

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 125 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 0,25 ml opløsning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml). Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 125 mikrogram romiplostim.

Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 0,5 ml opløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml). Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrogram romiplostim.

Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 1 ml opløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml). Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrogram romiplostim.

Romiplostim fremstilles ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* (*E. coli*).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Pulveret er hvidt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne:

Nplate er indiceret til behandling af voksne patienter med primær immun trombocytopeni (ITP), som er refraktære mod andre behandlinger (fx kortikosteroider, immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Børn:

Nplate er indiceret til behandling af pædiatriske patienter på et år eller derover med kronisk primær immun trombocytopeni (ITP), som er refraktære mod andre behandlinger (fx kortikosteroider, immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Nplate skal indgives én gang ugentligt som en subkutan injektion.

Initialdosis

Initialdosis for romiplostim er 1 mikrog/kg baseret på aktuel legemsvægt.

Beregning af dosis

Indgivelsesvolumen af romiplostim beregnes baseret på legemsvægt, påkrævet dosis og koncentration af produktet.

Tabel 1. Retningslinjer for beregning af individuel patientdosis og indgivelsesvolumen af romiplostim

Individuel patientdosis (mikrog)	Individuel patientdosis (mikrog) = vægt (kg) x dosis i mikrog/kg. Anvend altid den aktuelle legemsvægt ved behandlingsstart til beregning af initialdosis. • Fremtidige dosisjusteringer hos voksne er udelukkende baseret på ændringer i trombocytal. • Fremtidige dosisjusteringer hos pædiatriske patienter er baseret på ændringer i trombocytal og ændringer i legemsvægt. Revurdering af legemsvægt anbefales hver 12. uge.
Hvis individuel patientdosis er ≥ 23 mikrog	Rekonstituer det frysetørrede produkt som beskrevet i pkt. 6.6. Den resulterende koncentration er 500 mikrog/ml. Indgivelsesvolumen (ml) = Individuel patientdosis (mikrog)/500 mikrog/ml (afrund volumen til nærmeste hundrededel ml).
Hvis individuel patientdosis er < 23 mikrog	Der kræves fortynding for at sikre nøjagtig dosering. Rekonstituer det frysetørrede produkt og fortynd derefter produktet som beskrevet i pkt. 6.6. Den resulterende koncentration er 125 mikrog/ml. Indgivelsesvolumen (ml) = Individuel patientdosis (mikrog)/125 mikrog/ml (afrund volumen til nærmeste hundrededel ml).
Eksempel	En patient på 10 kg begynder med en dosis på 1 mikrog/kg romiplostim. Individuel patientdosis (mikrog) = 10 kg x 1 mikrog/kg = 10 mikrog. Da dosen er < 23 mikrog, kræves der fortynding for at sikre en nøjagtig dosering. Rekonstituer det frysetørrede produkt og fortynd derefter produktet som beskrevet i pkt. 6.6. Den resulterende koncentration er 125 mikrog/ml. Indgivelsesvolumen (ml) = 10 mikrog/125 mikrog/ml = 0,08 ml.

Dosisjustering

Patientens aktuelle legemsvægt ved behandlingsstart bruges til beregning af dosis. Den ugentlige dosis romiplostim øges i trin på 1 mikrog/kg, indtil patientens trombocytal når $\geq 50 \times 10^9/l$. Patientens trombocytal skal kontrolleres ugentligt, indtil det stabiliseres ($\geq 50 \times 10^9/l$ i mindst 4 uger uden justering af dosis). Derefter måles trombocytallene én gang om måneden, og der foretages passende dosisjustering iht. dosisjusteringstabellen (tabel 2) med henblik på at opretholde trombocytal inden for det anbefalede område. Se nedenstående tabel 2 for dosisjustering og monitorering. En maksimal ugentlig dosis på 10 mikrog/kg må ikke overskrides.

Tabel 2. Retningslinje for dosisjustering baseret på trombocytal

Trombocytal ($\times 10^9/l$)	Handling
< 50	Dosis én gang ugentligt forøges med 1 mikrog/kg
> 150 i to uger i træk	Dosis én gang ugentligt reduceres med 1 mikrog/kg
> 250	Ingen dosering; trombocytal kontrolleres fortsat hver uge Når trombocytallet er faldet til $< 150 \times 10^9/l$, genoptages indgivelsen med dosis én gang ugentligt, der er reduceret med 1 mikrog/kg

På grund af den interindividuelle variation i trombocytrespons kan trombocytallet hos nogle patienter pludseligt falde til under $50 \times 10^9/l$ efter dosisreduktion eller seponering af behandlingen. I disse tilfælde kan højere grænseværdier for trombocytal i forbindelse med dosisreduktion ($200 \times 10^9/l$) og seponering af behandling ($400 \times 10^9/l$) overvejes efter medicinsk vurdering, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt.

Ved manglende respons eller manglende opretholdelse af en respons i trombocytal ved behandling med romiplostim inden for det anbefalede doseringsområde bør de tilgrundliggende faktorer undersøges (se pkt. 4.4, Tab af respons på romiplostim).

Seponering af behandling

Behandlingen med romiplostim bør seponeres, hvis trombocytallet ikke stiger til et niveau, der er tilstrækkeligt til at undgå klinisk betydende blødning efter 4 ugers behandling med romiplostim ved den højeste ugentlige dosis på 10 mikrog/kg.

Patienterne bør jævnligt undersøges klinisk, og den behandlende læge skal fastlægge individuelt for den enkelte patient, om behandlingen skal fortsætte; hos ikke-splenektomerede patienter bør dette inkludere en evaluering for så vidt angår splenektomi. Recidiv af trombocytopeni er sandsynlig efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke observeret nogen generel forskel på sikkerhed eller virkning for patienter < 65 og ≥ 65 år (se pkt. 5.1). Selvom det på grundlag af disse data ikke er nødvendigt at justere doseringsregimet med henblik på behandling af ældre patienter, tilrådes det dog at være forsigtig i betragtning af det lille antal ældre patienter, der har været inkluderet i kliniske forsøg indtil nu.

Pædiatrisk population

Romiplostims sikkerhed og virkning hos børn under 1 år er endnu ikke klarlagt.

Patienter med nedsat leverfunktion

Behandling med trombopoietin (TPO)-agonister er vist at medføre en risiko for portal venetrombose hos patienter med trombocytopeni i forbindelse med leverinsufficiens (se pkt. 4.4). Romiplostim må derfor ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7), medmindre den forventede fordel opvejer den påviste risiko for portal venetrombose.

Hvis det anses for nødvendigt at bruge romiplostim, skal trombocytallet monitoreres nøje for at mindske risikoen for tromboemboliske komplikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle kliniske forsøg for disse patientgrupper. Nplate skal anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Nplate injektionsvæske, opløsning, indgives subkutan efter rekonstituering af pulveret. Injektionsvoluminet kan være meget lille. Der skal udvises forsigtighed under tilberedelse af Nplate i forbindelse med beregning af dosis og fortynding med den korrekte mængde sterilt vand til injektionsvæsker. Hvis den beregnede individuelle patientdosis er mindre end 23 mikrog, kræves der yderligere fortynding med konserveringsfri, steril, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre nøjagtig dosering (se pkt. 6.6). Der skal udvises særlig forsigtighed for at sikre, at den rigtige volumen Nplate trækkes ud af hætteglasset til subkutan injektion; en sprøjte med inddelinger på 0,01 ml bør anvendes.

Selvindgivelse af Nplate er ikke tilladt for pædiatriske patienter.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for *E. coli*-afledte proteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Recidiv af trombocytopeni og blødning efter behandlingsophør

Det er sandsynligt, at trombocytopeni recidiverer efter ophør af behandling med romiplostim. Der er en større blødningsrisiko, hvis behandlingen med romiplostim seponeres under brug af koagulationshæmmende midler eller midler, som hæmmer trombocytfunktioner. Patienterne skal overvåges tæt for faldende trombocytal og skal behandles medicinsk for at undgå blødning efter ophør af behandling med romiplostim. Ved seponering af behandling med romiplostim tilrådes det, at ITP-behandlingen genoptages i henhold til de aktuelle retningslinjer for behandling. Yderligere medicinsk behandling kan omfatte seponering af koagulationshæmmende og/eller trombocytfunktionshæmmende behandling, ophævelse af den antikoagulerende virkning eller støtte af trombocytfunktion.

Øget knoglemarvsretikulin

Øget knoglemarvsretikulin menes at være et resultat af stimulering af TPO-receptorerne, hvilket resulterer i et øget antal megakaryocytter i knoglemarven, som efterfølgende kan afgive cytokiner. Morfologiske forandringer i de perifere blodceller kan være et tegn på øget retikulin, hvilket kan påvises med en knoglemarvsbiopsi. Undersøgelser af cellulære morfologiske abnormiteter ved brug af perifere blodudstrygninger og et fuldstændigt blodbillede (CBC, Complete blood count) tilrådes derfor før og under behandling med romiplostim. Pkt. 4.8 indeholder information om stigninger i retikulin, der er observeret i kliniske forsøg med romiplostim.

Hvis der hos patienter ses en reduceret virkning og en abnorm perifer blodudstrygning, skal indgivelsen af romiplostim seponeres, og der skal foretages en helbredsundersøgelse, og en knoglemarvsbiopsi med relevant retikulin-farvning skal overvejes. Om muligt skal denne sammenlignes med en tidligere knoglemarvsbiopsi. Hvis der fortsat ses en virkning hos patienter, der dog har en abnorm perifer blodudstrygning, skal lægen foretage en passende klinisk vurdering, herunder overveje en eventuel knoglemarvsbiopsi. Endvidere skal lægen på ny vurdere fordele/ulemper ved behandling med romiplostim og alternative ITP-behandlinger.

Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

Der er observeret trombotiske/tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose, lungeemboli og myokardieinfarkt, ved anvendelse af romiplostim i ITP-populationen. Disse hændelser er opstået uanset trombocytallet (se pkt. 4.8). Antallet af trombotiske/tromboemboliske hændelser, som blev set i kliniske forsøg, var 6,0 % for romiplostim og 3,6 % for placebo. Der skal udvises forsigtighed ved administration af romiplostim til patienter med kendte risikofaktorer for tromboembolisme, herunder, men ikke begrænset til arvelige (f.eks. Faktor V Leiden) eller erhvervede (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipid-syndrom) risikofaktorer, fremskreden alder, patienter med længere tids immobilisering, maligne sygdomme, antikonceptionsmidler og hormonsubstitutionsbehandling (HRT), kirurgi/traume, fedme og rygning. Det anbefales at monitorere patienterne for tegn og symptomer på trombotiske/tromboemboliske hændelser og behandle patienterne omgående i henhold til institutionens vejledning og almindelig medicinsk praksis.

Tilfælde af tromboemboliske hændelser (TEE'er), herunder portal venetrombose, er rapporteret hos patienter med kronisk leversygdom, som får romiplostim. Romiplostim skal bruges med forsigtighed til disse patienter. Retningslinjerne for justering af dosis bør følges (se pkt. 4.2).

Medicineringsfejl

Der er indberettet medicineringsfejl, herunder overdosering og underdosering, hos patienter, der fik Nplate. Retningslinjerne for beregning og justering af dosis skal følges. Hos visse pædiatriske patienter afhænger nøjagtig dosering af et yderligere fortyndingstrin efter rekonstituering, hvilket muligvis øger risikoen for medicineringsfejl (se pkt. 4.2).

Overdosering kan medføre en kraftig stigning i trombocytaltal forbundet med trombotiske/tromboemboliske komplikationer. Hvis trombocytallet er meget forhøjet, skal behandlingen med Nplate afbrydes, og trombocytallet monitoreres. Genstart behandling med Nplate i overensstemmelse med anbefalingerne for dosering og administration. Underdosering kan medføre trombocytaltal, der er lavere end forventet, og risiko for blødning. Trombocytallet bør monitoreres hos patienter, der får Nplate (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.9).

Progression af eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

Der er kun fastlagt et positivt benefit/risk forhold for romiplostim ved behandling af trombocytopeni associeret med ITP (se pkt. 4.1), og romiplostim må ikke anvendes til andre kliniske tilstande, der er forbundet med trombocytopeni.

Diagnosen ITP hos voksne og ældre patienter skal være verificeret ved udelukkelse af andre kliniske tilstande med trombocytopeni, især skal diagnosen MDS udelukkes. Der skal normalt være udført knoglemarvsaspirat og -biopsi i sygdoms- og behandlingsforløbet hos patienter med systemiske symptomer eller abnorme tegn såsom øget antal perifere blastceller.

I kliniske studier med behandling med romiplostim hos voksne patienter med MDS blev der observeret tilfælde af forbigående stigning i blastceller, og der blev indberettet tilfælde af progression fra MDS til AML. I et randomiseret, placebokontrolleret forsøg med MDS-patienter blev behandling med romiplostim afbrudt før tid på grund af et numerisk større antal patienter med sygdomsprogression til AML og med en stigning i cirkulerende blastceller på over 10 % i romiplostim-armen. Blandt de observerede tilfælde af progression fra MDS til AML havde patienter med RAEB-1-klassifikation af MDS ved *baseline* større sandsynlighed for at progredierte til AML sammenlignet med MDS med lavere risiko.

Romiplostim må ikke anvendes til behandling af trombocytopeni, der skyldes MDS eller andre årsager til trombocytopeni end ITP, bortset fra kliniske forsøg.

Tab af respons på romiplostim

Et tab af respons eller manglende evne til at opretholde en trombocytreaktion ved behandling med romiplostim inden for det anbefalede doseringsområde bør give anledning til, at man søger efter årsagssammenhænge, inklusive immunogenicitet (se pkt. 4.8) og øget knoglemarvsretikulin (se ovenfor).

Virkningerne af romiplostim på røde og hvide blodlegemer

Ændringer i parametre for røde (et fald) og hvide (en stigning) blodlegemer er observeret i non-kliniske toksikologistudier (rotter og aber) og hos ITP-patienter. Der kan opstå samtidig anæmi og leukocytose (inden for en periode på 4 uger) hos patienter, uanset splenektomi-status, men er set hyppigere hos patienter, der tidligere har fået foretaget splenektomi. Monitorering af disse parametre skal overvejes hos patienter, der behandles med romiplostim.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. De potentielle interaktioner mellem romiplostim og samtidig anvendte lægemidler som følge af bindingen til plasmaproteiner kendes endnu ikke.

Lægemidler, der er brugt til behandling af ITP i kombination med romiplostim i kliniske forsøg, inkluderede kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin, intravenøst immunglobulin (IVIG) og anti-D immunglobulin. Trombocyttallet skal overvåges, når romiplostim kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP, for at undgå trombocytal uden for det anbefalede værdiområde (se pkt. 4.2).

Brug af kortikosteroider, danazol og azathioprin kan reduceres eller seponeres, når de gives i kombination med romiplostim (se pkt. 5.1). Trombocytal bør kontrolleres i forbindelse med reduktion eller seponering af andre ITP-behandlinger for at undgå, at trombocytallene kommer uden for det anbefalede område (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af romiplostim til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist, at romiplostim krydser placenta og forhøjer trombocytallene hos fostre. I dyreforsøg er der desuden forekommet postimplantationstab og en let stigning i perinatal mortalitet hos afkommet (se pkt. 5.3).

Romiplostim bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om romiplostim/metabolitterne udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med romiplostim seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nplate påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I kliniske forsøg oplevede nogle patienter lette til moderate forbigående anfald af svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

En analyse af alle de voksne ITP-patienter, som fik romiplostim i fire kontrollerede og fem ikke-kontrollerede kliniske forsøg, viste, at den samlede bivirkningsforekomst hos patienter, der blev behandlet med romiplostim, var 91,5 % (248/271). Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed hos de patienter, der blev behandlet med romiplostim, var 50 uger.

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå under behandling med Nplate, er: recidiv af trombocytopeni og blødning efter behandlingsophør, øget knoglemarvsretikulin, trombotiske/tromboemboliske komplikationer, medicineringsfejl og progression af eksisterende MDS til AML. De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret, omfattede blandt andet overfølsomhedsreaktioner (herunder tilfælde af udslæt, urticaria og angioødem) samt hovedpine.

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt systemorganklasse i henhold til MedDRA og frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje Rhinitis***	Gastroenteritis Faryngit*** Konjunktivitis*** Øreinfektion*** Sinusitis***/* Bronkitis****	Influenza Lokaliseret infektion Nasofaryngit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Myelomatose Myelofibrose

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem		Knoglemarvslidelse* Trombocytopeni* Anæmi	Aplastisk anæmi Knoglemarvssvigt Leukocytose Splenomegali Trombocytæmi Forhøjet trombocytaltal Abnormt trombocytaltal
Immunsystemet	Overfølsomhed**	Angioødem	
Metabolisme og ernæring			Alkoholintolerans Anoreksi Nedsat appetit Dehydrering Arthritis urica
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed	Depression Abnorme drømme
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Migræne Paræstesi	Clonus Dysgeusi Hypæstesi Hypogeusi Perifer neuropati Trombe i sinus transversus
Øjne			Konjunktivalblødning Akkommodationsforstyrrelser Blindhed Øjenlidelse Øjenpruritus Øget tåredannelse Papilødem Synsforstyrrelser
Øre og labyrint			Vertigo
Hjerte		Palpitationer	Myokardieinfarkt Øget hjerterefrekvens
Vaskulære sygdomme		Flushing Dyb venetrombose	Hypotension Perifer emboli Perifer iskæmi Flebit Overfladisk tromboflebit Trombose Erythromelalgi
Luftveje, thorax og mediastinum	Oropharyngeal smerte***	Lungeemboli*	Hoste Rinoré Tør hals Dyspnø Tilstoppet næse Smerter ved respiration

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Øvre abdominal-smerter***	Kvalme Diarré Abdominalsmerter Obstipation Dyspepsi	Opkastning Rektalblødning Dårlig ånde Dysfagi Gastroøsofageal reflukssygdom Hæmatokesi Blødning i munden Mavegener Stomatitis Misfarvning af tænder
Lever og galdeveje			Portal venetrombose Forhøjet aminotransferase
Hud og subkutane væv		Pruritus Ekkymose Udslæt	Alopeci Lysfølsomhedsreaktion Akne Kontaktdermatitis Tør hud Eksem Erytem Eksfoliativt udslæt Abnorm hårvækst Prurigo Purpura Papuløst udslæt Kløende udslæt Hudknude Abnorm hudlugt Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Ekstremitetssmerter Rygsmerte Knoglesmerter	Spændte muskler Muskelsvaghed Skuldersmerter Muskeltrækninger
Nyrer og urinveje			Protein i urinen
Det reproduktive system og mammae			Vaginalblødning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Perifert ødem Influenzalignende sygdom Smerte Asteni Pyreksi Kuldegysninger Reaktion på injektionsstedet Perifer hævelse***	Blødning på injektionsstedet Brystsmerter Irritabilitet Utilpashed Ansigtsoedem Varmefornemmelse Anspændthed

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser			Forhøjet blodtryk Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet Forhøjet legemstemperatur Nedsat vægt Øget vægt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Kontusion	

* se pkt. 4.4

** Overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af udslæt, urticaria og angioødem

*** Yderligere bivirkninger, der blev observeret i pædiatriske studier

**** Yderligere bivirkninger, der blev observeret hos voksne patienter med varighed af ITP op til 12 måneder

Voksen population med varighed af ITP op til 12 måneder

Romiplostims sikkerhedsprofil var den samme for alle voksne patienter, uanset varighed af ITP. I den integrerede analyse af ITP $\leq$ 12 måneders varighed ($n = 311$) blev 277 voksne patienter med ITP $\leq$ 12 måneders varighed, som fik mindst én dosis romiplostim, og som var blandt patienterne i 9 studier af ITP, inkluderet (se også pkt. 5.1). I denne integrerede analyse forekom de følgende bivirkninger (mindst 5 % forekomst og mindst 5 % hyppigere med Nplate sammenlignet med placebo eller standardbehandling) hos romiplostim-patienter med varighed af ITP op til 12 måneder, men blev ikke set hos voksne patienter med varighed af ITP > 12 måneder: bronchitis, sinusitis (rapporteret med hyppigheden almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Pædiatrisk population

I de pædiatriske studier blev 282 pædiatriske ITP-patienter behandlet med romiplostim i to kontrollerede og tre ikke-kontrollerede kliniske forsøg. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 65,4 uger. Den samlede sikkerhedsprofil var den samme, som den der sås hos voksne.

De pædiatriske bivirkninger er afledt af hvert af de randomiserede sikkerhedssæt for pædiatrisk ITP (2 kontrollerede kliniske forsøg) og sikkerhedssæt for pædiatrisk ITP (2 kontrollerede og 3 ikke-kontrollerede kliniske forsøg), hvor incidensraten var mindst 5 % højere i romiplostim-armen sammenlignet med placebo og mindst 5 % hos romiplostim-behandlede patienter.

De mest almindelige bivirkninger hos pædiatriske ITP-patienter på 1 år og ældre var infektion i øvre luftveje, rhinitis, hoste, orofaryngeal smerte, øvre abdominalsmerter, diarré, udslæt, pyreksi, kontusion (meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$)) og faryngitis, konjunktivitis, øreinfektion, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urticaria og perifer hævelse (almindeligt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Yderligere bivirkninger, der sås i pædiatriske studier sammenlignet med voksne studier, var orofaryngeal smerte, øvre abdominalsmerter, rhinitis, faryngitis, konjunktivitis, øreinfektion, sinusitis og perifer hævelse.

Nogle af de bivirkninger, der sås hos voksne, blev rapporteret hyppigere hos pædiatriske patienter, såsom hoste, diarré, udslæt, pyreksi og kontusion, som var meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$) hos pædiatriske patienter, og purpura og urticaria, som blev hyppigt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos pædiatriske patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Endvidere har man vurderet, at de bivirkninger, der angives nedenfor, er associeret til romiplostim-behandling.

Blødningshændelser

Der blev på tværs af hele det kliniske program for voksen ITP set et omvendt forhold mellem blødningshændelser og trombocytaltal. Alle klinisk signifikante ($\geq$ grad 3) blødningshændelser forekom ved trombocytaltal $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshændelser ($\geq$ grad 2) forekom ved trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle i den samlede forekomst af blødningshændelser mellem Nplate-behandlede og placebo-behandlede patienter.

I de to placebokontrollerede studier hos voksne rapporterede ni patienter blødningshændelser, som blev betragtet som alvorlige (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo, oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Blødningshændelser, som var grad 2 eller højere, blev rapporteret af 15 % af de patienter, som blev behandlet med romiplostim, og 34 % af de patienter, som blev behandlet med placebo (oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

I det pædiatriske fase III-studie var det gennemsnitlige (SD) antal kombinerede blødningshændelser (se pkt. 5.1) 1,9 (4,2) for romiplostim-armen og 4,0 (6,9) for placebo-armen.

Trombocytose

I en analyse af alle de voksne ITP-patienter, som fik romiplostim i fire kontrollerede og fem ikke-kontrollerede kliniske forsøg, blev tre tilfælde af trombocytose, $n = 271$, rapporteret. Der blev ikke indberettet kliniske følgetilstande i forbindelse med de forhøjede blodpladetal hos nogen af de tre patienter.

Trombocytose hos pædiatriske forsøgspersoner forekom med hyppigheden ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) med en incidensrate på 1 (0,4 %). Incidensraten var 1 (0,4 %) for alle grader ≥ 3 eller alvorlig trombocytose.

