikkerhetskanylen på den fylte sprøyten. Utøv kraft mens du vrir for å feste sikkerhetskanylen til sprøyten. Drei med klokken for å låse den fast i luer-lock-spissen.**
- Produktet er nå klart til injeksjon. Gå **UMIDDELBART** til trinn 7.

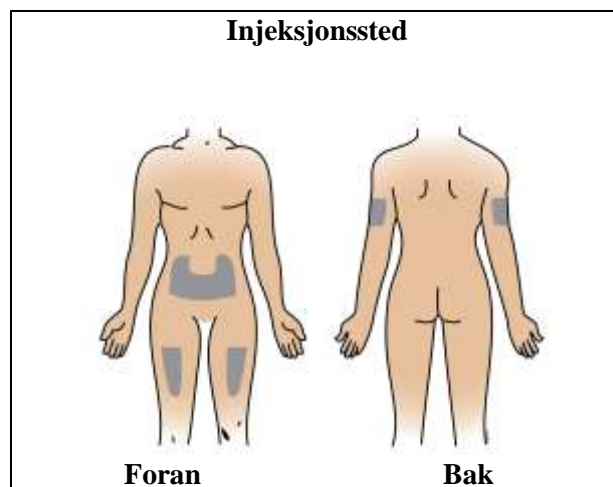


Trinn 7. Velge og klargjøre injeksjonsstedet

Bruk: Ny alkoholserviett.

Gjør som følger:

- **Velg injeksjonssted.** Tre anbefalte injeksjonssteder for Nplate er:
 - Midt på forsiden av lårene
 - På magen, bortsett fra i et område på 5 centimeter rundt navlen
 - Hvis noen andre setter injeksjonen, kan de også bruke det ytre området av overarmene
 - **Roter** bruken av injeksjonssteder.
- **Ikke injiser i områder der huden er øm, har bloduttredelser eller er hard.**
- **Ikke injiser i områder med arr eller strekkmerker.**
- Tørk av stedet der Nplate skal injiseres med en alkoholserviett – bruk sirkelbevegelser.
- **Ikke berør dette området igjen før du setter injeksjonen.**



Trinn 8. Injisere Nplate-oppløsningen

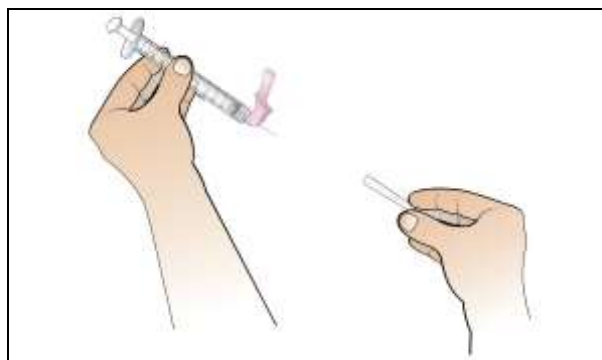
Bruk: Fylt sprøyte og nålenhet.

Gjør som følger:

- **Trekk tilbake det rosa sikkerhetsdekslet** (mot sprøyten og bort fra nålen).



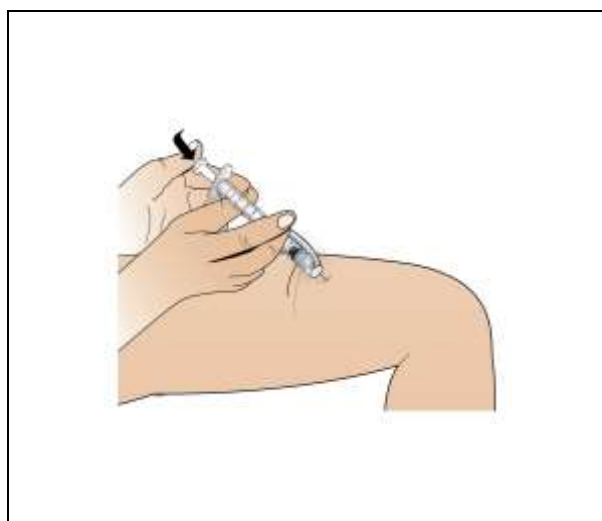
- **Fjern den klare nålebeskyttelsen** ved å holde i sprøyten med den ene hånden og forsiktig trekke beskyttelsen rett av med den andre hånden.
- **Fjern den klare nålebeskyttelsen** før du injiserer.