Trombocytopeni efter behandlingsophør

Ved analyse af alle de voksne ITP-patienter, som fik romiplostim i fire kontrollerede og fem ikke-kontrollerede kliniske forsøg, blev der fundet fire tilfælde af trombocytopeni efter behandlingsophør, $n = 271$ (se pkt. 4.4).

Progression af eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

I et randomiseret, placebokontrolleret forsøg med voksne MDS-patienter blev behandling med romiplostim afbrudt før tid på grund af en numerisk stigning i patienter med progression fra MDS til AML og med forbigående stigning i blastceller i romiplostim-armen sammenlignet med placebo-armen. Blandt de observerede tilfælde af progression fra MDS til AML havde patienter med RAEB-1-klassifikation af MDS ved *baseline* større sandsynlighed for at progredierte til AML (se pkt. 4.4). Den samlede overlevelse svarede til placebo.

Øget knoglemarvsretikulin

I kliniske forsøg med voksne måtte romiplostim-behandlingen seponeres hos fire ud af 271 patienter pga. aflejring af retikulin i knoglemarven. Hos yderligere seks patienter blev der fundet retikulin ved knoglemarvsbiopsi (se pkt. 4.4).

I et klinisk forsøg (se pkt. 5.1) med pædiatriske forsøgspersoner med en evaluerbar knoglemarvsbiopsi under forsøget havde 5 ud af 27 forsøgspersoner (18,5 %) udviklet øget retikulin ved år 1 efter eksponering for romiplostim (kohorte 1), og 17 ud af 36 forsøgspersoner (47,2 %) havde udviklet øget retikulin ved år 2 efter eksponering for romiplostim (kohorte 2). Dog udviste ingen af forsøgspersonerne nogen knoglemarvsabnormaliteter, der var uforenelige med en underliggende diagnose af ITP ved *baseline* eller i behandling.

Immunogenicitet

Som for alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet. Kliniske forsøg med voksne ITP-patienter undersøgte antistoffer mod romiplostim og TPO. Mens 5,7 % (60/1.046) og 3,2 % (33/1.046) af forsøgspersonerne havde udviklet bindende antistoffer mod henholdsvis romiplostim og TPO, havde kun 4 forsøgspersoner neutraliserende antistoffer mod romiplostim, men disse antistoffer krydsreagerede ikke med endogent TPO. Af de 4 forsøgspersoner blev 2 testet negative for neutraliserende antistoffer mod romiplostim ved forsøgspersonens sidste testtidspunkt (forbigående positiv), og 2 forsøgspersoner var fortsat positive ved forsøgspersonens sidste testtidspunkt (vedvarende antistoffer). Forekomsten af præeksisterende antistoffer mod romiplostim og TPO var henholdsvis 3,3 % (35/1.046) og 3,0 % (31/1.046).

I pædiatriske studier var forekomsten af bindende antistoffer mod romiplostim til enhver tid 9,6 % (27/282). Af de 27 forsøgspersoner havde 2 forsøgspersoner eksisterende bindende ikke-neutraliserende antistoffer mod romiplostim ved *baseline*. Derudover udviklede 2,8 % (8/282) neutraliserende antistoffer mod romiplostim. I alt 3,9 % (11/282) af forsøgspersonerne havde bindende antistoffer mod TPO til enhver tid under behandling med romiplostim. Af disse 11 forsøgspersoner havde 2 forsøgspersoner eksisterende bindende ikke-neutraliserende antistoffer mod TPO. En forsøgsperson (0,35 %) havde et svagt positivt post-*baseline*-resultat for neutraliserende antistoffer over for TPO under studiet (konsekvent negativ for antistoffer mod romiplostim) med et negativt resultat ved *baseline*. Forsøgspersonen viste forbigående antistofrespons for neutraliserende antistoffer mod TPO med et negativt resultat på forsøgspersonens sidste testtidspunkt i studieperioden.

I registerstudiet efter markedsføring blev der inkluderet 19 bekræftede pædiatriske patienter. Forekomsten af bindende antistof efter behandling var 16 % (3/19) mod romiplostim, hvoraf 5,3 % (1/19) var positive for neutraliserende antistoffer mod romiplostim. Der blev ikke fundet antistoffer mod TPO. I alt blev 184 bekræftede voksne patienter inkluderet i dette studie, og for disse patienter var forekomsten af bindende antistof efter behandling 3,8 % (7/184) mod romiplostim, hvoraf 0,5 % (1/184) var positive for neutraliserende antistoffer mod romiplostim. I alt 2,2 % (4/184) af voksne patienter udviklede bindende, ikke-neutraliserende antistof mod TPO.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der sås ingen bivirkninger hos rotter, som fik en enkelt dosis på 1.000 mikrog/kg, eller hos aber efter gentagen indgivelse af 500 mikrog/kg romiplostim (henholdsvis 100 eller 50 gange den maksimale kliniske dosis på 10 mikrog/kg).

I tilfælde af overdosering kan trombocytallet stige voldsomt og medføre trombotiske/tromboemboliske komplikationer. Hvis trombocytallet er meget forhøjet, skal behandlingen med Nplate afbrydes, og trombocytallet monitoreres. Genoptag behandling med Nplate i overensstemmelse med doserings- og indgivelses anbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-hæmoragisk, andre systemiske hæmostatika. ATC-kode: B02BX04

Virkningsmekanisme

Romiplostim er et Fc-peptid-fusionsprotein (peptibody), som signalerer og aktiverer intracellulære transkriptionsveje via TPO-receptoren (også betegnet cMpl) til at øge trombocytoproduktion. Peptibody-molekylet består af et humant immunglobulin IgG1 Fc-domæne med hver enkeltkædet underenhed bundet kovalent ved C-terminalen til en peptidkæde med to TPO-receptorbindende domæner.

Romiplostim har ingen homologi i aminosyresekvensen med endogent TPO. Ingen anti-romiplostim antistoffer krydsreagerede med endogent TPO i non-kliniske og kliniske forsøg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og effekten ved romiplostim er blevet undersøgt under op til 3 års kontinuerlig behandling. I kliniske forsøg resulterede behandling med romiplostim i dosisafhængige forøgelser af trombocytaltal. Den maksimale virkning på trombocytaltal ses efter 10-14 dage og er uafhængig af dosis. Efter en enkelt subkutan dosis på 1 til 10 mikrog/kg romiplostim hos ITP-patienter var det maksimale trombocytaltal 1,3 til 14,9 gange højere end trombocytaltallet ved *baseline* over en periode på 2 til 3 uger, og responsen varierede fra patient til patient. Trombocytallene for patienter med ITP, som modtog 6 ugentlige doser på 1 eller 3 mikrog/kg romiplostim, lå for de fleste patienters vedkommende inden for området $50 \text{ til } 450 \times 10^9/\text{l}$. Af de 271 patienter, som fik romiplostim i de kliniske forsøg vedrørende ITP, var 55 (20 %) 65 år eller derover, og 27 (10 %) var 75 år eller derover. Der blev ikke observeret nogen generel forskel på sikkerhed eller virkning for ældre og yngre patienter i de placebokontrollerede studier.

Resultater fra pivotale placebokontrollerede studier

Romiplostims sikkerhed og virkning blev evalueret i to placebokontrollerede, dobbeltblindede studier hos voksne med ITP, som havde gennemført mindst én behandling inden optagelse i studiet, og som var repræsentative for alle sådanne patienter med ITP.

I studie S1 (20030212) indgik ikke-splenektomerede patienter, som havde en utilfredsstillende respons på tidligere behandlinger, eller som var intolerante mod tidligere behandlinger. Patienterne havde haft diagnosen ITP i gennemsnitligt 2,1 år (interval 0,1 til 31,6) på tidspunktet for optagelse i studiet. Patienterne havde som medianværdi fået tre (fra 1 til 7) behandlinger for ITP inden optagelse i studiet. Tidligere behandlinger inkluderede kortikosteroider (90 % af alle patienter), immunglobuliner (76 %), rituximab (29 %), cytotoxiske behandlinger (21 %), danazol (11 %) og azathioprin (5 %). Medianværdien for patienternes trombocytaltal var $19 \times 10^9/\text{l}$ ved optagelse i studiet.

I studie S2 (20030105) indgik splenektomerede patienter, som stadig havde trombocytopeni. Patienterne havde haft diagnosen ITP i gennemsnitligt 8 år (interval 0,6 til 44,8) på tidspunktet for optagelse i studiet. Ud over en splenectomi havde patienterne som median fået 6 (fra 3 til 10) behandlinger for ITP inden optagelse i studiet. Tidligere behandlinger inkluderede kortikosteroider (98 % af alle patienter), immunglobuliner (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxiske behandlinger (68 %) og azathioprin (24 %). Median for patienternes trombocytaltal var $14 \times 10^9/\text{l}$ ved optagelse i studiet.

Designet var det samme for begge studier. Patienterne (≥ 18 år) blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage en initialdosis af romiplostim på 1 mikrog/kg eller placebo. Patienterne fik subkutane injektioner en gang om ugen i 24 uger. Doserne blev justeret for at fastholde ($50 \text{ til } 200 \times 10^9/\text{l}$) trombocytaltal. I begge studier blev virkningen bestemt ud fra stigningen i andelen af patienter med en varig trombocyt-respons. Median for den gennemsnitlige ugentlige dosis for splenektomerede patienter var 3 mikrog/kg, og den var 2 mikrog/kg for ikke-splenektomerede patienter.

En markant større andel af de patienter, der fik romiplostim, opnåede en varig trombocytrespons end de patienter, der fik placebo i begge studier. Efter de første 4 uger af studiet opretholdt romiplostim trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ hos mellem 50 % og 70 % af patienterne i den 6 måneder lange

behandlingsperiode i de placebokontrollerede studier. I placebogruppen opnåede 0 % til 7 % af patienterne en trombocytrespons i løbet af den 6 måneder lange behandlingsperiode. En oversigt over de vigtigste effektmål er vist nedenfor.

En oversigt over de vigtigste effektresultater fra placebokontrollerede studier

	Studie 1 Ikke-splenektomerede patienter		Studie 2 Splenektomerede patienter		Kombineret studie 1 og 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Antal (%) patienter med varig trombocyt-respons^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-værdi	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antal (%) patienter med generel trombocyt-respons^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Middelværdi for antal uger med trombocyt-respons^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antal (%) patienter, som krævede ”rescue”-behandling^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-værdi	0,001		0,0175		< 0,0001	
Antal (%) patienter med varig trombocyt-respons ved stabil dosis^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-værdi	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varig trombocytrespons defineres som et ugentligt trombocyttal $\geq 50 \times 10^9/l$ seks gange eller mere i studieugerne 18-25 og fravær af ”rescue”-behandlinger i hele behandlingsperioden.

^b Generel trombocytrespons defineres som opnåelse af varige eller forbigående trombocytresponser. Forbigående trombocytrespons defineres som ugentlige trombocyttal $\geq 50 \times 10^9/l$ 4 gange eller mere i uge 2-25 af studiet, men uden en varig trombocytrespons. Det er muligt, at patienterne ikke har en ugentlig respons inden for 8 uger efter indgift af eventuelle ”rescue”-lægemidler.

^c Antal uger med trombocytrespons defineres som antallet af uger med trombocyttal $\geq 50 \times 10^9/l$ i uge 2-25 af studiet. Det er muligt, at patienterne ikke har en ugentlig respons inden for 8 uger efter indgift af eventuelle ”rescue”-lægemidler.

^d ”Rescue”-behandlinger defineres som enhver behandling, som gives for at forhøje trombocytallene. Patienter, som har behov for ”rescue”-lægemidler, blev ikke taget i betragtning for varig trombocytrespons. Tilladte ”rescue”-behandlinger i dette studie var IVIG, trombocytttransfusion, anti-D immunglobulin og kortikosteroider.

^e Stabil dosis defineres som dosis uforandret inden for ± 1 mikrog/kg i de sidste 8 uger med behandling.

Resultater af studier hos voksne patienter med nydiagnosticeret og persisterende ITP

Studie S3 (20080435) var et enkeltarmet åbent studie af voksne patienter med utilstrækkelig respons (trombocyttal $\leq 30 \times 10^9/l$) på førstelinjebehandling. Der blev optaget 75 patienter i studiet, hvis medianalder var 39 år (interval 19 til 85), og hvoraf 59 % var kvinder.

Mediantid fra diagnosticering af ITP til optagelse i undersøgelsenstudiet var 2,2 måneder (interval 0,1 til 6,6). Tres procent af patienterne (n = 45) havde varighed af ITP < 3 måneder, og 40 % (n = 30) havde varighed af ITP ≥ 3 måneder. Medianværdien for trombocytaltal ved screening var 20 x 10⁹/l. Tidligere ITP-behandlinger omfattede kortikosteroider, immunglobuliner og anti-D immunglobuliner. Patienter, som allerede fik medicinsk ITP-behandling med konstant doseringsskema, fik lov at fortsætte med at få disse medicinske behandlinger gennem studierne. "Rescue"-behandlinger (dvs. kortikosteroider, IVIG, trombocyttransfusioner, anti-D immunglobulin, dapson, danazol og azathioprin) var tilladt.

Patienterne fik en enkelt s.c. injektion af romiplostim én gang om ugen over en behandlingsperiode på 12 måneder med dosisjustering for den enkelte for at opretholde trombocytaltallet (50 x 10⁹/l til 200 x 10⁹/l). I løbet af studiet var den mediane ugentlige romiplostim-dosis 3 mikrog/kg (25. - 75. percentil: 2-4 mikrog/kg).

Af de 75 patienter, der deltog i studie 20080435, havde 70 (93 %) en trombocytrespons ≥ 50 x 10⁹/l i løbet af behandlingsperioden på 12 måneder. Det gennemsnitlige antal måneder med trombocytrespons i løbet af behandlingsperioden på 12 måneder var 9,2 (95 % CI: 8,3; 10,1) måneder; medianen var 11 (95 % CI: 10; 11) måneder. Kaplan-Meier-estimatet af den mediane tid til første trombocytrespons var 2,1 uger (95 % CI: 1,1; 3,0). Fireogtyve (32 %) patienter havde opretholdt behandlingsfri remission, som defineret ved fastholdelse af alle trombocytaltal ≥ 50 x 10⁹/l i mindst 6 måneder ved fravær af romiplostim og enhver anden medicin mod ITP (samtidig eller "rescue"); den mediane tid til start på fastholdelse af alle trombocytaltal ≥ 50 x 10⁹/l i mindst 6 måneder var 27 uger (interval 6 til 57).

I en integreret effektanalyse blev der inkluderet 277 voksne patienter med varighed af ITP ≤ 12 måneder, som fik mindst én dosis romiplostim, fra puljen af sådanne patienter i 9 studier af ITP (inklusive studie S3). Af de 277 patienter, der fik behandling med romiplostim, havde 140 patienter nydiagnosticeret ITP (varighed af ITP < 3 måneder), og 137 patienter havde persisterende ITP (varighed af ITP ≥ 3 til ≤ 12 måneder). Procentdelen af patienter, der opnåede varig trombocytrespons, defineret som mindst 6 ugentlige trombocytaltal på ≥ 50 x 10⁹/l i løbet af behandlingens uge 18 til 25, var 50 % (95 % CI: 41,4 % til 58,6 %) for de 140 patienter med nydiagnosticeret ITP og 55 % (95 % CI: 46,7 % til 64,0 %) for de 137 patienter med persisterende ITP. Den mediane (Q1, Q3) procentdel af tid med trombocytrespons ≥ 50 x 10⁹/l var henholdsvis 100,0 % (70,3 %; 100,0 %) for patienter med nydiagnosticeret ITP og 93,5 % (72,2 %; 100,0 %) for patienter med persisterende ITP. Desuden var procentdelen af patienter, der fik behov for "rescue"-lægemidler, 47,4 % for patienter med nydiagnosticeret ITP og 44,9 % for patienter med persisterende ITP.

Resultater af studier med sammenligning med standardbehandling hos ikke-splenektomerede patienter

Studie S4 (20060131) var et åbent, randomiseret 52 ugers forsøg med voksne patienter, der fik romiplostim eller medicinsk standardbehandling. Patienterne havde haft diagnosen ITP i gennemsnitligt 2 år (interval 0,01 til 44,2) på tidspunktet for optagelse i studiet. I dette studie undersøgte man ikke-splenektomerede patienter med ITP og trombocytaltal < 50 x 10⁹/l. Romiplostim blev administreret til 157 patienter som en subkutan (s.c.) injektion én gang om ugen med en startdosis på 3 mikrog/kg, og dosis blev justeret under hele studiet inden for et interval på 1-10 mikrog/kg med henblik på at opretholde trombocytaltal mellem 50 og 200 x 10⁹/l. 77 patienter fik standardbehandling i henhold til institutionens standardpraksis eller terapeutiske retningslinjer.

Den samlede incidensrate for splenektomi var 8,9 % (14 ud af 157 patienter) i romiplostim-gruppen sammenlignet med 36,4 % (28 ud af 77 patienter) i gruppen med standardbehandling med en oddsratio (romiplostim vs. standardbehandling) på 0,17 (95 % CI: 0,08; 0,35).

Den samlede incidensrate for behandlingssvigt var 11,5 % (18 ud af 157 patienter) i romiplostim-gruppen sammenlignet med 29,9 % (23 ud af 77 patienter) i gruppen med standardbehandling med en oddsratio (romiplostim vs. standardbehandling) på 0,31 (95 % CI: 0,15; 0,61).

3 ud af de 157 patienter, der var randomiseret til romiplostim-gruppen, fik ikke romiplostim. Blandt de 154 patienter, der fik romiplostim, var den samlede mediane eksponering for romiplostim 52,0 uger, interval 2 til 53 uger. Den hyppigst anvendte ugentlige dosis var 3-5 mikrog/kg (henholdsvis 25.-75. percentil; median 3 mikrog/kg).

2 ud af de 77 patienter, der var randomiseret til gruppen med standardbehandling, fik ingen standardbehandling. Blandt de 75 patienter, der fik mindst én dosis af standardbehandlingen, var den samlede mediane eksponering for standardbehandling 51 uger, interval 0,4 til 52 uger.

Reduktion i tilladte samtidige medicinske behandlinger af ITP

I begge placebokontrollerede, dobbeltblindede studier fik voksne patienter, som allerede fik medicinsk behandling for ITP i henhold til en konstant doseringsplan, lov til at fortsætte med disse medicinske behandlinger under hele studiet (kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin). Enogtyve ikke-splenektomerede patienter og 18 splenektomerede patienter fik en anden samtidig tilladt medicinsk behandling (primært kortikosteroider) for ITP ved studiets start. For alle (100 %) splenektomerede patienter, som fik romiplostim, kunne dosis reduceres med mere end 25 %, eller samtidig medicinsk behandling af ITP kunne ophøre ved afslutningen af behandlingsperioden sammenlignet med 17 % af de patienter, som blev behandlet med placebo. For 73 % af de ikke-splenektomerede patienter, som fik romiplostim, kunne dosis reduceres med mere end 25 %, eller samtidig medicinsk behandling af ITP kunne ophøre ved afslutningen af studiet, sammenlignet med 50 % af patienter, som blev behandlet med placebo (se pkt. 4.5).

Blødningshændelser

Der blev på tværs af hele det kliniske program for voksen ITP set et omvendt forhold mellem blødningshændelser og trombocytal. Alle klinisk signifikante ($\geq$ grad 3) blødningshændelser forekom ved trombocytal $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshændelser ($\geq$ grad 2) forekom ved trombocytal $< 50 \times 10^9/l$. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle i den samlede forekomst af blødningshændelser mellem romiplostim behandlede og placebo behandlede patienter.

I de to placebokontrollerede studier hos voksne rapporterede ni patienter blødningshændelser, som blev betragtet som alvorlige (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo, oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Blødningshændelser, som var grad 2 eller højere, blev rapporteret af 15 % af de patienter, som blev behandlet med romiplostim, og 34 % af de patienter, som blev behandlet med placebo, (oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge data for børn < 1 år.

Romiplostims sikkerhed og virkning blev vurderet i to placebokontrollerede, dobbeltblindede studier. Studie S5 (20080279) var et fase III-studie med 24 ugers behandling med romiplostim, og studie S6 (20060195) var et fase I/II-studie med 12 ugers behandling med romiplostim (op til 16 uger for egnede respondenter, som indgik i en 4-ugers farmakokinetisk vurderingsperiode).

I begge studier blev der inkluderet pædiatriske forsøgspersoner (≥ 1 år til < 18 år) med trombocytopeni (defineret som i gennemsnit to trombocytal på $\leq 30 \times 10^9/l$, hvor ingen af trombocytallene var $> 35 \times 10^9/l$ i begge studier) med ITP uanset splenektomi-status.

I studie S5, blev 62 forsøgspersoner randomiseret i forholdet 2:1 til at få romiplostim ($n = 42$) eller placebo ($n = 20$) og stratificeret til 1 ud af 3 kohorter. Startdosis af romiplostim var 1 mikrog/kg og doserne blev justeret for at opretholde (50 til $200 \times 10^9/l$) trombocytal. Den hyppigst anvendte ugentlige dosis var 3-10 mikrog/kg, og den maksimalt tilladte dosis i studiet var 10 mikrog/kg. Patienterne fik subkutane injektioner en gang om ugen i 24 uger. Af de 62 forsøgspersoner havde

48 forsøgspersoner haft ITP i > 12 måneder (32 forsøgspersoner fik romiplostim, og 16 forsøgspersoner fik placebo).

Det primære endepunkt var forekomsten af varigt respons defineret som opnåelse af mindst 6 ugentlige trombocytter på $\geq 50 \times 10^9/l$ i løbet af uge 18 til 25 af behandlingen. Generelt opnåede en signifikant større andel af patienterne i romiplostim-armen det primære endepunkt sammenlignet med forsøgspersoner i placebo-armen ($p = 0,0018$). I alt 22 forsøgspersoner (52 %) opnåede varigt trombocytrespons i romiplostim-armen sammenlignet med 2 forsøgspersoner (10 %) i placebo-armen: ≥ 1 til < 6 år 38 % *versus* 25 %, ≥ 6 til < 12 år 56 % *versus* 11 %, ≥ 12 til < 18 år 56 % *versus* 0 %.

I delmængden af patienter med ITP i > 12 måneder var forekomsten af varigt respons også signifikant større i romiplostim-armen sammenlignet med placebo-armen ($p = 0,0022$). I alt 17 forsøgspersoner (53,1 %) opnåede varigt trombocytrespons i romiplostim-armen sammenlignet med 1 forsøgsperson (6,3 %) i placebo-armen: ≥ 1 til < 6 år 28,6 % *versus* 25 %, ≥ 6 til < 12 år 63,6 % *versus* 0 %, ≥ 12 til < 18 år 57,1 % *versus* 0 %.

Den kombinerede blødningshændelse blev defineret som klinisk signifikante blødningshændelser eller brug af "rescue"-lægemiddel for at forhindre en klinisk signifikant blødningshændelse i løbet af uge 2 til 25 i behandlingsperioden. En klinisk signifikant blødningshændelse blev defineret som en grad ≥ 2 blødningshændelse iht. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. Det gennemsnitlige (SD) antal kombinerede blødningshændelser var 1,9 (4,2) for romiplostim-armen og 4,0 (6,9) for placebo-armen med et gennemsnitligt (Q1, Q3) antal blødningshændelser på 0,0 (0; 2) for romiplostim-armen og 0,5 (0; 4,5) for placebo-armen. I delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder var det gennemsnitlige (SD) antal kombinerede blødningshændelser på 2,1 (4,7) for romiplostim-armen og 4,2 (7,5) for placebo-armen med et gennemsnitligt (Q1, Q3) antal blødningshændelser på 0,0 (0; 2) for romiplostim-armen og 0,0 (0; 4) i placebo-armen. Eftersom statistisk testning for forekomst af brug af "rescue"-lægemiddel ikke var signifikant, blev der ikke foretaget nogen statistisk testning af endepunktet for antallet af kombinerede blødningshændelser.

I studie S6 blev 22 forsøgspersoner randomiseret i forholdet 3:1 til at få romiplostim ($n = 17$) eller placebo ($n = 5$). Doserne blev trinvist øget med 2 mikrog/kg hver 2. uge, og måltrombocytallet var $\geq 50 \times 10^9/l$. Behandling med romiplostim resulterede i en statistisk signifikant større forekomst af trombocytrespons sammenlignet med placebo ($p = 0,0008$). Af de 22 forsøgspersoner havde 17 forsøgspersoner haft ITP i > 12 måneder (14 forsøgspersoner fik romiplostim, og 3 forsøgspersoner fik placebo). Behandling med romiplostim resulterede i en statistisk signifikant større forekomst af trombocytrespons sammenlignet med placebo ($p = 0,0147$).

Pædiatriske forsøgspersoner, som havde gennemført et tidligere studie med romiplostim (herunder studie S5), fik lov til at blive optaget i studie S7 (20090340), et åbent forlængelsesstudie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af langvarig dosering af romiplostim til trombocytopeniske pædiatriske patienter med ITP.

Der blev i alt optaget 66 forsøgspersoner i dette studie, herunder 54 forsøgspersoner (82 %), der havde fuldført studie S5. Af disse fik 65 forsøgspersoner (98,5 %) mindst 1 dosis romiplostim. Den gennemsnitlige (Q1, Q3) behandlingsvarighed var 135,0 uger (95,0 uger, 184,0 uger). Den gennemsnitlige (Q1, Q3) ugentlige dosis var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Medianen (Q1, Q3) for den mest hyppige dosis, der blev givet til forsøgspersonerne i behandlingsperioden, var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Af de 66 forsøgspersoner, som var optaget i studie, havde 63 personer haft ITP i > 12 måneder. Alle 63 forsøgspersoner fik mindst 1 dosis romiplostim. Den gennemsnitlige (Q1, Q3) behandlingsvarighed var 138,0 uger (91,1 uger, 186,0 uger). Den gennemsnitlige (Q1, Q3) ugentlige dosis var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Medianen (Q1, Q3) for den mest hyppige dosis, der blev givet til forsøgspersonerne i behandlingsperioden, var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

På tværs af studiet var den generelle forekomst af trombocytrespons (1 eller flere trombocytter på $\geq 50 \times 10^9/l$ og fravær af "rescue"-lægemiddel) på 93,8 % ($n = 61$), og forekomsten var ens på tværs af aldersgrupperne. På tværs af alle forsøgspersoner var det gennemsnitlige (Q1, Q3) antal måneder med

trombocytespons 30,0 måneder (13,0 måneder, 43,0 måneder), og den gennemsnitlige (Q1, Q3) tid i studiet var 34,0 måneder (24,0 måneder, 46,0 måneder). På tværs af alle forsøgspersoner var den gennemsnitlige (Q1, Q3) procent af måneder med trombocytespons 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), og den var ens på tværs af aldersgrupperne.

I delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder var den samlede forekomst af trombocytespons 93,7 % (n = 59), og den var ens på tværs af aldersgrupperne. På tværs af alle forsøgspersoner var det gennemsnitlige (Q1, Q3) antal måneder med trombocytespons 30,0 måneder (13,0 måneder, 43,0 måneder), og den gennemsnitlige (Q1, Q3) tid i studiet var 35,0 måneder (23,0 måneder, 47,0 måneder). På tværs af alle forsøgspersoner var den gennemsnitlige (Q1, Q3) procent af måneder med trombocytespons 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), og den var ens på tværs af aldersgrupperne.

I alt 31 forsøgspersoner (47,7 %) fik samtidig ITP-behandling i løbet af studiet, herunder 23 forsøgspersoner (35,4 %), der brugte "*rescue*"-lægemiddel, og 5 forsøgspersoner (7,7 %), der fik samtidig ITP-behandling ved *baseline*. Prævalensen af forsøgspersonernes brug af samtidig ITP-behandling viste en tendens til reduktion i løbet af studiet: fra 30,8 % (uge 1 til 12) til < 20,0 % (uge 13 til 240) og derefter 0 % fra uge 240 til slutningen af studiet.

I delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder brugte 29 forsøgspersoner (46,0 %) samtidig ITP-behandling i løbet af studiet, herunder 21 forsøgspersoner (33,3 %), som brugte "*rescue*"-lægemiddel, og 5 forsøgspersoner (7,9 %), som brugte samtidig ITP-behandling ved *baseline*. Prævalensen blandt forsøgspersonerne i brugen af samtidig ITP-behandling viste en tendens til reduktion i løbet af studiet: fra 31,7 % (uge 1 til 12) til < 20,0 % (uge 13 til 240) og derefter 0 % fra uge 240 til slutningen af studiet.

Prævalensen blandt forsøgspersonerne i brugen af "*rescue*"-lægemiddel viste en tendens til reduktion i løbet af studiet: fra 24,6 % (uge 1 til 12) til < 13,0 % (uge 13 til 216) og derefter 0 % efter uge 216 til slutningen af studiet. Der blev set en lignende reduktion i prævalensen blandt forsøgspersonerne i brugen af "*rescue*"-lægemiddel i løbet af studiet i delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder: fra 25,4 % (uge 1 til 12) til ≤ 13,1 % (uge 13 til 216) og derefter 0 % efter uge 216 til slutningen af studie.

Studie S8 (20101221) var et langsigtet, enkeltarmet, åbent fase III-multicenterstudie, der blev gennemført med 203 pædiatriske patienter med ITP, som havde været diagnosticeret i mindst 6 måneder, og som havde fået mindst 1 tidligere ITP-behandling (bortset fra romiplostim) eller var uegnede til andre ITP-behandlinger. Romiplostim blev administreret ugentligt som subkutan injektion med en startdosis på 1 mikrog/kg og ugentlige stigninger til en maksimal dosis på 10 mikrog/kg for at nå et måltrombocyttal på mellem $50 \times 10^9/l$ og $200 \times 10^9/l$. Patienternes medianalder var 10 år (interval 1 til 17 år), og den mediane varighed af behandlingen var 155,9 (interval 8,0 til 163,0) uger.

Middelværdi (SD) og median procentdel af tid med en trombocytespons (trombocyttal $\geq 50 \times 10^9/l$) inden for de første 6 måneder efter start på romiplostim uden brug af "*rescue*"-lægemidler i de foregående 4 uger var henholdsvis 50,57 % (37,01) og 50,0 %. I alt tres (29,6 %) forsøgspersoner fik "*rescue*"-lægemidler. "*Rescue*"-lægemidler (dvs. kortikosteroider, trombocytttransfusioner, IVIG, azathioprin, anti-D immunglobulin og danazol) var tilladt.

Studie S8 evaluerede desuden knoglemarv for retikulín- og kollagendannelse samt for abnormiteter hos pædiatriske patienter med ITP, som fik behandling med romiplostim. Den modificerede Bauermeister-inddelingsskala blev anvendt til vurdering af retikulín og kollagen, og cytogenetik og fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH) blev anvendt til at påvise knoglemarvsabnormiteter. På baggrund af kohortetildeling på tidspunktet for optagelse i studiet blev patienterne evalueret for knoglemarvsretikulín og -kollagen ved år 1 (kohorte 1) eller år 2 (kohorte 2), som blev sammenlignet med knoglemarv ved *baseline*, da studiet blev påbegyndt. Af de i alt 79 patienter, der blev optaget i de 2 kohorter, fik 27 af 30 (90 %) patienter i kohorte 1 og 36 af 49 (73,5 %) patienter i kohorte 2 udtaget evaluerbare knoglemarvsbiopsier under studiet. Der blev rapporteret øget retikulínfiberdannelse hos 18,5 % (5 af 27) af patienterne i kohorte 1 og 47,2 % (17 af 36) af patienterne i kohorte 2. Ingen

patienter i nogen af kohorterne udviklede kollagenfibrose eller en knoglemarvsabnormalitet, der ikke kunne forklares med den underliggende ITP-diagnose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Romiplostims farmakokinetik involverede target-medieret aflejring, hvilket antageligt medieres af TPO-receptorer på trombocytter og andre celler af trombopoietisk afstamning, såsom megakaryocytter.

Absorption

Efter subkutan indgivelse af 3 til 15 mikrog/kg romiplostim blev maksimale romiplostim-serum-niveauer hos ITP-patienter nået efter 7-50 timer (median 14 timer). Serumkoncentrationerne varierede blandt patienterne og korrelerede ikke med den indgivne dosis. Romiplostims serum-niveauer synes at stå i omvendt forhold til trombocytaltal.

Fordeling

Romiplostims fordelingsvolumen efter intravenøs indgift af romiplostim faldt non-lineært fra 122; 78,8; til 48,2 ml/kg for intravenøse doser på henholdsvis 0,3; 1,0 og 10 mikrog/kg hos raske forsøgspersoner. Denne non-lineære reduktion i fordelingsvolumen svarer til den (megakaryocyt og trombocyt) target-medierede binding af romiplostim, som kan være mættet ved de højere anvendte doser.

Elimination

Halveringstiden for romiplostim hos patienter med ITP varierede mellem 1 og 34 dage (median 3,5 dage).

Elimineringen af romiplostim i serum afhænger delvist af TPO-receptoren på trombocytterne. Ved en given dosis forbindes patienter med høje trombocytaltal derfor med lave serumkoncentrationer og omvendt. I et andet klinisk forsøg relateret til ITP sås der ikke akkumulering i serumkoncentrationer efter 6 ugentlige doser romiplostim (3 mikrog/kg).

Specielle populationer

Romiplostims farmakokinetik for patienter med nyre- og leverinsufficiens er ikke blevet undersøgt. Romiplostims farmakokinetik synes ikke at være signifikant påvirket af alder, vægt og køn.

Pædiatrisk population

Der blev indsamlet farmakokinetiske data for romiplostim fra to studier med 21 pædiatriske patienter med ITP. I studie S6 (20060195) var der romiplostimkoncentrationer tilgængelige fra 17 forsøgspersoner i dosisintervallet 1 til 10 mikrog/kg. I studie S7 (20090340) var der intensive romiplostimkoncentrationer tilgængelige fra 4 forsøgspersoner (2 ved 7 mikrog/kg og 2 ved 9 mikrog/kg). Serumkoncentrationer af romiplostim hos pædiatriske patienter med ITP lå inden for det samme interval, der blev observeret hos voksne ITP-patienter, som fik romiplostim inden for det samme dosisinterval. Romiplostims farmakokinetik hos både voksne og pædiatriske forsøgspersoner er yderst variabel og er ikke pålidelig og forudsigelig. Dataene er dog utilstrækkelige til at drage en meningsfuld konklusion vedrørende virkningen af dosis og alder på romiplostims farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske studier med flere doser romiplostim blev foretaget hos rotter i 4 uger og hos aber i op til 6 måneder. Generelt var virkningerne, som sås i disse studier, relateret til romiplostims trombopoietiske aktivitet og var stort set ens uanset studiets varighed. Reaktionen på injektionsstedet var også forbundet med indgift af romiplostim. Der er blevet set myelofibrose i knoglemarven hos

rotter ved alle testede dosisniveauer. I disse studier blev der ikke set myelofibrose hos dyr efter en restitutionstid på 4 uger efter behandling, hvilket indikerer reversibilitet.

I toksikologiske studier af én måneds varighed hos rotter og aber blev der observeret et lille fald i røde blodlegemer, hæmatokrit og hæmoglobin. Der var også en stimulatorisk effekt på leukocytproduktionen, da de perifere blodtal for neutrofiler, lymfocytter, monocytter og eosinofiler steg en anelse. I det længerevarende kroniske studie med aber var der ingen virkning på erytroide og leukocytiske afstamninger, da romiplostim blev indgivet i 6 måneder, hvor indgivelsen af romiplostim blev reduceret fra tre gange ugentligt til én gang ugentligt. Sammenlignet med placebo-behandlede patienter påvirkede romiplostim i øvrigt hverken de røde eller de hvide blodlegemers afstamninger i de pivotale fase 3-studier.

Romiplostims farmakodynamiske virkning aftog ofte hos rotter pga. dannelsen af neutraliserende antistoffer ved indgift af lægemidlet over længere tid. Toksikokinetiske studier viste ingen interaktion med antistoffer ved de målte koncentrationer. Selvom højere doser blev testet i dyreforsøg, kan sikkerhedsmargen ikke med sikkerhed fastslås pga. forskellene mellem laboratoriearterne og mennesker mht. følsomheden mod romiplostims farmakodynamiske virkning og virkningen af de neutraliserende antistoffer.

Karcinogenicitet

Romiplostims karcinogene potentiale er ikke blevet evalueret. Derfor er risikoen for mulig karcinogenicitet forbundet med brug af romiplostim hos mennesker uvis.

Reproduktionstoksicitet

I alle udviklingsstudier blev der dannet neutraliserende antistoffer, som kan have hæmmet romiplostims virkning. I studier af embryo-føtal udvikling hos rotter og mus sås udelukkende nedsat maternel legemsvægt hos mus. Hos mus var der tegn på øget tab efter implantation. I et studie af prænatal og postnatal udvikling med rotter sås en forøgelse af drægtighedsperioden og en lille stigning i fosterdødeligheden. Romiplostim vides at krydse placentabarrieren hos rotter og kan muligvis overføres fra moderen til det voksende foster og stimulere føtal trombocytproduktion. Der sås ingen virkning af romiplostim på fertiliteten hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

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

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Efter rekonstitution: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C og i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, når præparatet er beskyttet mod lys og opbevares i det originale hætteglas.

Set fra et mikrobiologisk perspektiv skal det fortyndede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og forhold inden og under brug af lægemidlet brugerens ansvar. Det skal normalt ikke opbevares mere end 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i køleskab (2 °C – 8 °C), og det skal beskyttes mod lys.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 4 timer ved 25 °C, hvis det fortyndede produkt opbevares i en engangssprøjte, eller 4 timer i køleskab (2 °C – 8 °C), hvis det fortyndede produkt opbevares i det originale hætteglas.

Set fra et mikrobiologisk perspektiv skal det fortyndede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og forhold inden og under brug af lægemidlet brugerens ansvar. Det skal normalt ikke opbevares mere end 4 timer ved 25 °C i engangssprøjter eller 4 timer i køleskab (2 °C – 8 °C) i det originale hætteglas, og det skal beskyttes mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Kan opbevares uden for køleskab i 30 dage ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Enkeltdosis hætteglas (gennemsigtigt type 1-glas) med chlorbutylgummiprop, forsegling (aluminium) og "flip-off"-hætte (polypropylen). Hætten på hætteglasset med 125 mikrog er beige, hætten på hætteglasset med 250 mikrog er rød, og hætten på hætteglasset med 500 mikrog er blå.

Kartonen indeholder 1 eller 4 hætteglas romiplostim.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Nplate er et sterilt, men ukonservet lægemiddel og er kun beregnet til engangsbrug. Nplate skal rekonstitueres i overensstemmelse med god aseptisk praksis.

Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

Nplate 125 mikrog pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 0,44 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 0,25 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 125 mikrog romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).

Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

Nplate 250 mikrog pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 0,72 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 0,5 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrog romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).

Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning

Nplate 500 mikrog pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 1 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrog romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).

Indhold af hætteglas:

Engangshætteglas med Nplate	Indhold af romiplostim i alt i hætteglas		Mængde sterilt vand til injektion		Injicérbart produkt og volumen	Endelig koncentration
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

Der bør kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker til rekonstitution af lægemidlet. Der bør ikke anvendes natriumchloridopløsninger eller bakteriostatisk vand til rekonstitution af lægemidlet.

Vand til injektionsvæsker skal injiceres ind i hætteglasset. Indholdet af hætteglasset kan hvirvles forsigtigt rundt og vendes op og ned under opløsning. Hætteglasset må ikke rystes eller bevæges for meget. Opløsning af Nplate tager som regel under 2 minutter. Kontrollér opløsningen for partikler og misfarvning inden indgivelse. Den rekonstituerede opløsning skal være klar og farveløs og må ikke indgives, hvis der ses partikler og/eller misfarvning.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Fortynding (påkrævet når den beregnede individuelle patientdosis er på mindre end 23 mikrogram)

Indledende rekonstitution af romiplostim med de angivne mængder sterilt vand til injektionsvæsker giver en koncentration på 500 mikrog/ml i alle hætteglasstørrelser. Hvis den beregnede individuelle patientdosis er på mindre end 23 mikrog (se pkt. 4.2), kræves der et yderligere fortyndingstrin til 125 mikrog/ml med **konserveringsfri, steril, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning** for at sikre nøjagtig volumen (se nedenstående tabel).

Fortyndingsvejledning:

Engangshætteglas med Nplate	Tilsæt dette volumen konserveringsfri, steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til det rekonstituerede hætteglas	Koncentration efter fortynding
125 mikrog	1,38 ml	125 mikrog/ml
250 mikrog	2,25 ml	125 mikrog/ml
500 mikrog	3,75 ml	125 mikrog/ml

Der må kun anvendes konserveringsfri, steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til fortynding. Dextrose (5 %) i vand eller sterilt vand til injektionsvæsker bør ikke anvendes til fortyndingen. Der er ikke testet andre fortyndingsmidler.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. februar 2009
Dato for seneste fornyelse: 20. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nplate 250 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Nplate 500 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nplate 250 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 0,5 ml opløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml). Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrogram romiplostim.

Nplate 500 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 1 ml opløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml). Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrogram romiplostim.

Romiplostim fremstilles ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli* (*E. coli*).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Pulveret er hvidt.

Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nplate er indiceret til behandling af voksne patienter med primær immun trombocytopeni (ITP), som er refraktære mod andre behandlinger (fx kortikosteroider, immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Nplate skal indgives én gang ugentligt som en subkutan injektion.

Initialdosis

Initialdosis for romiplostim er 1 mikrog/kg baseret på aktuel legemsvægt.

Beregning af dosis

Begyndelses- eller efterfølgende ugentlig dosis:	Vægt* i kg x dosis i mikrog/kg = Individuel patientdosis i mikrog
Indgivelsesvolumen:	Dosis i mikrog x $\frac{1 \text{ mL}}{500 \text{ mikrog}}$ = Mængde, som skal injiceres, i ml
Eksempel:	En patient på 75 kg begynder med en dosis på 1 mikrog romiplostim/kg. Patientens individuelle dosis = 75 kg x 1 mikrog/kg = 75 mikrog Det tilsvarende volumen Nplate-opløsning, som skal injiceres = $75 \text{ mikrog} \times \frac{1 \text{ mL}}{500 \text{ mikrog}} = 0,15 \text{ ml}$

*Anvend altid den aktuelle legemsvægt ved behandlingsstart til beregning af romiplostim-dosis. Justeringer af dosis baseres derefter udelukkende på ændringer i trombocytaltal og foretages i trin på 1 mikrog/kg (se tabel nedenfor).

Dosisjustering

Patientens aktuelle legemsvægt ved behandlingsstart bruges til beregning af dosis. Den ugentlige dosis romiplostim øges i trin på 1 mikrog/kg, indtil patientens trombocytaltal når $\geq 50 \times 10^9/l$. Patientens trombocytaltal skal kontrolleres ugentligt, indtil det stabiliseres ($\geq 50 \times 10^9/l$ i mindst 4 uger uden justering af dosis). Derefter måles trombocytaltallet én gang om måneden. En maksimal ugentlig dosis på 10 mikrog/kg må ikke overskrides.

Dosis justeres som følger:

Trombocytaltal ($\times 10^9/l$)	Handling
< 50	Dosis én gang ugentligt forøges med 1 mikrog/kg
> 150 i to uger i træk	Dosis én gang ugentligt reduceres med 1 mikrog/kg
> 250	Ingen dosering; trombocytaltal kontrolleres fortsat hver uge Når trombocytaltallet er faldet til $< 150 \times 10^9/l$, genoptages indgivelsen med dosis én gang ugentligt, der er reduceret med 1 mikrog/kg

På grund af den interindividuelle variation i trombocytrespons kan trombocytaltallet hos nogle patienter pludseligt falde til under $50 \times 10^9/l$ efter dosisreduktion eller seponering af behandlingen. I disse tilfælde kan højere grænseværdier for trombocytaltal i forbindelse med dosisreduktion ($200 \times 10^9/l$) og seponering af behandling ($400 \times 10^9/l$) overvejes efter medicinsk vurdering, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt.

Ved manglende respons eller manglende opretholdelse af en respons i trombocytaltal ved behandling med romiplostim inden for det anbefalede doseringsområde bør de tilgrundliggende faktorer undersøges (se pkt. 4.4, Tab af respons på romiplostim).

Seponering af behandling

Behandlingen med romiplostim bør seponeres, hvis trombocytaltallet ikke stiger til et niveau, der er tilstrækkeligt til at undgå klinisk betydende blødning efter 4 ugers behandling med romiplostim ved den højeste ugentlige dosis på 10 mikrog/kg.

Patienterne bør jævnligt undersøges klinisk, og den behandlende læge skal fastlægge individuelt for den enkelte patient, om behandlingen skal fortsætte; hos ikke-splenektomerede patienter bør dette

inkludere en evaluering for så vidt angår splenektomi. Recidiv af trombocytopeni er sandsynlig efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke observeret nogen generel forskel på sikkerhed eller virkning for patienter < 65 og ≥ 65 år (se pkt. 5.1). Selvom det på grundlag af disse data ikke er nødvendigt at justere doseringsregimet med henblik på behandling af ældre patienter, tilrådes det dog at være forsigtig i betragtning af det lille antal ældre patienter, der har været inkluderet i kliniske forsøg indtil nu.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af romiplostim 250/500 mikrog pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, også brugt til selvadministration af egnede voksne patienter, hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Selvadministration af romiplostim er ikke tilladt for pædiatriske patienter. Der foreligger ingen data.

Andre lægemiddelformuleringer/styrker kan være mere hensigtsmæssige med hensyn til administration til denne population.

Patienter med nedsat leverfunktion

Behandling med trombopoietin (TPO)-agonister er vist at medføre en risiko for portal venetrombose hos patienter med trombocytopeni i forbindelse med leverinsufficiens (se pkt. 4.4). Romiplostim må derfor ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 7), medmindre den forventede fordel opvejer den påviste risiko for portal venetrombose.

Hvis det anses for nødvendigt at bruge romiplostim, skal trombocyttallet monitoreres nøje for at mindske risikoen for tromboemboliske komplikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle kliniske forsøg for disse patientgrupper. Nplate skal anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Nplate injektionsvæske, opløsning, indgives subkutan efter rekonstituering af pulveret. Injektionsvoluminet kan være meget lille. Der skal udvises forsigtighed under tilberedelse af Nplate i forbindelse med beregning af dosis og fortynding med den korrekte mængde sterilt vand til injektionsvæsker. Der skal udvises særlig forsigtighed for at sikre, at den rigtige volumen Nplate trækkes ud af hætteglasset til subkutan injektion; en sprøjte med inddelinger på 0,01 ml bør anvendes.