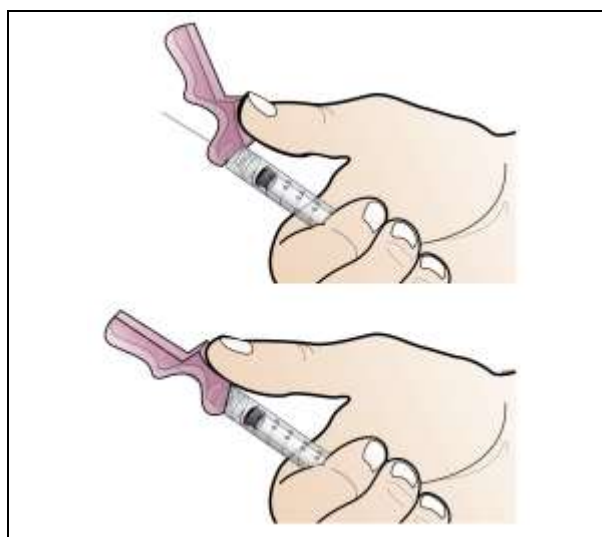
- **Ta forsiktig tak med den ene hånden rundt det rengjorte området** av huden og hold godt fast. **Hold sprøyten (som en blyant)** med den andre hånden **i en vinkel på 45 grader** i forhold til huden.
- **Skyv nålen** med en kort, skarp bevegelse **inn i huden.**



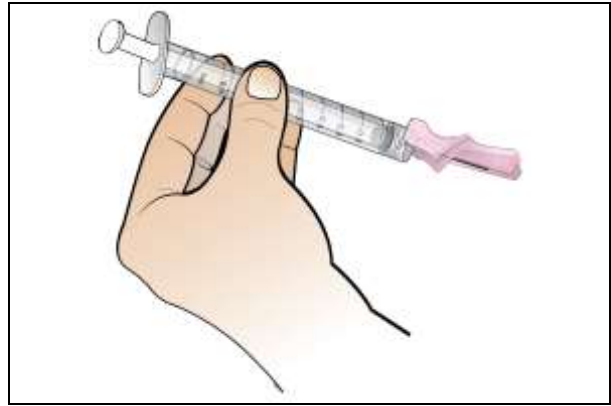
- Injiser forskrevet dose subkutant som forklart av lege, sykepleier eller apotek.
- Når sprøyten er tom, trekker du nålen ut av huden. **Pass på at den holdes i samme vinkel som da du satte den inn.**
- Det kan forekomme litt blødning på injeksjonsstedet. Da kan du trykke en bomullsdott eller gaspute over injeksjonsstedet i 10 sekunder.
- **Ikke gni injeksjonsstedet.** Om nødvendig kan du dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



- **Etter injeksjon bruker du tommelen (eller en fingertupp) til å aktivere det rosa sikkerhetsdekslet** ved å skyve dekslet forover med samme hånd til du hører og/eller føler at det klikker og låses på plass over nålen.



- **Bekreft visuelt** at nålespissen er dekket. Tildekk alltid nålen med det rosa sikkerhetsdekslet før avhending.



Trinn 9. Avhende forbruksartikler

Gjør som følger:

- **Kast umiddelbart sprøyten med tildekket nål** i beholder for skarpt avfall.
- **Kast umiddelbart brukt hetteglass med Nplate** i en egnet avfallsbeholder.
- **Pass på at alt annet materiell blir kastet i egnede beholdere.**

Injeksjonsutstyret og hetteglasset med Nplate må **ALDRI** brukes flere ganger.

- **Kast** brukt nål og sprøyte i en punksjonsbestandig beholder.
- **Avhend** alle rester av Nplate i en egnet avfallsbeholder. **Rester av Nplate i hetteglasset må ALDRI brukes igjen til nye injeksjoner.**