Patienter, der har et stabilt trombocyttal på $\geq 50 \times 10^9/l$ i mindst 4 uger uden dosisjustering kan, efter den inspicerende læges skøn, selv indgive Nplate injektionsvæske, opløsning. Patienter, der er egnede til selv at indgive Nplate, skal undervises i disse procedurer.

Efter de første 4 ugers selvadministration skal patienten igen overvåges, mens Nplate fortyndes og administreres. Kun patienter, der udviser evne til at fortynde og selv administrere Nplate, må fortsætte med at gøre det.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for *E. coli*-afledte proteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Recidiv af trombocytopeni og blødning efter behandlingsophør

Det er sandsynligt, at trombocytopeni recidiverer efter ophør af behandling med romiplostim. Der er en større blødningsrisiko, hvis behandlingen med romiplostim seponeres under brug af koagulationshæmmende midler eller midler, som hæmmer trombocytfunktioner. Patienterne skal overvåges tæt for faldende trombocytal og skal behandles medicinsk for at undgå blødning efter ophør af behandling med romiplostim. Ved seponering af behandling med romiplostim tilrådes det, at ITP-behandlingen genoptages i henhold til de aktuelle retningslinjer for behandling. Yderligere medicinsk behandling kan omfatte seponering af koagulationshæmmende og/eller trombocytfunktionshæmmende behandling, ophævelse af den antikoagulerende virkning eller støtte af trombocytfunktion.

Øget knoglemarvsretikulin

Øget knoglemarvsretikulin menes at være et resultat af stimulering af TPO-receptorerne, hvilket resulterer i et øget antal megakaryocyter i knoglemarven, som efterfølgende kan afgive cytokiner. Morfologiske forandringer i de perifere blodceller kan være et tegn på øget retikulin, hvilket kan påvises med en knoglemarvsbiopsi. Undersøgelser af cellulære morfologiske abnormiteter ved brug af perifere blodudstrygninger og et fuldstændigt blodbillede (CBC, Complete blood count) tilrådes derfor før og under behandling med romiplostim. Pkt. 4.8 indeholder information om stigninger i retikulin, der er observeret i kliniske forsøg med romiplostim.

Hvis der hos patienter ses en reduceret virkning og en abnorm perifer blodudstrygning, skal indgivelsen af romiplostim seponeres, og der skal foretages en helbredsundersøgelse, og en knoglemarvsbiopsi med relevant retikulin-farvning skal overvejes. Om muligt skal denne sammenlignes med en tidligere knoglemarvsbiopsi. Hvis der fortsat ses en virkning hos patienter, der dog har en abnorm perifer blodudstrygning, skal lægen foretage en passende klinisk vurdering, herunder overveje en eventuel knoglemarvsbiopsi. Endvidere skal lægen på ny vurdere fordele/ulempen ved behandling med romiplostim og alternative ITP-behandlinger.

Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

Der er observeret trombotiske/tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose, lungeemboli og myokardieinfarkt, ved anvendelse af romiplostim i ITP-populationen. Disse hændelser er opstået uanset trombocytallet (se pkt. 4.8). Antallet af trombotiske/tromboemboliske hændelser, som blev set i kliniske forsøg, var 6,0 % for romiplostim og 3,6 % for placebo. Der skal udvises forsigtighed ved administration af romiplostim til patienter med kendte risikofaktorer for tromboembolisme, herunder, men ikke begrænset til arvelige (f.eks. Faktor V Leiden) eller erhvervede (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipid-syndrom) risikofaktorer, fremskreden alder, patienter med længere tids immobilisering, maligne sygdomme, antikonceptionsmidler og hormonsubstitutionsbehandling (HRT), kirurgi/traume, fedme og rygning. Det anbefales at monitorere patienterne for tegn og symptomer på trombotiske/tromboemboliske hændelser og behandle patienterne omgående i henhold til institutionens vejledning og almindelig medicinsk praksis.

Tilfælde af tromboemboliske hændelser (TEE'er), herunder portal venetrombose, er rapporteret hos patienter med kronisk leversygdom, som får romiplostim. Romiplostim skal bruges med forsigtighed til disse patienter. Retningslinjerne for justering af dosis bør følges (se pkt. 4.2).

Medicineringsfejl

Der er indberettet medicineringsfejl, herunder overdosering og underdosering, hos patienter, der fik Nplate. Retningslinjerne for beregning og justering af dosis skal følges (se pkt. 4.2).

Overdosering kan medføre en kraftig stigning i trombocytaltal forbundet med trombotiske/tromboemboliske komplikationer. Hvis trombocytaltallet er meget forhøjet, skal behandlingen med Nplate afbrydes, og trombocytaltallet monitoreres. Genstart behandling med Nplate i overensstemmelse med anbefalingerne for dosering og administration. Underdosering kan medføre trombocytaltal, der er lavere end forventet, og risiko for blødning. Trombocytaltallet bør monitoreres hos patienter, der får Nplate (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.9).

Progression af eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

Der er kun fastlagt et positivt benefit/risk forhold for romiplostim ved behandling af trombocytopeni associeret med ITP (se pkt. 4.1), og romiplostim må ikke anvendes til andre kliniske tilstande, der er forbundet med trombocytopeni.

Diagnosen ITP hos voksne og ældre patienter skal være verificeret ved udelukkelse af andre kliniske tilstande med trombocytopeni, især skal diagnosen MDS udelukkes. Der skal normalt være udført knoglemarvsaspirat og -biopsi i sygdoms- og behandlingsforløbet hos patienter med systemiske symptomer eller abnorme tegn såsom øget antal perifere blastceller.

I kliniske studier med behandling med romiplostim hos patienter med MDS blev der observeret tilfælde af forbigående stigning i blastceller, og der blev indberettet tilfælde af progression fra MDS til AML. I et randomiseret, placebokontrolleret forsøg med MDS-patienter blev behandling med romiplostim afbrudt før tid på grund af et numerisk større antal patienter med sygdomsprogression til AML og med en stigning i cirkulerende blastceller på over 10 % i romiplostim-armen. Blandt de observerede tilfælde af progression fra MDS til AML havde patienter med RAEB-1-klassifikation af MDS ved *baseline* større sandsynlighed for at progredierte til AML sammenlignet med MDS med lavere risiko.

Romiplostim må ikke anvendes til behandling af trombocytopeni, der skyldes MDS eller andre årsager til trombocytopeni end ITP, bortset fra kliniske forsøg.

Tab af respons på romiplostim

Et tab af respons eller manglende evne til at opretholde en trombocytreaktion ved behandling med romiplostim inden for det anbefalede doseringsområde bør give anledning til, at man søger efter årsagssammenhænge, inklusive immunogenicitet (se pkt. 4.8) og øget knoglemarvsretikulin (se ovenfor).

Virkningerne af romiplostim på røde og hvide blodlegemer

Ændringer i parametre for røde (et fald) og hvide (en stigning) blodlegemer er observeret i non-kliniske toksikologistudier (rotter og aber) og hos ITP-patienter. Der kan opstå samtidig anæmi og leukocytose (inden for en periode på 4 uger) hos patienter, uanset splenektomi-status, men er set hyppigere hos patienter, der tidligere har fået foretaget splenektomi. Monitorering af disse parametre skal overvejes hos patienter, der behandles med romiplostim.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. De potentielle interaktioner mellem romiplostim og samtidig anvendte lægemidler som følge af bindingen til plasmaproteiner kendes endnu ikke.

Lægemidler, der er brugt til behandling af ITP i kombination med romiplostim i kliniske forsøg, inkluderede kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin, intravenøst immunglobulin (IVIG) og anti-D immunglobulin. Trombocyttallet skal overvåges, når romiplostim kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP, for at undgå trombocytal uden for det anbefalede værdiområde (se pkt. 4.2).

Brug af kortikosteroider, danazol og azathioprin kan reduceres eller seponeres, når de gives i kombination med romiplostim (se pkt. 5.1). Trombocytal bør kontrolleres i forbindelse med reduktion eller seponering af andre ITP-behandlinger for at undgå, at trombocytallene kommer uden for det anbefalede område (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af romiplostim til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist, at romiplostim krydser placenta og forøger trombocytallene hos fostre. I dyreforsøg er der desuden forekommet postimplantationstab og en let stigning i perinatal mortalitet hos afkommet (se pkt. 5.3).

Romiplostim bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om romiplostim/metabolitterne udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning skal ophøre, eller behandling med Nplate seponeres idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nplate påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I kliniske forsøg oplevede nogle patienter lette til moderate forbigående anfald af svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

En analyse af alle de voksne ITP-patienter, som fik romiplostim i fire kontrollerede og fem ikke-kontrollerede kliniske forsøg, viste, at den samlede bivirkningsforekomst hos patienter, der blev behandlet med romiplostim, var 91,5 % (248/271). Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed hos de patienter, der blev behandlet med romiplostim, var 50 uger.

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå under behandling med Nplate, er: recidiv af trombocytopeni og blødning efter behandlingsophør, øget knoglemarvsretikulin, trombotiske/tromboemboliske komplikationer, medicineringsfejl og progression af eksisterende MDS

til AML. De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret, omfattede blandt andet overfølsomhedsreaktioner (herunder tilfælde af udslæt, urticaria og angioødem) samt hovedpine.

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt systemorganklasse i henhold til MedDRA og frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje Rhinitis***	Gastroenteritis Faryngit*** Konjunktivitis*** Øreinfektion*** Sinusitis***/* Bronkitis****	Influenza Lokaliseret infektion Nasofaryngit
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Myelomatose Myelofibrose
Blod og lymfesystem		Knoglemarvslidelse* Trombocytopeni* Anæmi	Aplastisk anæmi Knoglemarvssvigt Leukocytose Splenomegali Trombocytæmi Forhøjet trombocytaltal Abnormt trombocytaltal
Immunsystemet	Overfølsomhed**	Angioødem	
Metabolisme og ernæring			Alkoholintolerans Anoreksi Nedsat appetit Dehydrering Arthritis urica
Psykkiske forstyrrelser		Søvnløshed	Depression Abnorme drømme
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Migræne Paræstesi	Clonus Dysgeusi Hypæstesi Hypogeusi Perifer neuropati Trombe i sinus transversus
Øjne			Konjunktivalblødning Akkomoderationsforstyrrelser Blindhed Øjenlidelse Øjenpruritus Øget tåredannelse Papilødem Synsforstyrrelser
Øre og labyrint			Vertigo
Hjerte		Palpitationer	Myokardieinfarkt Øget hjerterefrekvens

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme		Flushing Dyb venetrombose	Hypotension Perifer emboli Perifer iskæmi Flebit Overfladisk tromboflebit Trombose Erythromelalgi
Luftveje, thorax og mediastinum	Oropharyngeal smerte***	Lungeemboli*	Hoste Rinoré Tør hals Dyspnø Tilstoppet næse Smerter ved respiration
Mave-tarm-kanalen	Øvre abdominalsmerter***	Kvalme Diarré Abdominalsmerter Obstipation Dyspepsi	Opkastning Rektalblødning Dårlig ånde Dysfagi Gastroøsofageal refluks sygdom Hæmatokesi Blødning i munden Mavegener Stomatitis Misfarvning af tænder
Lever og galdeveje			Portal venetrombose Forhøjet aminotransferase
Hud og subkutane væv		Pruritus Ekkymose Udslæt	Alopeci Lysfølsomhedsreaktion Akne Kontaktdermatitis Tør hud Eksem Erytem Eksfoliativt udslæt Abnorm hårvækst Prurigo Purpura Papuløst udslæt Kløende udslæt Hudknude Abnorm hudlugt Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Ekstremitetssmerter Rygsmarter Knoglesmerter	Spændte muskler Muskelsvaghed Skuldresmerter Muskeltrækninger
Nyrer og urinveje			Protein i urinen
Det reproduktive system og mammae			Vaginalblødning

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Perifert ødem Influenzalignende sygdom Smerte Asteni Pyreksi Kuldegysninger Reaktion på injektionsstedet Perifer hævelse***	Blødning på injektionsstedet Brystsmerter Irritabilitet Utilpashed Ansigtødem Varmefornemmelse Anspændthed
Undersøgelser			Forhøjet blodtryk Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet Forhøjet legemstemperatur Nedsat vægt Øget vægt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Kontusion	

* se pkt. 4.4

** Overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af udslæt, urticaria og angioødem

*** Yderligere bivirkninger, der blev observeret i pædiatriske studier

**** Yderligere bivirkninger, der blev observeret hos voksne patienter med varighed af ITP op til 12 måneder

Voksen population med varighed af ITP op til 12 måneder

Romiplostims sikkerhedsprofil var den samme for alle voksne patienter, uanset varighed af ITP. I den integrerede analyse af ITP $\leq$ 12 måneders varighed ($n = 311$) blev 277 voksne patienter med ITP $\leq$ 12 måneders varighed, som fik mindst én dosis romiplostim, og som var blandt patienterne i 9 studier af ITP, inkluderet (se også pkt. 5.1). I denne integrerede analyse forekom de følgende bivirkninger (mindst 5 % forekomst og mindst 5 % hyppigere med Nplate sammenlignet med placebo eller standardbehandling) hos romiplostim-patienter med varighed af ITP op til 12 måneder, men blev ikke set hos voksne patienter med varighed af ITP > 12 måneder: bronkitis, sinusitis (rapporteret med hyppigheden almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Pædiatrisk population

I de pædiatriske studier blev 282 pædiatriske ITP-patienter behandlet med romiplostim i to kontrollerede og tre ikke-kontrollerede kliniske forsøg. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 65,4 uger. Den samlede sikkerhedsprofil var den samme, som den der sås hos voksne.

De pædiatriske bivirkninger er afledt af hvert af de randomiserede sikkerhedssæt for pædiatrisk ITP (2 kontrollerede kliniske forsøg) og sikkerhedssæt for pædiatrisk ITP (2 kontrollerede og 3 ikke-kontrollerede kliniske forsøg), hvor incidensraten var mindst 5 % højere i romiplostim armen sammenlignet med placebo og mindst 5 % hos romiplostim-behandlede patienter.

De mest almindelige bivirkninger hos pædiatriske ITP-patienter på 1 år og ældre var infektion i øvre luftveje, rhinitis, hoste, orofaryngeal smerte, øvre abdominalsmerter, diarré, udslæt, pyreksi, kontusion (meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$)) og faryngitis, konjunktivitis, øreinfektion, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urticaria og perifer hævelse (almindeligt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Yderligere bivirkninger, der sås i pædiatriske studier sammenlignet med voksne studier, var orofaryngeal smerte, øvre abdominalsmerter, rhinitis, faryngitis, konjunktivitis, øreinfektion, sinusitis og perifer hævelse.

Nogle af de bivirkninger, der sås hos voksne, blev rapporteret hyppigere hos pædiatriske patienter, såsom hoste, diarré, udslæt, pyreksi og kontusion, som var meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$) hos pædiatriske patienter, og purpura og urticaria, som blev hyppigt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos pædiatriske patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Endvidere har man vurderet, at de bivirkninger, der angives nedenfor, er associeret til romiplostim-behandling.

Blødningshændelser

Der blev på tværs af hele det kliniske program for voksen ITP set et omvendt forhold mellem blødningshændelser og trombocytal. Alle klinisk signifikante ($\geq$ grad 3) blødningshændelser forekom ved trombocytal $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshændelser ($\geq$ grad 2) forekom ved trombocytal $< 50 \times 10^9/l$. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle i den samlede forekomst af blødningshændelser mellem Nplate behandlede og placebo behandlede patienter.

I de to placebokontrollerede studier hos voksne rapporterede ni patienter blødningshændelser, som blev betragtet som alvorlige (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Blødningshændelser, som var grad 2 eller højere, blev rapporteret af 15 % af de patienter, som blev behandlet med romiplostim, og 34 % af de patienter, som blev behandlet med placebo, (oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

I det pædiatriske fase III-studie var det gennemsnitlige (SD) antal kombinerede blødningshændelser (se pkt. 5.1) 1,9 (4,2) for romiplostim armen og 4,0 (6,9) for placebo armen.

Trombocytose

I en analyse af alle de voksne ITP-patienter, som fik romiplostim i fire kontrollerede og fem ikke-kontrollerede kliniske forsøg, blev tre tilfælde af trombocytose, $n = 271$, rapporteret. Der blev ikke indberettet kliniske følgetilstande i forbindelse med de forhøjede blodpladetæl hos nogen af de tre patienter.

Trombocytose hos pædiatriske forsøgspersoner forekom med hyppigheden ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) med en incidensrate på 1 (0,4 %). Incidensraten var 1 (0,4 %) for alle grader ≥ 3 eller alvorlig trombocytose.

Trombocytopeni efter behandlingsophør

Ved analyse af alle de voksne ITP-patienter, som fik romiplostim i fire kontrollerede og fem ikke-kontrollerede kliniske forsøg, blev der fundet fire tilfælde af trombocytopeni efter behandlingsophør, $n = 271$ (se pkt. 4.4).

Progression af eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

I et randomiseret, placebokontrolleret forsøg med MDS-patienter blev behandling med romiplostim afbrudt før tid på grund af en numerisk stigning i patienter med progression fra MDS til AML og med forbigående stigning i blastceller i romiplostim-armen sammenlignet med placebo-armen. Blandt de observerede tilfælde af progression fra MDS til AML havde patienter med RAEB-1-klassifikation af MDS ved *baseline* større sandsynlighed for at progredierte til AML (se pkt. 4.4). Den samlede overlevelse svarede til placebo.

Øget knoglemarvsretikulin

I kliniske forsøg måtte romiplostim-behandlingen seponeres hos fire ud af 271 patienter pga. aflejring af retikulin i knoglemarven. Hos yderligere seks patienter blev der fundet retikulin ved knoglemarvsbiopsi (se pkt. 4.4).

I et klinisk forsøg (se pkt. 5.1) med pædiatriske forsøgspersoner med en evaluerbar knoglemarvsbiopsi under forsøget havde 5 ud af 27 forsøgspersoner (18,5 %) udviklet øget retikulin ved år 1 efter eksponering for romiplostim (kohorte 1), og 17 ud af 36 forsøgspersoner (47,2 %) havde udviklet øget retikulin ved år 2 efter eksponering for romiplostim (kohorte 2). Dog udviste ingen af forsøgspersonerne nogen knoglemarvsabnormaliteter, der var uforenelige med en underliggende diagnose af ITP ved *baseline* eller i behandling.

Immunogenicitet

Som for alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet. Kliniske forsøg med voksne ITP-patienter undersøgte antistoffer mod romiplostim og TPO. Mens 5,7 % (60/1.046) og 3,2 % (33/1.046) af forsøgspersonerne havde udviklet bindende antistoffer mod henholdsvis romiplostim og TPO, havde kun 4 forsøgspersoner neutraliserende antistoffer mod romiplostim, men disse antistoffer krydsreagerede ikke med endogent TPO. Af de 4 forsøgspersoner blev 2 testet negative for neutraliserende antistoffer mod romiplostim ved forsøgspersonens sidste testtidspunkt (forbigående positiv), og 2 forsøgspersoner var fortsat positive ved forsøgspersonens sidste testtidspunkt (vedvarende antistoffer). Forekomsten af præeksisterende antistoffer mod romiplostim og TPO var henholdsvis 3,3 % (35/1.046) og 3,0 % (31/1.046).

I pædiatriske studier var forekomsten af bindende antistoffer mod romiplostim til enhver tid 9,6 % (27/282). Af de 27 forsøgspersoner havde 2 forsøgspersoner eksisterende bindende ikke-neutraliserende antistoffer mod romiplostim ved *baseline*. Derudover udviklede 2,8 % (8/282) neutraliserende antistoffer mod romiplostim. I alt 3,9 % (11/282) af forsøgspersonerne havde bindende antistoffer mod TPO til enhver tid under behandling med romiplostim. Af disse 11 forsøgspersoner havde 2 forsøgspersoner eksisterende bindende ikke-neutraliserende antistoffer mod TPO. En forsøgsperson (0,35 %) havde et svagt positivt post-*baseline*-resultat for neutraliserende antistoffer over for TPO under studiet (konsekvent negativ for antistoffer mod romiplostim) med et negativt resultat ved *baseline*. Forsøgspersonen viste forbigående antistofrespons for neutraliserende antistoffer mod TPO med et negativt resultat på forsøgspersonens sidste testtidspunkt i studieperioden.

I registerstudiet efter markedsføring blev der inkluderet 19 bekræftede pædiatriske patienter. Forekomsten af bindende antistof efter behandling var 16 % (3/19) mod romiplostim, hvoraf 5,3 % (1/19) var positive for neutraliserende antistoffer mod romiplostim. Der blev ikke fundet antistoffer mod TPO. I alt blev 184 bekræftede voksne patienter inkluderet i dette studie, og for disse patienter var forekomsten af bindende antistof efter behandling 3,8 % (7/184) mod romiplostim, hvoraf 0,5 % (1/184) var positive for neutraliserende antistoffer mod romiplostim. I alt 2,2 % (4/184) af voksne patienter udviklede bindende, ikke-neutraliserende antistof mod TPO.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der sås ingen bivirkninger hos rotter, som fik en enkelt dosis på 1.000 mikrog/kg, eller hos aber efter gentagen indgivelse af 500 mikrog/kg romiplostim (henholdsvis 100 eller 50 gange den maksimale kliniske dosis på 10 mikrog/kg).

I tilfælde af overdosering kan trombocyttallet stige voldsomt og medføre trombotiske/tromboemboliske komplikationer. Hvis trombocyttallet er meget forhøjet, skal behandlingen med Nplate afbrydes, og trombocyttallet monitoreres. Genoptag behandling med Nplate i overensstemmelse med doserings- og indgivelsesanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-hæmoragisk, andre systemiske hæmostatika. ATC-kode: B02BX04

Virkningsmekanisme

Romiplostim er et Fc-peptid-fusionsprotein (peptibody), som signalerer og aktiverer intracellulære transkriptionsveje via TPO-receptoren (også betegnet cMpl) til at øge trombocytoproduktion. Peptibody-molekylet består af et humant immunglobulin IgG1 Fc-domæne med hver enkeltkædet underenhed bundet kovalent ved C-terminalen til en peptidkæde med to TPO-receptorbindende domæner.

Romiplostim har ingen homologi i aminosyresekvensen med endogent TPO. Ingen anti-romiplostim-antistoffer krydsreagerede med endogent TPO i non-kliniske og kliniske forsøg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og effekten ved romiplostim er blevet undersøgt under op til 3 års kontinuerlig behandling. I kliniske forsøg resulterede behandling med romiplostim i dosisafhængige forøgelser af trombocytaltal. Den maksimale virkning på trombocytaltal ses efter 10-14 dage og er uafhængig af dosis. Efter en enkelt subkutan dosis på 1 til 10 mikrog/kg romiplostim hos ITP-patienter var det maksimale trombocytaltal 1,3 til 14,9 gange højere end trombocytallet ved *baseline* over en periode på 2 til 3 uger, og responsen varierede fra patient til patient. Trombocytallene for patienter med ITP, som modtog 6 ugentlige doser på 1 eller 3 mikrog/kg romiplostim, lå for de fleste patienters vedkommende inden for området 50 til 450 x 10⁹/l. Af de 271 patienter, som fik romiplostim i de kliniske forsøg vedrørende ITP, var 55 (20 %) 65 år eller derover, og 27 (10 %) var 75 år eller derover. Der blev ikke observeret nogen generel forskel på sikkerhed eller virkning for ældre og yngre patienter i de placebokontrollerede studier.

Resultater fra pivotale placebokontrollerede studier

Romiplostims sikkerhed og virkning blev evalueret i to placebokontrollerede, dobbeltblindede studier hos voksne med ITP, som havde gennemført mindst én behandling inden optagelse i studiet, og som var repræsentative for alle sådanne patienter med ITP.

I studie S1 (20030212) indgik ikke-splenektomerede patienter, som havde en utilfredsstillende respons på tidligere behandlinger, eller som var intolerante mod tidligere behandlinger. Patienterne havde haft diagnosen ITP i gennemsnitligt 2,1 år (interval 0,1 til 31,6) på tidspunktet for optagelse i studiet. Patienterne havde som medianværdi fået tre (fra 1 til 7) behandlinger for ITP inden optagelse i studiet. Tidligere behandlinger inkluderede kortikosteroider (90 % af alle patienter), immunglobuliner (76 %), rituximab (29 %), cytotoksiske behandlinger (21 %), danazol (11 %) og azathioprin (5 %). Medianværdien for patienternes trombocytaltal var 19 x 10⁹/l ved optagelse i studiet.

I studie S2 (20030105) indgik splenektomerede patienter, som stadig havde trombocytopeni. Patienterne havde haft diagnosen ITP i gennemsnitligt 8 år (interval 0,6 til 44,8) på tidspunktet for optagelse i studiet. Ud over en splenektomi havde patienterne som median fået 6 (fra 3 til 10) behandlinger for ITP inden optagelse i studiet. Tidligere behandlinger inkluderede kortikosteroider

(98 % af alle patienter), immunglobuliner (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoksiske behandlinger (68 %) og azathioprin (24 %). Median for patienternes trombocytaltal var $14 \times 10^9/l$ ved optagelse i studiet.

Designet var det samme for begge studier. Patienterne (≥ 18 år) blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage en initialdosis af romiplostim på 1 mikrog/kg eller placebo. Patienterne fik subkutane injektioner en gang om ugen i 24 uger. Doserne blev justeret for at fastholde (50 til $200 \times 10^9/l$) trombocytaltal. I begge studier blev virkningen bestemt ud fra stigningen i andelen af patienter med en varig trombocyt-respons. Median for den gennemsnitlige ugentlige dosis for splenektomerede patienter var 3 mikrog/kg, og den var 2 mikrog/kg for ikke-splenektomerede patienter.

En markant større andel af de patienter, der fik romiplostim, opnåede en varig trombocytrespons end de patienter, der fik placebo i begge studier. Efter de første 4 uger af studiet opretholdt romiplostim trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/l$ hos mellem 50 % og 70 % af patienterne i den 6 måneder lange behandlingsperiode i de placebokontrollerede studier. I placebogruppen opnåede 0 % til 7 % af patienterne en trombocytrespons i løbet af den 6 måneder lange behandlingsperiode. En oversigt over de vigtigste effektmål er vist nedenfor.

En oversigt over de vigtigste effektsresultater fra placebokontrollerede studier

	Studie 1 Ikke-splenektomerede patienter		Studie 2 Splenektomerede patienter		Kombineret studie 1 og 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Antal (%) patienter med varig trombocyt-respons^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % CI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-værdi	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antal (%) patienter med generel trombocyt-respons^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Middelværdi for antal uger med trombocyt-respons^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antal (%) patienter, som krævede "rescue"-behandling^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-værdi	0,001		0,0175		< 0,0001	
Antal (%) patienter med varig trombocyt-respons ved stabil dosis^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-værdi	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varig trombocytrespons defineres som et ugentligt trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/l$ seks gange eller mere i studie 18-25 og fravær af "rescue"-behandlinger i hele behandlingsperioden.

^b Generel trombocytrespons defineres som opnåelse af varige eller forbigående trombocytresponser. Forbigående trombocytrespons defineres som ugentlige trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/l$ 4 gange eller mere i uge 2-25 af studiet,

men uden en varig trombocytrespons. Det er muligt, at patienterne ikke har en ugentlig respons inden for 8 uger efter indgift af eventuelle "rescue"-lægemidler.

^c Antal uger med trombocytrespons defineres som antallet af uger med trombocyt $\geq 50 \times 10^9/l$ i uge 2-25 af studiet. Det er muligt, at patienterne ikke har en ugentlig respons inden for 8 uger efter indgift af eventuelle "rescue"-lægemidler.

^d "Rescue"-behandlinger defineres som enhver behandling, som gives for at forhøje trombocytallene. Patienter, som har behov for "rescue"-lægemidler, blev ikke taget i betragtning for varig trombocytrespons. Tilladte "rescue"-behandlinger i dette studier var IVIG, trombocytransfusion, anti-D immunglobulin og kortikosteroider.

^e Stabil dosis defineres som dosis uforandret inden for ± 1 mikrog/kg i de sidste 8 uger med behandling.

Resultater af studier hos voksne patienter med nydiagnosticeret og persisterende ITP

Studie S3 (20080435) var et enkeltarmet åbent studie af voksne patienter med utilstrækkelig respons (trombocyt $\leq 30 \times 10^9/l$) på førstelinjebehandling. Der blev optaget 75 patienter i studiet, hvis medianalder var 39 år (interval 19 til 85), og hvoraf 59 % var kvinder.

Mediantid fra diagnosticering af ITP til optagelse i studiet var 2,2 måneder (interval 0,1 til 6,6). Tres procent af patienterne ($n = 45$) havde varighed af ITP < 3 måneder, og 40 % ($n = 30$) havde varighed af ITP ≥ 3 måneder. Medianværdien for trombocyt ved screening var $20 \times 10^9/l$. Tidligere ITP-behandlinger omfattede kortikosteroider, immunglobuliner og anti-D immunglobuliner. Patienter, som allerede fik medicinsk ITP-behandling med konstant doseringsskema, fik lov at fortsætte med at få disse medicinske behandlinger gennem studierne. "Rescue"-behandlinger (dvs. kortikosteroider, IVIG, trombocytransfusioner, anti-D immunglobulin, dapson, danazol og azathioprin) var tilladt.

Patienterne fik en enkelt s.c. injektion af romiplostim én gang om ugen over en behandlingsperiode på 12 måneder med dosisjustering for den enkelte for at opretholde trombocytallet ($50 \times 10^9/l$ til $200 \times 10^9/l$). I løbet af studiet var den mediane ugentlige romiplostim-dosis 3 mikrog/kg (25. - 75. percentil: 2-4 mikrog/kg).

Af de 75 patienter, der deltog i studie 20080435, havde 70 (93 %) en trombocytrespons $\geq 50 \times 10^9/l$ i løbet af behandlingsperioden på 12 måneder. Det gennemsnitlige antal måneder med trombocytrespons i løbet af behandlingsperioden på 12 måneder var 9,2 (95 % CI: 8,3; 10,1) måneder; medianen var 11 (95 % CI: 10; 11) måneder. Kaplan-Meier-estimatet af den mediane tid til første trombocytrespons var 2,1 uger (95 % CI: 1,1; 3,0). Fireogtyve (32 %) patienter havde opretholdt behandlingsfri remission, som defineret ved fastholdelse af alle trombocyt $\geq 50 \times 10^9/l$ i mindst 6 måneder ved fravær af romiplostim og enhver anden medicin mod ITP (samtidig eller "rescue"); den mediane tid til start på fastholdelse af alle trombocyt $\geq 50 \times 10^9/l$ i mindst 6 måneder var 27 uger (interval 6 til 57).

I en integreret effektanalyse blev der inkluderet 277 voksne patienter med varighed af ITP ≤ 12 måneder, som fik mindst én dosis romiplostim, fra puljen af sådanne patienter i 9 studier af ITP (inklusive studie S3). Af de 277 patienter, der fik behandling med romiplostim, havde 140 patienter nydiagnosticeret ITP (varighed af ITP < 3 måneder), og 137 patienter havde persisterende ITP (varighed af ITP ≥ 3 til ≤ 12 måneder). Procentdelen af patienter, der opnåede varig trombocytrespons, defineret som mindst 6 ugentlige trombocyt på $\geq 50 \times 10^9/l$ i løbet af behandlingens uge 18 til 25, var 50 % (95 % CI: 41,4 % til 58,6 %) for de 140 patienter med nydiagnosticeret ITP og 55 % (95 % CI: 46,7 % til 64,0 %) for de 137 patienter med persisterende ITP. Den mediane (Q1, Q3) procentdel af tid med trombocytrespons $\geq 50 \times 10^9/l$ var henholdsvis 100,0 % (70,3 %; 100,0 %) for patienter med nydiagnosticeret ITP og 93,5 % (72,2 %; 100,0 %) for patienter med persisterende ITP. Desuden var procentdelen af patienter, der fik behov for "rescue"-lægemidler, 47,4 % for patienter med nydiagnosticeret ITP og 44,9 % for patienter med persisterende ITP.

Resultater af studier med sammenligning med standardbehandling hos ikke-splenektomerede patienter

Studie S4 (20060131) var et åbent, randomiseret 52 ugers forsøg med patienter, der fik romiplostim eller medicinsk standardbehandling. Patienterne havde haft diagnosen ITP i cirka 2 år (interval 0,01 til 44,2) på tidspunktet for optagelse i studiet. I dette studie undersøgte man ikke-splenektomerede

patienter med ITP og trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim blev administreret til 157 patienter som en subkutan (s.c.) injektion én gang om ugen med en startdosis på 3 mikrog/kg, og dosis blev justeret under hele studiet inden for et interval på 1-10 mikrog/kg med henblik på at opretholde trombocytaltal mellem 50 og $200 \times 10^9/l$. 77 patienter fik standardbehandling i henhold til institutionens standardpraksis eller terapeutiske retningslinjer.

Den samlede incidensrate for splenektomi var 8,9 % (14 ud af 157 patienter) i romiplostim-gruppen sammenlignet med 36,4 % (28 ud af 77 patienter) i gruppen med standardbehandling med en oddsratio (romiplostim vs. standardbehandling) på 0,17 (95 % CI: 0,08; 0,35).

Den samlede incidensrate for behandlingssvigt var 11,5 % (18 ud af 157 patienter) i romiplostim-gruppen sammenlignet med 29,9 % (23 ud af 77 patienter) i gruppen med standardbehandling med en oddsratio (romiplostim vs. standardbehandling) på 0,31 (95 % CI: 0,15; 0,61).

3 ud af de 157 patienter, der var randomiseret til romiplostim-gruppen, fik ikke romiplostim. Blandt de 154 patienter, der fik romiplostim, var den samlede mediane eksponering for romiplostim 52,0 uger, interval 2 til 53 uger. Den hyppigst anvendte ugentlige dosis var 3-5 mikrog/kg (henholdsvis 25.-75. percentil; median 3 mikrog/kg).

2 ud af de 77 patienter, der var randomiseret til gruppen med standardbehandling, fik ingen standardbehandling. Blandt de 75 patienter, der fik mindst én dosis af standardbehandlingen, var den samlede mediane eksponering for standardbehandling 51 uger, interval 0,4 til 52 uger.

Reduktion i tilladte samtidige medicinske behandlinger af ITP

I begge placebokontrollerede, dobbeltblindede studier fik patienter, som allerede fik medicinsk behandling for ITP i henhold til en konstant doseringsplan, lov til at fortsætte med disse medicinske behandlinger under hele studiet (kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin). Enogtyve ikke-splenektomerede patienter og 18 splenektomerede patienter fik en anden samtidig tilladt medicinsk behandling (primært kortikosteroider) for ITP ved studiets start. For alle (100 %) splenektomerede patienter, som fik romiplostim, kunne dosis reduceres med mere end 25 %, eller samtidig medicinsk behandling af ITP kunne ophøre ved afslutningen af behandlingsperioden sammenlignet med 17 % af de patienter, som blev behandlet med placebo. For 73 % af de ikke-splenektomerede patienter, som fik romiplostim, kunne dosis reduceres med mere end 25 %, eller samtidig medicinsk behandling af ITP kunne ophøre ved afslutningen af studiet, sammenlignet med 50 % af patienter, som blev behandlet med placebo (se pkt. 4.5).

Blødningshændelser

Der blev på tværs af hele det kliniske program for ITP set et omvendt forhold mellem blødningshændelser og trombocytaltal. Alle klinisk signifikante ($\geq$ grad 3) blødningshændelser forekom ved trombocytaltal $< 30 \times 10^9/l$. Alle blødningshændelser ($\geq$ grad 2) forekom ved trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle i den samlede forekomst af blødningshændelser mellem romiplostim behandlede og placebo behandlede patienter.

I de to placebokontrollerede studier rapporterede ni patienter blødningshændelser, som blev betragtet som alvorlige (5 (6,0 %) romiplostim, 4 (9,8 %) placebo; oddsratio (romiplostim/placebo) = 0,59; 95 % CI = (0,15; 2,31)). Blødningshændelser, som var grad 2 eller højere, blev rapporteret af 15 % af de patienter, som blev behandlet med romiplostim, og 34 % af de patienter, som blev behandlet med placebo, (oddsratio [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % CI = (0,14; 0,85)).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge data for børn < 1 år.

Romiplostims sikkerhed og virkning blev vurderet i to placebokontrollerede, dobbeltblindede studier. Studie S5 (20080279) var et fase III-studie med 24 ugers behandling med romiplostim, og

studie S6 (20060195) var et fase I/II-studie med 12 ugers behandling med romiplostim (op til 16 uger for egnede respondenter, som indgik i en 4-ugers farmakokinetisk vurderingsperiode).

I begge studier blev der inkluderet pædiatriske forsøgspersoner (≥ 1 år til < 18 år) med trombocytopeni (defineret som i gennemsnit to trombocytter på $\leq 30 \times 10^9/l$, hvor ingen af trombocytallene var $> 35 \times 10^9/l$ i begge studier) med ITP uanset splenektomi-status.

I studie S5, blev 62 forsøgspersoner randomiseret i forholdet 2:1 til at få romiplostim ($n = 42$) eller placebo ($n = 20$) og stratificeret til 1 ud af 3 kohorter. Startdosis af romiplostim var 1 mikrog/kg og doserne blev justeret for at opretholde (50 til $200 \times 10^9/l$) trombocytter. Den hyppigst anvendte ugentlige dosis var 3-10 mikrog/kg, og den maksimalt tilladte dosis i studiet var 10 mikrog/kg. Patienterne fik subkutane injektioner en gang om ugen i 24 uger. Af de 62 forsøgspersoner havde 48 forsøgspersoner haft ITP i > 12 måneder (32 forsøgspersoner fik romiplostim, og 16 forsøgspersoner fik placebo).

Det primære endepunkt var forekomsten af varigt respons defineret som opnåelse af mindst 6 ugentlige trombocytter på $\geq 50 \times 10^9/l$ i løbet af uge 18 til 25 af behandlingen. Generelt opnåede en signifikant større andel af patienterne i romiplostim armen det primære endepunkt sammenlignet med forsøgspersoner i placebo armen ($p = 0,0018$). I alt 22 forsøgspersoner (52 %) opnåede varigt trombocytrespons i romiplostim armen sammenlignet med 2 forsøgspersoner (10 %) i placebo armen: ≥ 1 til < 6 år 38 % *versus* 25 %, ≥ 6 til < 12 år 56 % *versus* 11 %, ≥ 12 til < 18 år 56 % *versus* 0 %.

I delmængden af patienter med ITP i > 12 måneder var forekomsten af varigt respons også signifikant større i romiplostim armen sammenlignet med placebo armen ($p = 0,0022$). I alt 17 raske frivillige (53,1 %) opnåede varigt trombocytrespons i romiplostim armen sammenlignet med 1 forsøgsperson (6,3 %) i placebo armen: ≥ 1 til < 6 år 28,6 % *versus* 25 %, ≥ 6 til < 12 år 63,6 % *versus* 0 %, ≥ 12 til < 18 år 57,1 % *versus* 0 %.

Den kombinerede blødningshændelse blev defineret som klinisk signifikante blødningshændelser eller brug af et ”rescue”-lægemiddel for at forhindre en klinisk signifikant blødningshændelse i løbet af uge 2 til 25 i behandlingsperioden. En klinisk signifikant blødningshændelse blev defineret som en grad ≥ 2 blødningshændelse iht. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. Det gennemsnitlige (SD) antal kombinerede blødningshændelser var 1,9 (4,2) for romiplostim armen og 4,0 (6,9) for placebo armen med et gennemsnitligt (Q1, Q3) antal blødningshændelser på 0,0 (0; 2) for romiplostim armen og 0,5 (0; 4,5) for placebo armen. I delmængden af med ITP i > 12 måneder var det gennemsnitlige (SD) antal kombinerede blødningshændelser på 2,1 (4,7) for romiplostim armen og 4,2 (7,5) for placebo armen med et gennemsnitligt (Q1, Q3) antal blødningshændelser på 0,0 (0; 2) for romiplostim armen og 0,0 (0; 4) i placebo armen. Eftersom statistisk testning for forekomst af brug af et ”rescue”-lægemiddel ikke var signifikant, blev der ikke foretaget nogen statistisk testning af endepunktet for antallet af kombinerede blødningshændelser.

I studie S6 blev 22 forsøgspersoner randomiseret i forholdet 3:1 til at få romiplostim ($n = 17$) eller placebo ($n = 5$). Doserne blev trinvist øget med 2 mikrog/kg hver 2. uge, og måltrombocytallet var $\geq 50 \times 10^9/l$. Behandling med romiplostim resulterede i en statistisk signifikant større forekomst af trombocytrespons sammenlignet med placebo ($p = 0,0008$). Af de 22 forsøgspersoner havde 17 forsøgspersoner haft ITP i > 12 måneder (14 forsøgspersoner fik romiplostim, og 3 forsøgspersoner fik placebo). Behandling med romiplostim resulterede i en statistisk signifikant større forekomst af trombocytrespons sammenlignet med placebo ($p = 0,0147$).

Pædiatriske forsøgspersoner, som havde gennemført et tidligere studie med romiplostim (herunder studie S5), fik lov til at blive optaget i studie S7 (20090340), et åbent forlængelsesstudie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af langvarig dosering af romiplostim til trombocytopeniske pædiatriske patienter med ITP.

Der blev i alt optaget 66 forsøgspersoner i dette studie, herunder 54 forsøgspersoner (82 %), der havde fuldført studie S5. Af disse fik 65 forsøgspersoner (98,5 %) mindst 1 dosis romiplostim. Den

gennemsnitlige (Q1, Q3) behandlingsvarighed var 135,0 uger (95,0 uger, 184,0 uger). Den gennemsnitlige (Q1, Q3) ugentlige dosis var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Medianen (Q1, Q3) for den mest hyppige dosis, der blev givet til forsøgspersonerne i behandlingsperioden, var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Af de 66 forsøgspersoner, som var optaget i studiet, havde 63 personer haft ITP i > 12 måneder. Alle 63 forsøgspersoner fik mindst 1 dosis romiplostim. Den gennemsnitlige (Q1, Q3) behandlingsvarighed var 138,0 uger (91,1 uger, 186,0 uger). Den gennemsnitlige (Q1, Q3) ugentlige dosis var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Medianen (Q1, Q3) for den mest hyppige dosis, der blev givet til forsøgspersonerne i behandlingsperioden, var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

På tværs af studiet var den generelle forekomst af trombocytrespons (1 eller flere trombocytter på $\geq 50 \times 10^9/l$ og fravær af et "rescue"-lægemiddel) på 93,8 % (n = 61), og forekomsten var ens på tværs af aldersgrupperne. På tværs af alle forsøgspersoner var det gennemsnitlige (Q1, Q3) antal måneder med trombocytrespons 30,0 måneder (13,0 måneder, 43,0 måneder), og den gennemsnitlige (Q1, Q3) tid i studiet var 34,0 måneder (24,0 måneder, 46,0 måneder). På tværs af alle forsøgspersoner var den gennemsnitlige (Q1, Q3) procent af måneder med trombocytrespons 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), og den var ens på tværs af aldersgrupperne.

I delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder var den samlede forekomst af trombocytrespons 93,7 % (n = 59), og den var ens på tværs af aldersgrupperne. På tværs af alle forsøgspersoner var det gennemsnitlige (Q1, Q3) antal måneder med trombocytrespons 30,0 måneder (13,0 måneder, 43,0 måneder), og den gennemsnitlige (Q1, Q3) tid i studiet var 35,0 måneder (23,0 måneder, 47,0 måneder). På tværs af alle forsøgspersoner var den gennemsnitlige (Q1, Q3) procent af måneder med trombocytrespons 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), og den var ens på tværs af aldersgrupperne.

I alt 31 forsøgspersoner (47,7 %) fik samtidig ITP-behandling i løbet af studiet, herunder 23 forsøgspersoner (35,4 %), der brugte et "rescue"-lægemiddel, og 5 forsøgspersoner (7,7 %), der fik samtidig ITP-behandling ved *baseline*. Prævalensen af forsøgspersonernes brug af samtidig ITP-behandling viste en tendens til reduktion i løbet af studiet: fra 30,8 % (uge 1 til 12) til < 20,0 % (uge 13 til 240) og derefter 0 % fra uge 240 til slutningen af studiet.

I delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder brugte 29 forsøgspersoner (46,0 %) samtidig ITP-behandling i løbet af studiet, herunder 21 forsøgspersoner (33,3 %), som brugte et "rescue"-lægemiddel, og 5 forsøgspersoner (7,9 %), som brugte samtidig ITP-behandling ved *baseline*. Prævalensen blandt forsøgspersonerne i brugen af samtidig ITP-behandling viste en tendens til reduktion i løbet af studiet: fra 31,7 % (uge 1 til 12) til < 20,0 % (uge 13 til 240) og derefter 0 % fra uge 240 til slutningen af studiet.

Prævalensen blandt forsøgspersonerne i brugen af et "rescue"-lægemiddel viste en tendens til reduktion i løbet af studiet: fra 24,6 % (uge 1 til 12) til < 13,0 % (uge 13 til 216) og derefter 0 % efter uge 216 til slutningen af studiet. Der blev set en lignende reduktion i prævalensen blandt forsøgspersonerne i brugen af et "rescue"-lægemiddel i løbet af studiet i delmængden af forsøgspersoner med ITP i > 12 måneder: fra 25,4 % (uge 1 til 12) til $\leq 13,1$ % (uge 13 til 216) og derefter 0 % efter uge 216 til slutningen af studiet.

Studie S8 (20101221) var et langsigtet, enkeltarmet, åbent fase III-multicenterstudie, der blev gennemført med 203 pædiatriske patienter med ITP, som havde været diagnosticeret i mindst 6 måneder, og som havde fået mindst 1 tidligere ITP-behandling (bortset fra romiplostim) eller var uegnede til andre ITP-behandlinger. Romiplostim blev administreret ugentligt som subkutan injektion med en startdosis på 1 mikrog/kg og ugentlige stigninger til en maksimal dosis på 10 mikrog/kg for at nå et måltrombocytantal på mellem $50 \times 10^9/l$ og $200 \times 10^9/l$. Patienternes medianalder var 10 år (interval 1 til 17 år), og den mediane varighed af behandlingen var 155,9 (interval 8,0 til 163,0) uger.

Middelværdi (SD) og median procentdel af tid med en trombocytrespons (trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$) inden for de første 6 måneder efter start på romiplostim uden brug af "rescue"-lægemidler i de foregående 4 uger var henholdsvis 50,57 % (37,01) og 50,0 %. I alt tres (29,6 %) forsøgspersoner fik

”rescue”-lægemidler. ”Rescue”-lægemidler (dvs. kortikosteroider, trombocyttransfusioner, IVIG, azathioprin, anti-D immunglobulin og danazol) var tilladt.

Studie S8 evaluerede desuden knoglemarv for retikulin- og kollagendannelse samt for abnormiteter hos pædiatriske patienter med ITP, som fik behandling med romiplostim. Den modificerede Bauermeister-inddelingsskala blev anvendt til vurdering af retikulin og kollagen, og cytogenetik og fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH) blev anvendt til at påvise knoglemarvsabnormiteter. På baggrund af kohortetildeling på tidspunktet for optagelse i studiet blev patienterne evalueret for knoglemarvsretikulin og -kollagen ved år 1 (kohorte 1) eller år 2 (kohorte 2), som blev sammenlignet med knoglemarv ved *baseline*, da studiet blev påbegyndt. Af de i alt 79 patienter, der blev optaget i de 2 kohorter, fik 27 af 30 (90 %) patienter i kohorte 1 og 36 af 49 (73,5 %) patienter i kohorte 2 udtaget evaluerbare knoglemarvsbiopsier under studiet. Der blev rapporteret øget retikulinfiberdannelse hos 18,5 % (5 af 27) af patienterne i kohorte 1 og 47,2 % (17 af 36) af patienterne i kohorte 2. Ingen patienter i nogen af kohorterne udviklede kollagenfibrose eller en knoglemarvsabnormitet, der ikke kunne forklares med den underliggende ITP-diagnose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Romiplostims farmakokinetik involverede target-medieret aflejring, hvilket antageligt medieres af TPO-receptorer på trombocytter og andre celler af trombopoietisk afstamning, såsom megakaryocytter.

Absorption

Efter subkutan indgivelse af 3 til 15 mikrog/kg romiplostim blev maksimale romiplostim-serum-niveauer hos ITP-patienter nået efter 7-50 timer (median 14 timer). Serumkoncentrationerne varierede blandt patienterne og korrelerede ikke med den indgivne dosis. Romiplostims serum-niveauer synes at stå i omvendt forhold til trombocytaltal.

Fordeling

Romiplostims fordelingsvolumen efter intravenøs indgift af romiplostim faldt non-lineært fra 122; 78,8; til 48,2 ml/kg for intravenøse doser på henholdsvis 0,3; 1,0 og 10 mikrog/kg hos raske forsøgspersoner. Denne non-lineære reduktion i fordelingsvolumen svarer til den (megakaryocyt og trombocyt) target-medierede binding af romiplostim, som kan være mættet ved de højere anvendte doser.

Elimination

Halveringstiden for romiplostim hos patienter med ITP varierede mellem 1 og 34 dage (median 3,5 dage).

Elimineringen af romiplostim i serum afhænger delvist af TPO-receptoren på trombocytterne. Ved en given dosis forbindes patienter med høje trombocytaltal derfor med lave serumkoncentrationer og omvendt. I et andet klinisk forsøg relateret til ITP sås der ikke akkumulering i serumkoncentrationer efter 6 ugentlige doser romiplostim (3 mikrog/kg).

Specielle populationer

Romiplostims farmakokinetik for patienter med nyre- og leverinsufficiens er ikke blevet undersøgt. Romiplostims farmakokinetik synes ikke at være signifikant påvirket af alder, vægt og køn.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske studier med flere doser romiplostim blev foretaget hos rotter i 4 uger og hos aber i op til 6 måneder. Generelt var virkningerne, som sås i disse studier, relateret til romiplostims trombopoietiske aktivitet og var stort set ens uanset studiets varighed. Reaktionen på injektionsstedet var også forbundet med indgift af romiplostim. Der er blevet set myelofibrose i knoglemarven hos

rotter ved alle testede dosisniveauer. I disse studier blev der ikke set myelofibrose hos dyr efter en restitutionstid på 4 uger efter behandling, hvilket indikerer reversibilitet.

I toksikologiske studier af én måneds varighed hos rotter og aber blev der observeret et lille fald i røde blodlegemer, hæmatokrit og hæmoglobin. Der var også en stimulatorisk effekt på leukocytproduktionen, da de perifere blodtal for neutrofiler, lymfocytter, monocytter og eosinofiler steg en anelse. I det længerevarende kroniske studie med aber var der ingen virkning på erytroide og leukocytiske afstamninger, da romiplostim blev indgivet i 6 måneder, hvor indgivelsen af romiplostim blev reduceret fra tre gange ugentligt til én gang ugentligt. Sammenlignet med placebo-behandlede patienter påvirkede romiplostim i øvrigt hverken de røde eller de hvide blodlegemers afstamninger i de pivotale fase 3-studier.

Romiplostims farmakodynamiske virkning aftog ofte hos rotter pga. dannelsen af neutraliserende antistoffer ved indgift af lægemidlet over længere tid. Toksikokinetiske studier viste ingen interaktion med antistoffer ved de målte koncentrationer. Selvom højere doser blev testet i dyreforsøg, kan sikkerhedsmargen ikke med sikkerhed fastslås pga. forskellene mellem laboratoriearterne og mennesker mht. følsomheden mod romiplostims farmakodynamiske virkning og virkningen af de neutraliserende antistoffer.

Karcinogenicitet

Romiplostims karcinogene potentiale er ikke blevet evalueret. Derfor er risikoen for mulig karcinogenicitet forbundet med brug af romiplostim hos mennesker uvis.

Reproduktionstoksicitet

I alle udviklingsstudier blev der dannet neutraliserende antistoffer, som kan have hæmmet romiplostims virkning. I studier af embryo-føtal udvikling hos rotter og mus sås udelukkende nedsat maternel legemsvægt hos mus. Hos mus var der tegn på øget tab efter implantation. I et studie af prænatal og postnatal udvikling med rotter sås en forøgelse af drægtighedsperioden og en lille stigning i fosterdødeligheden. Romiplostim vides at krydse placentabarrieren hos rotter og kan muligvis overføres fra moderen til det voksende foster og stimulere føtal trombocytproduktion. Der sås ingen virkning af romiplostim på fertiliteten hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

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

Solvens:
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter rekonstitution: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C og i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, når præparatet er beskyttet mod lys og opbevares i det originale hætteglas.

Set fra et mikrobiologisk perspektiv skal det fortyndede lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og forhold inden og under brug af lægemidlet brugerens ansvar. Det skal normalt ikke opbevares mere end 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i køleskab (2 °C – 8 °C), og det skal beskyttes mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Kan opbevares uden for køleskab i 30 dage ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver:

5 ml enkeltdosis hætteglas (gennemsigtigt type 1-glas) med chlorbutylgummiprop, forsegling (aluminium) og ”flip-off”-hætte (polypropylen).

Solvens:

Nplate 250 mikrog pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning: Fyldt injektionssprøjte (gennemsigtigt type 1-glas med stempel af bromobutylgummi) med 0,72 ml vand til injektionsvæsker til rekonstitution.

Nplate 500 mikrog pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning: Fyldt injektionssprøjte (gennemsigtigt type 1-glas med stempel af bromobutylgummi) med 1,2 ml vand til injektionsvæsker til rekonstitution.

Pakningsstørrelse:

Nplate 250 mikrog pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

Nplate leveres som 1 pakning eller multipakning med 4 pakninger. Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med 250 mikrog romiplostim.

1 fyldt injektionssprøjte med 0,72 ml vand til injektionsvæsker til rekonstitution.

1 stempelstang til den fyldte injektionssprøjte.

1 steril hætteglasadapter.

1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.

1 steril sikkerhedskanyle.

4 spritservietter.

Nplate 500 mikrog pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning:

Nplate leveres som 1 pakning eller multipakning med 4 pakninger. Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med 500 mikrog romiplostim.

1 fyldt injektionssprøjte med 1,2 ml vand til injektionsvæsker til rekonstitution.

1 stempelstang til den fyldte injektionssprøjte.

1 steril hætteglasadapter.

1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.

1 steril sikkerhedskanyle.

4 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Nplate er et sterilt, men ukonservet lægemiddel og er kun beregnet til engangsbrug. Nplate skal rekonstitueres i overensstemmelse med god aseptisk praksis.

Nplate 250 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Nplate 250 mikrog pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 0,72 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 0,5 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrog romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).

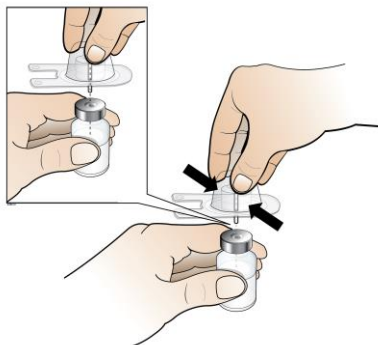
Nplate 500 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

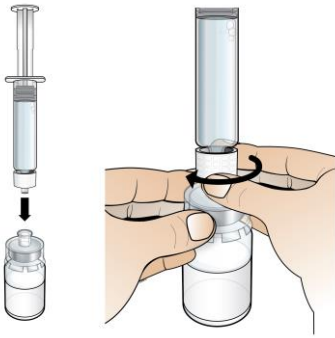
Nplate 500 mikrog pulver til injektionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 1 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrog romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).

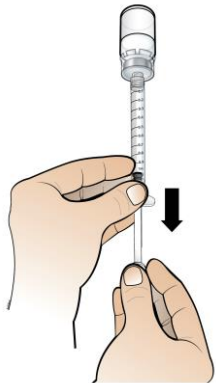
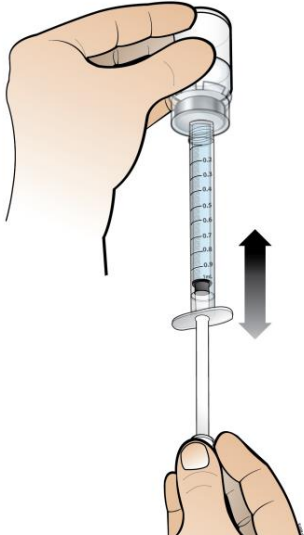
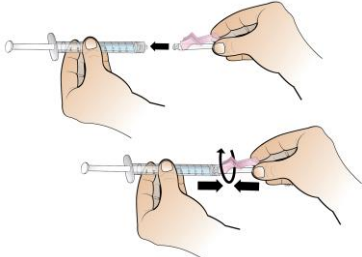
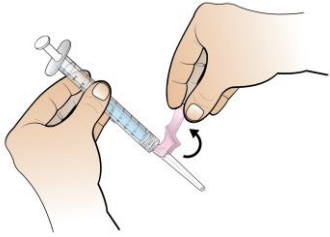
Indhold af hætteglas:

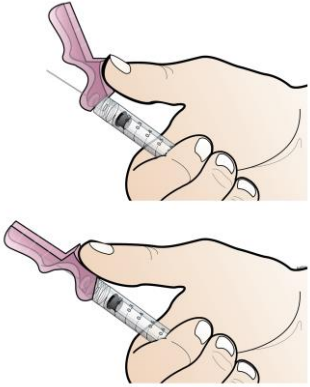
Engangshætteglas med Nplate	Indhold af romiplostim i alt i hætteglas		Mængde sterilt vand til injektion		Injicérbart produkt og volumen	Endelig koncentration
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog i 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog i 1,00 ml	500 mikrog/ml

Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og forhold inden og under brug af lægemidlet brugerens ansvar. Det skal normalt ikke opbevares mere end 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i køleskab (2 °C – 8 °C), og det skal beskyttes mod lys.

1.	Fjern plastlåget fra hætteglasset med Nplate pulver og rengør gummitemplet med den medfølgende spritserviet.	
2.	Sæt hætteglasadapteren på Nplate-hætteglasset ved at trække papiret bag på hætteglasadapteren af, men lad hætteglasadapteren blive i emballagen. Hold hætteglasset på bordet , skub hætteglasadapteren ned midt i hætteglasset, indtil den sidder godt fast. Bemærk: For at undgå kontaminering af præparatet må spidsen af hætteglasadapteren eller Luer lock-sprøjten ikke berøres.	
3.	Fjern og bortskaf hætteglasadapterens emballage.	
4.	Sæt stempelstangen på den fyldte injektionssprøjte med vand til injektionsvæsker ved at dreje stempelstangen på sprøjtes stempel med uret, indtil De føler let modstand.	

5. Hold den fyldte injektionssprøjte med vand til injektionsvæsker i den ene hånd og bøj spidsen af den hvide plastbeskyttelse nedad med den anden hånd. Derved brydes forseglingen af den hvide plastbeskyttelse. Når forseglingen er brudt, skal beskyttelsen trækkes af for at fjerne den grå gummihætte fra den gennemsigtige plastspids på sprøjten.	
6. Hold hætteglasset på bordet, og fastgør den fyldte injektionssprøjte med vand til injektionsvæsker til hætteglasadapteren: Hold fast i hætteglasadapterens yderste kant med den ene hånd, og drej sprøjtespidsen på adapteren med uret med den anden hånd, indtil De føler let modstand.	
7. <u>Pres meget langsomt og forsigtigt alt vandet</u> ned i pulverhætteglasset. Vandet skal strømme langsomt ned på pulveret. Drej FORSIGTIGT hætteglasset rundt, indtil alt pulveret er opløst, og væsken i glasset er klar og farveløs. <u>Ryst ikke glasset</u> Bemærk: Fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes med det samme. Hvis det rekonstituerede præparat ikke anvendes med det samme, bør sprøjten ikke tages op af hætteglasadapteren for at bevare mikrobiologisk integritet.	 Bemærk: Det kan tage op til 2 minutter, før pulveret er opløst helt.
Inden De fortsætter: Foretag en visuel kontrol af den rekonstituerede opløsning for partikler og/eller misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal være klar og farveløs og må ikke indgives, hvis der ses partikler og/eller misfarvning. Kontroller, at opløsningen er helt opløst, før sprøjten fjernes.	
8. Fjern den tomme forfyldte injektionssprøjte fra hætteglasadapteren.	
9. Tag 1 ml injektionssprøjten ud af emballagen. Sæt 1 ml sprøjten på hætteglasadapteren til den rekonstituerede opløsning ved at dreje sprøjtespidsen på hætteglasadapteren, indtil De mærker let modstand.	

10. Vend sprøjten og hætteglasset på hovedet, så hætteglasset med rekonstitueret præparat befinder sig over sprøjten. Træk hele præparatopløsningen op i injektionssprøjten. Sørg endelig for, at stemplet bliver i sprøjten.	
11. Sørg for, at injektionssprøjten indeholder den korrekte mængde opløsning i forhold til patientdosis ved at injicere eventuel overskydende opløsning tilbage i hætteglasset. Bemærk: Fjern alle luftbobler i sprøjten for at sikre det præcise volumen i sprøjten.	
12. Drej injektionssprøjten af hætteglasadapteren. Fastgør sikkerhedskanylen til den fyldte injektionssprøjte ved at dreje kanylen med uret ind i sprøjten Luer lock-spids.	
13. Forbered injektionsstedet med en ny spritserviet. Træk den lyserøde sikkerhedsbeskyttelse tilbage mod sprøjten og væk fra kanylen. Fjern den gennemsigtige kanylebeskyttelse fra den klargjorte kanyle ved at holde sprøjten i den ene hånd og forsigtigt trække beskyttelsen lige af med den anden hånd.	
14. Injicer subkutant i henhold til lokale retningslinjer og god aseptisk teknik.	

15. Efter injicering skal den lyserøde sikkerhedsbeskyttelse aktiveres ved at presse beskyttelsen frem med samme hånd, indtil De hører og/eller føler et klik.	
16. Kassér omgående sprøjten og kanylen i en godkendt beholder til stikkende og skærende genstande.	

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. februar 2009
Dato for seneste fornyelse: 20. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette præparat i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale indholdet i følgende uddannelsesværktøj med de relevante nationale myndigheder og implementere programmet nationalt.

Dosisberegner

- Læger, der er involveret i ordination af romiplostim, får udleveret en dosisberegner, som skal forenkle beregningen af den korrekte dosis og som en guide til korrekt rekonstitution, fortynding (hvis påkrævet) og administration.

HAT-pakke (*Home Administration Training*)

- Læger, der er interesseret i at iværksætte selvadministration for bestemte patienter, vil få udleveret HAT-pakker til de pågældende patienter. HAT-pakken indeholder materialer til sundhedspersonalet med information om udvælgelse og undervisning af patienterne i selvadministration af romiplostim og til patienterne som en hjælp til processen med klargøring og selvadministration af den korrekte dosis romiplostim.
- Selvadministration af Nplate er ikke tilladt for pædiatriske patienter. HAT-pakken er beregnet til brug med voksne patienter og ikke pædiatriske patienter.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 125 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 0,25 ml injektionsvæske, opløsning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas.

4 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 125 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Nplate 125 µg pulver til injektionsvæske
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

125 µg

6. ANDET

Amgen Europe B.V.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 0,5 ml injektionsvæske, opløsning, 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas.

4 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 250 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Nplate 250 µg pulver til injektionsvæske
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 µg

6. ANDET

Amgen Europe B.V.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder et anvendeligt volumen på 1 ml injektionsvæske, opløsning, 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas.

4 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 500 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Nplate 500 µg pulver til injektionsvæske
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 µg

6. ANDET

Amgen Europe B.V.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON UDEN BLÅ BOKS TIL REKONSTITUTIONSPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 250 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder en indgivet volumen på 0,5 ml opløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), saccharose, L-histidin, saltsyre (til justering af pH) og polysorbat 20.
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enhed i en multipakke; der ikke må sælges separat.
1 pakning indeholder:
1 hætteglas med pulver til opløsning til injektion.
1 fyldt injektionssprøjte med 0,72 ml solvens.
1 stempelstang til fyldt injektionssprøjte.
1 steril hætteglasadapter.
1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.
1 steril sikkerhedskanyle.
4 spritservietter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/497/006 – pakning med 1 stk.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 250 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON MED BLÅ BOKS TIL REKONSTITUTIONSPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 250 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder en indgivet volumen på 0,5 ml opløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), saccharose, L-histidin, saltsyre (til justering af pH) og polysorbat 20.
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 pakning indeholder:

Multipakke: indeholder 4 pakninger

Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver til opløsning til injektion.

1 fyldt injektionssprøjte med 0,72 ml solvens.

1 stempelstang til fyldt injektionssprøjte.

1 steril hætteglasadapter.

1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.

1 steril sikkerhedskanyle.

4 spritservietter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/497/005 – pakning med 1 stk

EU/1/08/497/006 – pakning med 4 stk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 250 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Nplate
Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,72 ml

6. ANDET

Til 250 µg-sæt

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON UDEN BLÅ BOKS TIL REKONSTITUTIONSPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 500 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder en indgivet volumen på 1 ml opløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), saccharose, L-histidin, saltsyre (til justering af pH) og polysorbat 20.
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enhed i en multipakke; der ikke må sælges separat.
1 pakning indeholder:
1 hætteglas med pulver til opløsning til injektion.
1 fyldt injektionssprøjte med 1,2 ml solvens.
1 stempelstang til fyldt injektionssprøjte.
1 steril hætteglasadapter.
1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.
1 steril sikkerhedskanyle.
4 spritservietter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/497/008 – pakning med 1 stk.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 500 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON MED BLÅ BOKS TIL REKONSTITUTIONSPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nplate 500 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hætteglas med 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstitution indeholder en indgivet volumen på 1 ml opløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Mannitol (E421), saccharose, L-histidin, saltsyre (til justering af pH) og polysorbat 20.
Solvens: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 pakning indeholder:

Multipakke: indeholder 4 pakninger

Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver til opløsning til injektion.

1 fyldt injektionssprøjte med 1,2 ml solvens.

1 stempelstang til fyldt injektionssprøjte.

1 steril hætteglasadapter.

1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.

1 steril sikkerhedskanyler.

4 spritservietter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution: 24 timer ved opbevaring ved 25 °C eller i køleskab (2 °C – 8 °C), når det opbevares i det originale hætteglas og beskyttet mod lys.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/08/497/007 – pakning med 1 stk

EU/1/08/497/008 – pakning med 4 stk

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nplate 500 mikrogram

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Nplate
Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,2 ml

6. ANDET

Til 500 µg-sæt

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Nplate til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Nplate
3. Sådan skal De bruge Nplate
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Nplates aktive stof er romiplostim, som er et protein, som anvendes til at behandle lave blodpladetal hos patienter med immun primær trombocytopeni (kaldet ITP). ITP er en sygdom, hvor kroppens immunforsvar ødelægger sine egne blodplader. Blodplader er de celler i blodet, som hjælper med at lukke sår og fremme størkning af blodet. Et meget lavt antal blodplader kan give blå mærker og forårsage alvorlig blødning.

Nplate anvendes til at behandle voksne patienter med ITP, der eventuelt har fået fjernet milten, og som tidligere er behandlet med kortikosteroider eller immunglobuliner, hvor disse former for behandling ikke virker. Nplate anvendes også til at behandle børn på 1 år og derover med kronisk ITP, der eventuelt har fået fjernet milten, og som tidligere er behandlet med kortikosteroider eller immunglobuliner, hvor disse former for behandling ikke virker.

Nplate virker ved at stimulere knoglemarven (den del af knoglen, som producerer blodceller) til at producere flere blodplader. Dette skal hjælpe med at forhindre blå mærker og blødning forbundet med ITP.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Nplate

Brug ikke Nplate

- hvis De er allergisk over for romiplostim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nplate (angivet i punkt 6).
- hvis De er allergisk over for andre lægemidler, som er fremstillet vha. DNA-teknologi under anvendelse af mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*).

Advarsler og forsigtighedsregler

- Hvis De ophører med at få Nplate, vil De sandsynligvis få et lavt blodpladetal (trombocytopeni) igen. Hvis De ophører med at få Nplate, skal Deres blodpladetal overvåges, og Deres læge vil drøfte passende forsigtighedsregler med Dem.
- Hvis De har risiko for blodpropper, eller hvis blodpropper er almindelige i Deres familie. Risikoen for blodpropper kan også øges, hvis De:
 - har leverproblemer,
 - er ældre (≥ 65 år),
 - er sengeliggende,
 - har kræft,
 - tager p-piller eller får hormonbehandling,
 - for nylig er blevet opereret eller har været ude for et uheld,
 - er meget overvægtig,
 - ryger.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De bruger Nplate.

Hvis De har et meget højt blodpladetal, kan dette øge risikoen for blodpropper. Deres læge vil justere Deres Nplate-dosis for at sørge for, at Deres blodpladetal ikke bliver for højt.

Knoglemarvsforandringer (øget retikulin og mulig knoglemarvsfibrose)

Langvarig brug af Nplate kan medføre forandringer af knoglemarven. Disse forandringer kan medføre unormale blodceller, eller at kroppen danner færre blodceller. Den milde form for disse knoglemarvsforandringer kaldes "øget retikulin" og er blevet observeret i kliniske forsøg med Nplate. Det vides ikke, om dette kan udvikle sig til den mere alvorlige form kaldet "knoglemarvsfibrose".

Tegn på knoglemarvsforandringer kan vise sig som unormale værdier i Deres blodprøver. Deres læge vil afgøre, om unormale blodprøver er ensbetydende med, at De skal have foretaget knoglemarvsprøver, eller om De skal stoppe med at bruge Nplate.

Forværring af blodkræft

Deres læge kan beslutte at tage en knoglemarvsbiopsi, hvis lægen mener, det er nødvendigt for at sikre, at De har ITP og ikke andre lidelser som f.eks. myelodysplastisk syndrom (MDS). Hvis De har MDS og får Nplate, kan antallet af blastceller stige, og Deres MDS kan forværres og blive til akut myeloid leukæmi, som er en type kræft i blodet.

Ophørt virkning af romiplostim

Hvis virkningen ophører, eller hvis De ikke kan opretholde blodpladerrespons med romiplostim-behandling, vil Deres læge undersøge årsagerne til dette, herunder om De har et forøget antal knoglemarvsfibre (retikulin) eller har udviklet antistoffer, som neutraliserer romiplostims aktivitet.

Børn og unge

Nplate anbefales ikke til brug til børn under 1 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Nplate

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Hvis De også tager lægemidler til forebyggelse af blodpropper (behandling med koagulationshæmmende eller blodpladefunktionshæmmende midler), er der større risiko for blødning. Deres læge vil drøfte dette med Dem.

Hvis De tager kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin for ITP, kan dosis af disse lægemidler blive nedsat eller behandlingen med dem helt standse, når De tager Nplate.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel. Brug af Nplate frarådes under graviditet, medmindre Deres læge har foreskrevet det.

Det vides ikke, hvorvidt romiplostim udskilles i mælken hos mennesker. Behandling med Nplate frarådes under amning. Beslutningen om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller behandling med romiplostim ophøre, skal træffes under hensyntagen til fordelene for barnet ved amning og fordelene for Dem ved behandling med romiplostim.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De skal tale med Deres læge, inden De kører bil eller betjener maskiner, da nogle bivirkninger (f.eks. forbigående anfald af svimmelhed) kan forringe Deres evne til at gøre dette på en sikker måde.

3. Sådan skal De bruge Nplate

Voksne og børn (1 til 17 år):

Nplate vil blive givet under direkte opsyn af Deres læge, som omhyggeligt vil kontrollere den mængde Nplate, som De får.

Nplate indgives én gang om ugen som en injektion under huden (subkutan).

Deres startdosis er 1 mikrogram Nplate pr. kilogram legemsvægt én gang om ugen. Deres læge vil fortælle Dem, hvor meget De skal bruge. Nplate skal injiceres en gang om ugen for at holde Deres blodpladetal oppe. Deres læge vil tage regelmæssige blodprøver for at måle, hvordan Deres blodplader reagerer, og om nødvendigt justere Deres dosis.

Efter Deres blodpladetal er kommet under kontrol, fortsætter lægen med at kontrollere Deres blod regelmæssigt. Deres dosis kan justeres yderligere for at holde blodpladetallet under kontrol på lang sigt.

Børn (1 til 17 år): udover justering af Deres dosis baseret på blodpladetallet, vil Deres læge også regelmæssigt veje Dem for at kunne justere Deres dosis.

Hvis De har brugt for meget Nplate

Deres læge vil sikre, at De får den rigtige dosis Nplate. Hvis De har fået mere Nplate, end De skulle, vil De muligvis ikke føle nogen fysiske symptomer, men Deres blodpladetal kan stige til et meget højt niveau, hvilket kan forøge risikoen for blodpropper. Hvis Deres læge derfor har mistanke om, at De har fået mere Nplate, end De skulle, tilrådes det, at De overvåges for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger, og at De øjeblikkeligt gives passende behandling.

Hvis De har brugt for lidt Nplate

Deres læge vil sikre, at De får den rigtige dosis Nplate. Hvis De har fået mindre Nplate, end De skulle, vil De muligvis ikke føle nogen fysiske symptomer, men Deres blodpladetal kan blive lavt, hvilket kan øge risikoen for blødning. Hvis Deres læge derfor har mistanke om, at De har fået mindre Nplate, end De skulle, tilrådes det, at De overvåges for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger, og at De øjeblikkeligt får passende behandling.

Hvis De har glemt at bruge Nplate

Hvis De har glemt at få en dosis af Nplate, vil Deres læge drøfte med Dem, hvornår De skal have Deres næste dosis.

Hvis De holder op med at bruge Nplate

Hvis De ophører med at få Nplate, vil Deres lave blodpladetal (trombocytopeni) sandsynligvis vende tilbage. Deres læge beslutter, om De skal holde op med at bruge Nplate.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger hos voksne med ITP

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine,
- allergisk reaktion,
- infektion i øvre luftveje.

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- knoglemarvslidelse, herunder et forøget antal knoglemarvsfibre (retikulin),
- søvnløshed (insomni),
- svimmelhed,
- snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi),
- migræne,
- rødmen (flushing) i huden,
- blodprop i lungearterien (lungeemboli),
- kvalme,
- diarré,
- mavesmerter,
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi),
- forstoppelse,
- kløe i huden (pruritus),
- blødning under huden (ekchymose),
- blå mærker (kontusion),
- udslæt,
- ledsmerter (artragi),
- muskelsmerter eller -svaghed (myalgi),
- smerter i hænder og fødder,
- muskelkramper,
- rygsmerter,
- knoglesmerter,
- træthed,
- reaktioner på injektionsstedet,
- hævelse af hænder og fødder (perifert ødem),
- influenzalignende symptomer,
- smerter,
- svaghed (asteni),
- feber (pyreksi),
- kulderystelser,
- kontusion,

- hævelse i ansigt, af læber, i mund, tunge eller hals, hvilket kan give synkebesvær og åndedrætsbesvær (angioødem),
- mave-tarm-katar (gastroenteritis),
- hjertebanken (palpitationer),
- bihulebetændelse (sinusitis),
- betændelse i luftvejene (bronkitis),
- blodprop i venerne (dyb venetrombose).

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer (kan vise sig i blod- eller urinprøver)

- lavt antal blodplader (trombocytopeni) og lavt antal blodplader efter ophør med Nplate,
- et blodpladetal, som er højere end normalt (trombocytose),
- anæmi (blodmangel).

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- knoglemarvssvigt; lidelse i knoglemarven, der forårsager ardannelse (myelofibrose); forstørret milt (splenomegali); blødning fra skeden (vaginalblødning); blødning fra endetarmen (rektalblødning); blødning i munden; blødning på injektionsstedet,
- blodprop i hjertet (myokardieinfarkt); hurtigere puls,
- svimmelhed (vertigo),
- problemer med øjnene, herunder: blødning i øjet (konjunktival blødning); problemer med at fokusere eller sløret syn (akkommodationslidelse, papilødem eller øjenlidelse); blindhed; øjenkløe; tåreflåd eller synsforstyrrelser,
- problemer med fordøjelsessystemet, herunder: opkastning; dårlig ånde; synkebesvær; fordøjelsesbesvær eller halsbrand (gastroøsofageal refluks sygdom); blod i afføringen; mavegener; sår eller blærer i munden (stomatitis); misfarvede tænder,
- nedsat eller øget vægt; intolerance mod alkohol; appetitløshed eller nedsat appetit; dehydrering,
- almen utilpashed; brystsmerte; irritabilitet; hævelse i ansigtet (ansigtsødem); varmeformelse; forhøjet kropstemperatur; anspændthed,
- influenza; lokaliseret infektion; betændelse i næse og hals (nasofaryngitis),
- problemer med næse og hals, herunder: hoste; løbende næse; halstørhed; åndenød eller åndedrætsbesvær (dyspnø); tilstoppet næse; smerter ved vejtrækning,
- smertefulde, hævede led på grund af urinsyre (urinsyre dannes ved nedbrydning af maden) (podagra),
- spændte muskler; muskelsvaghed; skuldersmerter; muskeltræknings,
- problemer med nervesystemet, herunder ufrivillige muskelsammentrækninger; ændret smagssans; nedsat smagssans; nedsat følsomhed især i huden; ændring i nervefunktionerne i arme og ben (perifer neuropati); blodprop i hjernens sinus transversus,
- depression; abnorme drømme,
- hårtab (alopeci); øget følsomhed mod lys; akne; allergisk reaktion i huden efter kontakt med allergen (kontaktdermatitis); hudreaktion med udslæt og blærer (eksem); tør hud; rødme af huden (erytem); kraftig skældannelse eller afskallende udslæt; abnorm hårvækst; fortykkelse af huden eller hudkløe på grund af gentagen kradsen (prurigo); blødning under huden eller blå mærker under huden (purpura); ujævnt udslæt (papuløst udslæt); kløende udslæt; nældefeber (urticaria); knude i huden; unormal hudlugt,
- problemer med blodcirkulationen, herunder blodprop i venen i leveren (portal venetrombose); lavt blodtryk (hypotension); forhøjet blodtryk; blokering af blodkar (perifer emboli); nedsat blodgennemstrømning i hænder, ankler eller fødder (perifer iskæmi); hævelse eller blodpropper i en vene, der kan være meget øm, når den berøres (flebit eller overfladisk tromboflebit); blodprop,
- en sjælden lidelse, der er kendetegnet ved perioder med brændende smerte, rødmen og varme i fødder og hænder (erytromelalgi).

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer (kan vise sig i blod- eller urinprøver)

- en sjælden form for anæmi, hvor antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader er nedsat (aplastisk anæmi),

- forhøjet antal hvide blodlegemer (leukocytose),
- for høj produktion af blodplader (trombocytæmi); forhøjet antal blodplader (trombocytter, hindrer blodet i at størkne); unormalt antal blodplader,
- ændringer i nogle blodprøver (forhøjet transaminase, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet),
- u hæmmet vækst af visse hvide blodlegemer (myelomatose),
- protein i urinen.

Hos børn med ITP kan endvidere ses følgende bivirkninger

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- infektioner i øvre luftveje,
- smerter i mund og hals (oropharyngeal smerte),
- kløende, løbende eller blokeret næse (rhinitis),
- hoste,
- øvre mavesmerter,
- diarré,
- udslæt,
- feber (pyreksi),
- blå mærker (kontusion).

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- mave-tarm-katar (gastroenteritis),
- ondt i halsen og ubehag ved synkning (faryngit),
- øjenbetændelse (konjunktivitis),
- ørebetændelse,
- bihulebetændelse (sinusitis),
- hævelse i lemmer/hænder/fødder,
- blødning under hudens overflade eller blå mærker under huden (purpura),
- kløende udslæt (urticaria).

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- blodpladetal højere end normalt (trombocytose).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på ydre karton og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfrys.

Skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel kan opbevares uden for køleskab i 30 dage ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nplate indeholder:

- Aktivt stof: romiplostim.

Hvert hætteglas med Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder i alt 230 mikrogram romiplostim. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 125 mikrogram romiplostim. Efter opløsning indeholder en anvendelig mængde på 0,25 ml opløsning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Hvert hætteglas med Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder i alt 375 mikrogram romiplostim. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrogram romiplostim. Efter opløsning indeholder en anvendelig mængde på 0,5 ml opløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Hvert hætteglas med Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder i alt 625 mikrogram romiplostim. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrogram romiplostim. Efter opløsning indeholder en anvendelig mængde på 1 ml opløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol (E421), saccharose, L-histidin, saltsyre (til justering af pH) og polysorbat 20.

Udseende og pakningsstørrelser

Nplate er et hvidt pulver til injektionsvæske, opløsning, som leveres i et enkeltdosis hætteglas.

Hver karton indeholder 1 eller 4 hætteglas med enten 125 mikrogram (beige hætte), 250 mikrogram (rød hætte) eller 500 mikrogram (blå hætte) romiplostim.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Fremstiller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Rekonstitution:

Nplate er et sterilt, men ukonserveret præparat og er kun beregnet til engangsbrug. Nplate skal rekonstitueres i overensstemmelse med god aseptisk praksis.

- **Nplate 125 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning** skal rekonstitueres med 0,44 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 0,25 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 125 mikrogram romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).
eller
- **Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning** skal rekonstitueres med 0,72 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 0,5 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrogram romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).
eller
- **Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning** skal rekonstitueres med 1,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så det er muligt at udtage et volumen på 1 ml. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrogram romiplostim (se nedenstående tabel over indholdet af hætteglassene).

Indhold af hætteglas:

Engangshætteglas med Nplate	Indhold af romiplostim i alt i hætteglas		Mængde sterilt vand til injektion		Injicérbart produkt og volumen	Endelig koncentration
125 mikrog	230 mikrog	+	0,44 ml	=	125 mikrog i 0,25 ml	500 mikrog/ml

Engangshætteglas med Nplate	Indhold af romiplostim i alt i hætteglas		Mængde sterilt vand til injektion		Injicérbart produkt og volumen	Endelig koncentration
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

Der bør kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker til rekonstitution af lægemidlet. Der bør ikke bruges natriumchloridopløsninger eller bakteriostatisk vand til rekonstitution af medicinen.

Vand til injektionsvæsker skal injiceres ind i hætteglasset. Indholdet af hætteglasset kan hvirvles forsigtigt rundt og vendes op og ned under opløsning. **Hætteglasset må ikke rystes eller bevæges for meget.** Opløsning af Nplate tager som regel under 2 minutter. Kontrollér opløsningen for partikler og misfarvning inden indgivelse. Den rekonstituerede opløsning skal være klar og farveløs og må ikke indgives, hvis der ses partikler og/eller misfarvning.

Set fra et mikrobiologisk perspektiv skal det fortyndede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og forhold inden og under brug af lægemidlet brugerens ansvar. Det skal normalt ikke opbevares mere end 24 timer ved 25 °C eller 24 timer i køleskab (2 °C – 8 °C), og det skal beskyttes mod lys.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Fortynding (påkrævet når den beregnede individuelle patientdosis er på mindre end 23 mikrogram)

Indledende rekonstitution af romiplostim med de angivne mængder sterilt vand til injektionsvæsker giver en koncentration på 500 mikrogram/ml i alle hætteglasstørrelser. Hvis den beregnede individuelle patientdosis er mindre end 23 mikrogram, kræves der et yderligere fortyndingstrin til 125 mikrogram/ml med **konserveringsfri, steril, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning** for at sikre nøjagtig volumen (se nedenstående tabel).

Fortyndingsvejledning:

Engangshætteglas med Nplate	Tilsæt dette volumen konserveringsfri, steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til det rekonstituerede hætteglas	Koncentration efter fortynding
125 mikrog	1,38 ml	125 mikrog/ml
250 mikrog	2,25 ml	125 mikrog/ml
500 mikrog	3,75 ml	125 mikrog/ml

Der må kun anvendes konserveringsfri, steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til fortynding. Dextrose (5 %) i vand eller sterilt vand til injektionsvæsker bør ikke anvendes til fortyndingen. Der er ikke testet andre fortyndingsmidler.

Set fra et mikrobiologisk perspektiv skal det fortyndede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og forhold inden og under brug af lægemidlet brugerens ansvar. Det skal normalt ikke opbevares mere end 4 timer ved 25 °C i engangssprøjter eller 4 timer i køleskab (2 °C – 8 °C) i det originale hætteglas, og det skal beskyttes mod lys.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nplate 250 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Nplate 500 mikrogram pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
romiplostim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Nplate til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Nplate
3. Sådan skal De bruge Nplate
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Instruktioner til tilberedelse og indgivelse af en injektion med Nplate

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Nplates aktive stof er romiplostim, som er et protein, som anvendes til at behandle lave blodpladetallet hos patienter med immun primær trombocytopeni (kaldet ITP). ITP er en sygdom, hvor kroppens immunforsvar ødelægger sine egne blodplader. Blodplader er de celler i blodet, som hjælper med at lukke sår og fremme størkning af blodet. Et meget lavt antal blodplader kan give blå mærker og forårsage alvorlig blødning.

Nplate anvendes til at behandle voksne patienter (18 år og derover) med ITP, der eventuelt har fået fjernet milten, og som tidligere er behandlet med kortikosteroider eller immunglobuliner, hvor disse former for behandling ikke virker.

Nplate virker ved at stimulere knoglemarven (den del af knoglen, som producerer blodceller) til at producere flere blodplader. Dette skal hjælpe med at forhindre blå mærker og blødning forbundet med ITP.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Nplate

Brug ikke Nplate

- hvis De er allergisk over for romiplostim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nplate (angivet i punkt 6).
- hvis De er allergisk over for andre lægemidler, som er fremstillet vha. DNA-teknologi under anvendelse af mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*).

Advarsler og forsigtighedsregler

- Hvis De ophører med at få Nplate, vil De sandsynligvis få et lavt blodpladetal (trombocytopeni) igen. Hvis De ophører med at få Nplate, skal Deres blodpladetal overvåges, og Deres læge vil drøfte passende forsigtighedsregler med Dem.
- Hvis De har risiko for blodpropper, eller hvis blodpropper er almindelige i Deres familie. Risikoen for blodpropper kan også øges, hvis De:
 - har leverproblemer,
 - er ældre (≥ 65 år),
 - er sengeliggende,
 - har kræft,
 - tager p-piller eller får hormonbehandling,
 - for nylig er blevet opereret eller har været ude for et uheld,
 - er meget overvægtig,
 - ryger.

Kontakt lægen, apoteket eller sygeplejersken, før De bruger Nplate.

Hvis De har et meget højt blodpladetal, kan dette øge risikoen for blodpropper. Deres læge vil justere Deres Nplate-dosis for at sørge for, at Deres blodpladetal ikke bliver for højt.

Knoglemarvsforandringer (øget retikulin og mulig knoglemarvsfibrose)

Langvarig brug af Nplate kan medføre forandringer af knoglemarven. Disse forandringer kan medføre unormale blodceller, eller at kroppen danner færre blodceller. Den milde form for disse knoglemarvsforandringer kaldes "øget retikulin" og er blevet observeret i kliniske forsøg med Nplate. Det vides ikke, om dette kan udvikle sig til den mere alvorlige form kaldet "knoglemarvsfibrose".

Tegn på knoglemarvsforandringer kan vise sig som unormale værdier i Deres blodprøver. Deres læge vil afgøre, om unormale blodprøver er ensbetydende med, at De skal have foretaget knoglemarvsprøver, eller om De skal stoppe med at bruge Nplate.

Forværring af blodkræft

Deres læge kan beslutte at tage en knoglemarvsbiopsi, hvis lægen mener, det er nødvendigt for at sikre, at De har ITP og ikke andre lidelser som f.eks. myelodysplastisk syndrom (MDS). Hvis De har MDS og får Nplate, kan antallet af blastceller stige, og Deres MDS kan forværres og blive til akut myeloid leukæmi, som er en type kræft i blodet.

Ophørt virkning af romiplostim

Hvis virkningen ophører, eller hvis De ikke kan opretholde blodpladerrespons med romiplostim-behandling, vil Deres læge undersøge årsagerne til dette, herunder om De har et forøget antal knoglemarvsfibre (retikulin) eller har udviklet antistoffer, som neutraliserer romiplostims aktivitet.

Børn og unge

Nplate anbefales ikke til brug til børn under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Nplate

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Hvis De også tager lægemidler til forebyggelse af blodpropper (behandling med koagulationshæmmende eller blodpladefunktionshæmmende midler), er der større risiko for blødning. Deres læge vil drøfte dette med Dem.

Hvis De tager kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin for ITP, kan dosis af disse lægemidler blive nedsat eller behandlingen med dem helt standse, når De tager Nplate.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel. Brug af Nplate frarådes under graviditet, medmindre Deres læge har foreskrevet det.

Det vides ikke, hvorvidt romiplostim udskilles i mælken hos mennesker. Behandling med Nplate frarådes under amning. Beslutningen om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller behandling med romiplostim ophøre, skal træffes under hensyntagen til fordelene for barnet ved amning og fordelene for Dem ved behandling med romiplostim.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De skal tale med Deres læge, inden De kører bil eller betjener maskiner, da nogle bivirkninger (f.eks. forbigående anfald af svimmelhed) kan forringe Deres evne til at gøre dette på en sikker måde.

3. Sådan skal De bruge Nplate

Nplate vil blive givet under direkte opsyn af Deres læge, som omhyggeligt vil kontrollere den mængde Nplate, som De får.

Nplate indgives én gang om ugen som en injektion under huden (subkutan).

Deres startdosis er 1 mikrogram Nplate pr. kilogram legemsvægt én gang om ugen. Deres læge vil fortælle Dem, hvor meget De skal bruge. Nplate skal injiceres en gang om ugen for at holde Deres blodpladetal oppe. Deres læge vil tage regelmæssige blodprøver for at måle, hvordan Deres blodplader reagerer, og om nødvendigt justere Deres dosis.

Efter Deres blodpladetal er kommet under kontrol, fortsætter lægen med at kontrollere Deres blod regelmæssigt. Deres dosis kan justeres yderligere for at holde blodpladetallet under kontrol på lang sigt.

Brug altid Nplate nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Instruktioner til tilberedelse og indgivelse af en injektion med Nplate

Efter passende oplæring vil Deres læge muligvis også give Dem lov til selv at injicere Nplate. Læs instruktionerne sidst i denne indlægsseddel med information om, hvordan Nplate skal injiceres, som De har gennemgået det med Deres læge. Hvis Deres læge har givet Dem lov til selv at injicere, bør De gå til kontrol hos Deres læge hver måned, så lægen kan fastlægge, om Nplate virker for Dem, eller om en anden behandling skal overvejes.

Efter den første måned med selvinjektion af Nplate vil De skulle vise, at De stadig kan tilberede og injicere Nplate korrekt.

Hvis De har brugt for meget Nplate

Deres læge vil sikre, at De får den rigtige dosis Nplate. Hvis De har fået mere Nplate, end De skulle, vil De muligvis ikke føle nogen fysiske symptomer, men Deres blodpladetal kan stige til et meget højt niveau, hvilket kan forøge risikoen for blodpropper. Hvis Deres læge derfor har mistanke om, at De har fået mere Nplate, end De skulle, tilrådes det, at De overvåges for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger, og at De øjeblikkeligt gives passende behandling.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis lægen har givet Dem lov til selv at give injektionerne, og De har brugt for meget Nplate.

Hvis De har brugt for lidt Nplate

Deres læge vil sikre, at De får den rigtige dosis Nplate. Hvis De har fået mindre Nplate, end De skulle, vil De muligvis ikke føle nogen fysiske symptomer, men Deres blodpladetal kan blive lavt, hvilket kan øge risikoen for blødning. Hvis Deres læge derfor har mistanke om, at De har fået mindre Nplate, end De skulle, tilrådes det, at De overvåges for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger, og at De øjeblikkeligt får passende behandling.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis lægen har givet Dem lov til selv at give injektionerne, og De har brugt for lidt Nplate.

Hvis De har glemt at bruge Nplate

Hvis De har glemt at tage en dosis af Nplate, vil Deres læge drøfte med Dem, hvornår De skal have Deres næste dosis.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis lægen har givet Dem lov til selv at injicere, og De glemmer at tage en injektion.

Hvis De holder op med at bruge Nplate

Hvis De ophører med at bruge Nplate, vil Deres lave blodpladetal (trombocytopeni) sandsynligvis vende tilbage. Deres læge beslutter, om De skal holde op med at bruge Nplate.

Hvis De selv skal injicere Nplate

Deres læge vil muligvis beslutte, at det er bedst, hvis De selv injicerer Nplate. Deres læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet vil vise Dem, hvordan De injicerer Dem selv med Nplate. Forsøg ikke at injicere Dem selv, hvis De ikke har fået undervisning i det. Det er meget vigtigt, at De tilbereder Nplate rigtigt og tager den korrekte dosis (se punkt 7, Instruktioner til tilberedelse og indgivelse af en injektion med Nplate, sidst i indlægssedlen.)

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine,
- allergisk reaktion,
- infektion i øvre luftveje.

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- knoglemarvslidelse, herunder et forøget antal knoglemarvsfibre (retikulin),
- søvnløshed (insomni),
- svimmelhed,
- snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi),
- migræne,
- rødmen (flushing) i huden,
- blodprop i lungearterien (lungeemboli),
- kvalme,
- diarré,

- mavesmerter,
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi),
- forstoppelse,
- kløe i huden (pruritus),
- blødning under huden (ekchymose),
- blå mærker (kontusion),
- udslæt,
- ledsmerter (artragi),
- muskelsmerter eller -svaghed (myalgi),
- smerter i hænder og fødder,
- muskelkramper,
- rygsmerter,
- knoglesmerter,
- træthed,
- reaktioner på injektionsstedet,
- hævelse af hænder og fødder (perifert ødem),
- influenzalignende symptomer,
- smerter,
- svaghed (asteni),
- feber (pyreksi),
- kulderystelser,
- kontusion,
- hævelse i ansigt, af læber, i mund, tunge eller hals, hvilket kan give synkebesvær og åndedrætsbesvær (angioødem),
- mave-tarm-katar (gastroenteritis),
- hjertebanken (palpitationer),
- bihulebetændelse (sinusitis),
- betændelse i luftvejene (bronkitis),
- blodprop i venerne (dyb venetrombose).

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer (kan vise sig i blod- eller urinprøver)

- lavt antal blodplader (trombocytopeni) og lavt antal blodplader efter ophør med Nplate,
- et blodpladetæl, som er højere end normalt (trombocytose),
- anæmi (blodmangel).

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- knoglemarvssvigt; lidelse i knoglemarven, der forårsager ardannelse (myelofibrose); forstørret milt (splenomegali); blødning fra skeden (vaginalblødning); blødning fra endetarmen (rektalblødning); blødning i munden; blødning på injektionsstedet,
- blodprop i hjertet (myokardieinfarkt); hurtigere puls,
- svimmelhed (vertigo),
- problemer med øjnene, herunder: blødning i øjet (konjunktival blødning); problemer med at fokusere eller sløret syn (akkommodationslidelse, papilødem eller øjenlidelse); blindhed; øjenkløe; tåreflåd eller synsforstyrrelser,
- problemer med fordøjelsessystemet, herunder: opkastning; dårlig ånde; synkebesvær; fordøjelsesbesvær eller halsbrand (gastroøsofageal refluks sygdom); blod i afføringen; mavegener; sår eller blærer i munden (stomatitis); misfarvede tænder,
- nedsat eller øget vægt; intolerance mod alkohol; appetitløshed eller nedsat appetit; dehydrering,
- almen utilpashed; brystmerter; irritabilitet; hævelse i ansigtet (ansigtsødem); varme fornemmelse; forhøjet kropstemperatur; anspændthed,
- influenza; lokaliseret infektion; betændelse i næse og hals (nasofaryngitis),
- problemer med næse og hals, herunder: hoste; løbende næse; halstørhed; åndenød eller åndedrætsbesvær (dyspnø); tilstoppet næse; smerter ved vejtrækning,
- smertefulde, hævede led på grund af urinsyre (urinsyre dannes ved nedbrydning af maden) (podagra),

- spændte muskler; muskelsvaghed; skuldersmerter; muskeltrækninger,
- problemer med nervesystemet, herunder ufrivillige muskelsammentrækninger; ændret smagssans; nedsat smagssans; nedsat følsomhed især i huden; ændring i nervefunktionerne i arme og ben (perifer neuropati); blodprop i hjernens sinus transversus,
- depression; abnorme drømme,
- hårtab (alopeci); øget følsomhed mod lys; akne; allergisk reaktion i huden efter kontakt med allergen (kontaktdermatitis); hudreaktion med udslæt og blærer (eksem); tør hud; rødme af huden (erytem); kraftig skældannelse eller afskallende udslæt; abnorm hårvækst; fortykkelse af huden eller hudkløe på grund af gentagen kradsen (prurigo); blødning under huden eller blå mærker under huden (purpura); ujævnt udslæt (papuløst udslæt); kløende udslæt; nældefeber (urticaria); knude i huden; unormal hudlugt,
- problemer med blodcirkulationen, herunder blodprop i venen i leveren (portal venetrombose); lavt blodtryk (hypotension); forhøjet blodtryk; blokering af blodkar (perifer emboli); nedsat blodgennemstrømning i hænder, ankler eller fødder (perifer iskæmi); hævelse eller blodpropper i en vene, der kan være meget øm, når den berøres (flebit eller overfladisk tromboflebit); blodprop,
- en sjælden lidelse, der er kendetegnet ved perioder med brændende smerte, rødmen og varme i fødder og hænder (erytromelalgi).

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer (kan vise sig i blod- eller urinprøver)

- en sjælden form for anæmi, hvor antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader er nedsat (aplastisk anæmi),
- forhøjet antal hvide blodlegemer (leukocytose),
- for høj produktion af blodplader (trombocytæmi); forhøjet antal blodplader (trombocytter, hindrer blodet i at størkne); unormalt antal blodplader,
- ændringer i nogle blodprøver (forhøjet transaminase, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet),
- uhæmmet vækst af visse hvide blodlegemer (myelomatose),
- protein i urinen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Skal opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel kan opbevares uden for køleskab i 30 dage ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nplate indeholder:

- Aktivt stof: romiplostim.

Hvert hætteglas med Nplate 250 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder i alt 375 mikrogram romiplostim. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 250 mikrogram romiplostim. Efter opløsning indeholder en anvendelig mængde på 0,5 ml opløsning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Hvert hætteglas med Nplate 500 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning, indeholder i alt 625 mikrogram romiplostim. Hvert hætteglas indeholder en ekstra mængde for at sikre, at der kan indgives 500 mikrogram romiplostim. Efter opløsning indeholder en anvendelig mængde på 1 ml opløsning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

- Øvrige indholdsstoffer:
Pulver: Mannitol (E421), saccharose, L-histidin, saltsyre (til justering af pH) og polysorbat 20.
Solvens: vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Nplate er et hvidt pulver til injektionsvæske, opløsning, som leveres i et 5 ml enkeltdosis hætteglas.

Nplate leveres som 1 pakning eller multipakning med 4 pakninger. Hver pakning indeholder:

- 1 hætteglas med enten 250 mikrogram eller 500 mikrogram romiplostim.
- 1 fyldt injektionssprøjte med 0,72 ml eller 1,2 ml vand til injektionsvæsker.
- 1 stempelstang til fyldt injektionssprøjte.
- 1 steril hætteglasadapter.
- 1 steril 1 ml Luer lock-sprøjte.
- 1 steril sikkerhedskanyle.
- 4 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Fremstiller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruktioner til tilberedelse og indgivelse af en injektion med Nplate

Dette afsnit fortæller, hvordan De giver Dem selv en injektion med Nplate. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at injicere Dem selv, medmindre De har fået undervisning i det af Deres læge, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet. Spørg Deres læge, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis De er i tvivl om, hvordan De giver injektionerne. Det er meget vigtigt, at De tilbereder Nplate rigtigt og tager den korrekte dosis.

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

Inden De går i gang

- Trin 1. Klargøring af materialerne til en injektion
- Trin 2. Klargøring af hætteglasset til brug, påsætning af hætteglasadapter
- Trin 3. Klargøring af sprøjte med sterilt vand
- Trin 4. Opløsning af Nplate ved injektion af vand i hætteglasset
- Trin 5. Klargøring af en ny injektionssprøjte
- Trin 6. Klargøring af kanylen
- Trin 7. Valg og klargøring af et injektionssted
- Trin 8. Injektion af Nplate-væsken
- Trin 9. Bortskaffelse af materialer

Inden De går i gang

Læs alle instruktioner til anvendelsen grundigt. Disse instruktioner er beregnet til patienter, der af sundhedspersonale (for eksempel lægen, en sygeplejerske eller apotekspersonale) allerede har fået undervisning i selvinjektion af Nplate. Kontakt Deres sundhedsmedarbejder, hvis De ikke har fået undervisning.

Selvinjektionssættet til Nplate skal opbevares i den originale emballage indtil anvendelse for at beskytte hætteglasset med Nplate mod lys. Selvinjektionssættet til Nplate skal opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Nplate skal injiceres med det samme, efter at det er opløst.

De kan have ekstra Nplate tilovers efter indgivelse af den ordinerede dosis. Genbrug ikke Nplate! Opløst Nplate, der er tilovers, skal kasseres straks, efter at proceduren med injektion er overstået. Nplate, der er tilovers i et hætteglas, må ALDRIG genbruges til en anden injektion.

Trin 1. Klargøring af materialerne til en injektion

Gør følgende:

- Find et fladt arbejdsområde med god belysning, for eksempel et bord.
- Tag selvinjektionssættet til Nplate ud af køleskabet. **Brug ikke hvis det er frossent.** Kontakt Deres sundhedsmedarbejder for yderligere vejledning, hvis De er i tvivl om opbevaringen. **Kontrollér udløbsdatoen på selvinjektionssættet. Brug ikke hvis udløbsdatoen er overskredet.** Stop proceduren og kontakt Deres sundhedsmedarbejder.
- **Bemærk:** Hvis Deres sundhedsmedarbejder har fortalt Dem, at Deres dosis af Nplate kræver mere end én injektion af Nplate, skal De bruge mere end ét selvinjektionssæt. Følg trinene som beskrevet i denne indlægsseddel og brug så mange selvinjektionssæt som er nødvendige for at få Deres ordinerede dosis af Nplate.
- **Sørg for at have følgende artikler klar:**

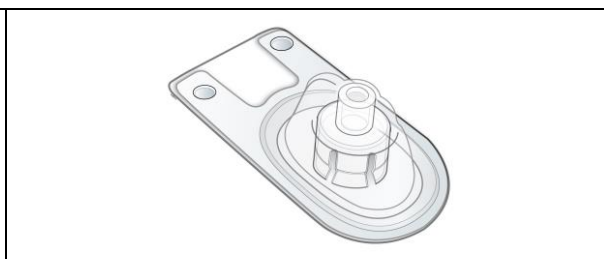
Pakning med spritservietter x4



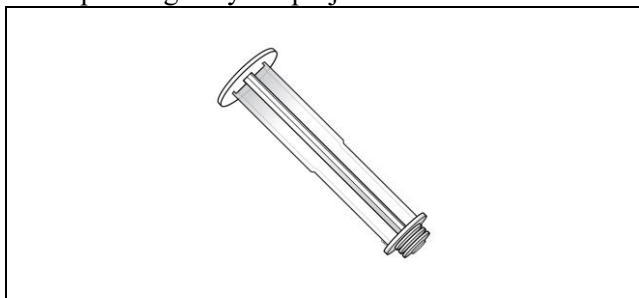
Et hætteglas med pulver, enten 250 mikrogram
ELLER 500 mikrogram x1



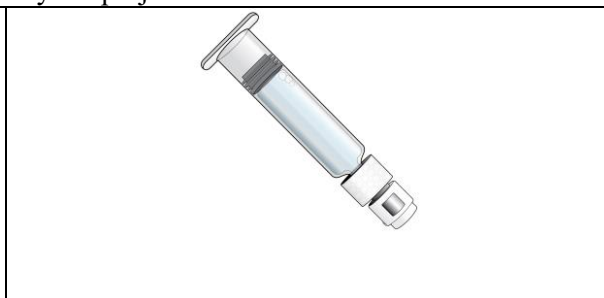
13 mm hætteglasadapter x1



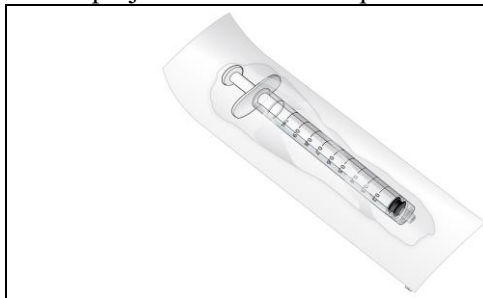
Stempelstang til fyldt sprøjte med sterilt vand x1



Fyldt sprøjte med sterilt vand x1



1 ml sprøjte med Luer lock-spids x1



Sikkerhedskanyle x1



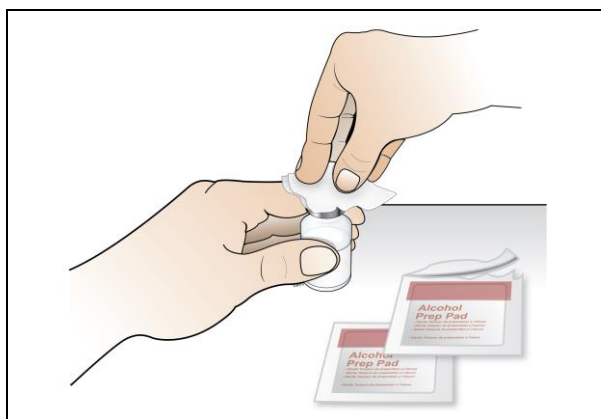
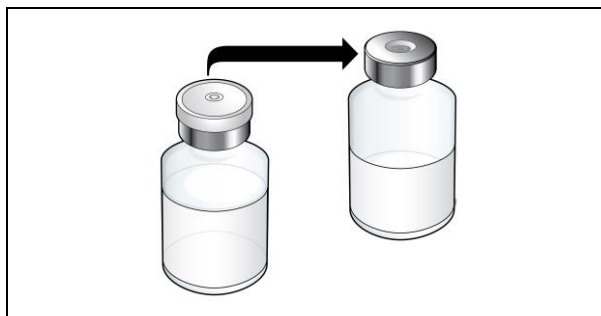
- **Åbn ikke** artiklerne, før der står i instruktionerne, at De skal.
- **Brug ikke** dele, der ser ud til at være berørt eller beskadiget.
- **Genbrug ikke** artiklerne.

Trin 2. Klargøring af hætteglasset til brug, påsætning af hætteglasadapter

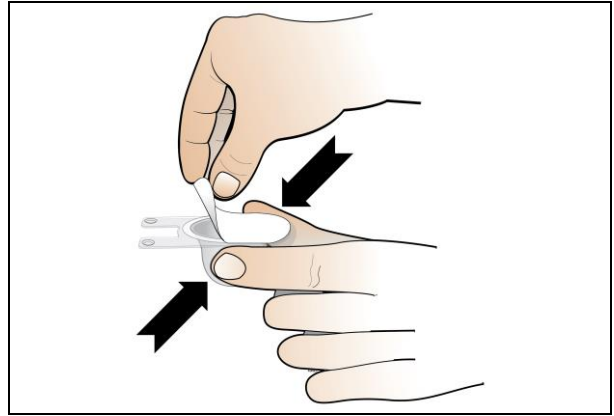
Brug: 2 pakninger med spritservietter, 1 hætteglas og 1 pakning med hætteglasadapter.

Gør følgende:

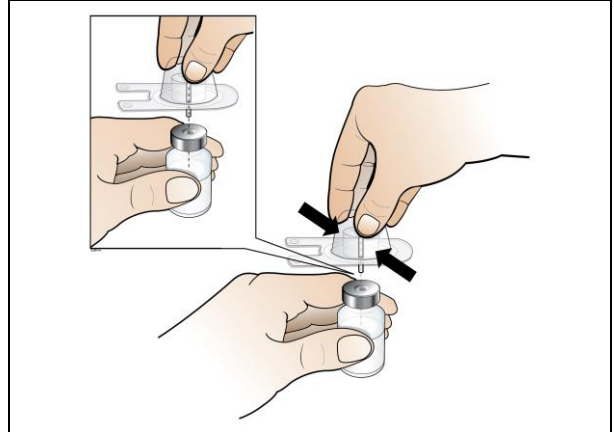
- **Vask Deres hænder** med sæbe og varmt vand.
- **Rengør det flade arbejdsområde** med en ny spritserviet.
- **Tag den røde (250 mikrogram) eller blå (500 mikrogram) plasthætte** af hætteglasset.
- **Rens hætteglasproppen** med anvendelse af en ny spritserviet.
- **Berør ikke** hætteglasproppen, efter den er blevet rensset.



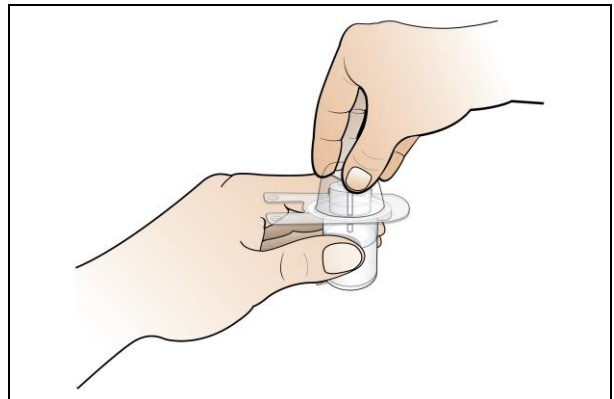
- **Tag langsomt papirbelægningen af hætteglasadapteren, mens adapteren stadig er i plastpakningen.**
- **Rør ikke ved hætteglasproppen eller piggen på hætteglasadapteren.**



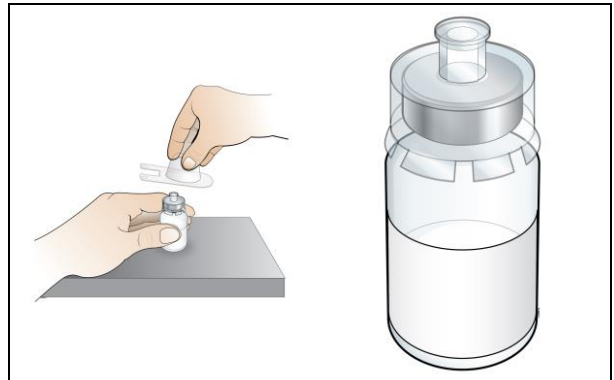
- **Anbring piggen på hætteglasadapteren på linje med midten af proppen på hætteglasset, mens hætteglasset står på et bord og hætteglasadapteren er i plastpakningen.**



- **Skub hætteglasadapteren ned på hætteglasset, indtil den sidder godt fast, og den ikke kan skubbes længere ned.**



- **Løft hætteglasadapterens plastemballage af, idet hætteglasadapteren bliver siddende på hætteglasset.**
- **Rør ikke ved toppen af adapteren.**



Trin 3. Klargøring af sprøjte med sterilt vand

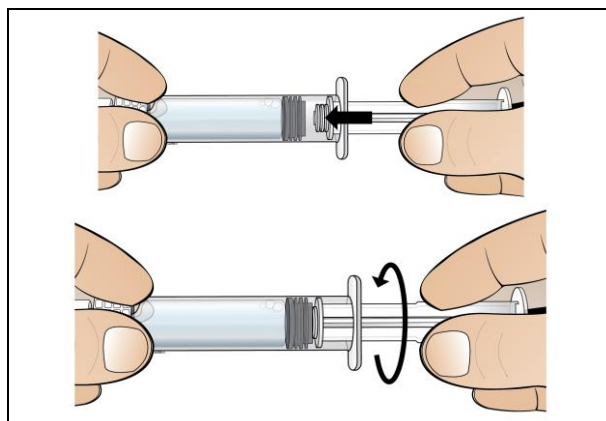
Brug: Fyldt sprøjte med sterilt vand og stempelstang.

Inden De går i gang med trin 3, bemærk følgende:

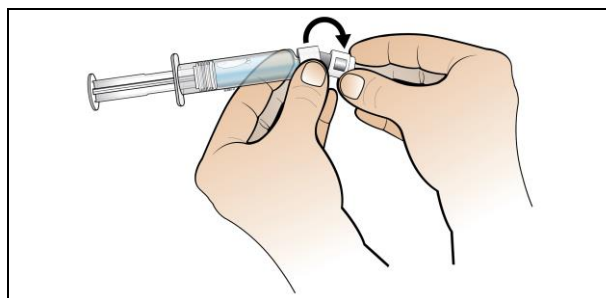
- Den gennemsigtige stempelstang af plast SKAL altid sættes på først, inden den hvide spids brækkes af den fyldte sprøjte med sterilt vand. Udfør trin 3a før trin 3b.

Gør følgende:

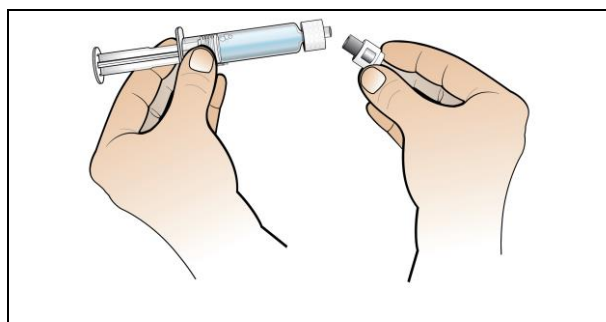
- **Trin 3a: Sæt den gennemsigtige stempelstang af plast på den fyldte sprøjte med sterilt vand** ved at sætte den ende af stempelstangen, der har gevind, ind i sprøjten og forsigtigt dreje stangen med uret over på det grå sprøjtestempel, indtil der mærkes en smule modstand. Spænd ikke for meget.



- **Trin 3b: Bøj spidsen af den hvide plastbeskyttelse nedad med den ene hånd, mens sprøjten holdes med den anden hånd.** Derved brydes forseglingen af den hvide plastbeskyttelse.



- **Træk den hvide plastbeskyttelse af, når forseglingen er brudt. Gråt gummi vil kunne ses i hættten.**



Trin 4. Opløsning af Nplate ved injektion af vand i hætteglasset

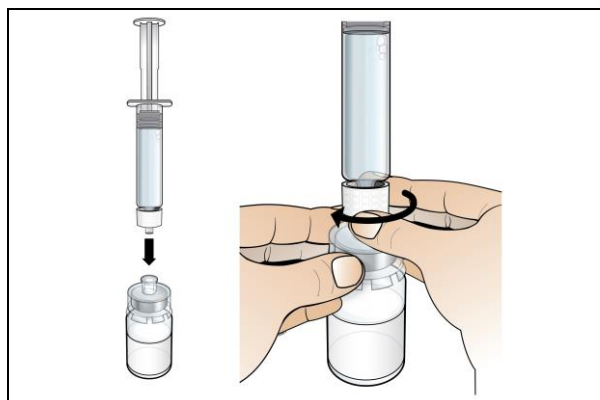
Brug: Fyldt sprøjte med sterilt vand og hætteglas med hætteglasadapter påsat.

Inden De går i gang med trin 4, bemærk følgende:

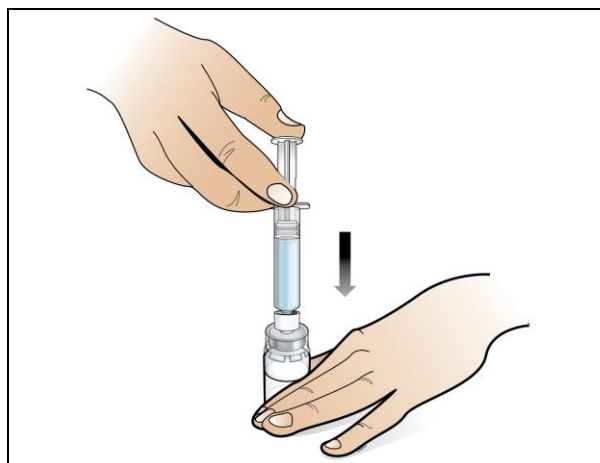
- **Husk** at opløse langsomt og forsigtigt. Dette er et proteinprodukt, og proteiner ødelægges nemt ved forkert blanding og for kraftig omrysten.

Gør følgende:

- **Sæt den vandfyldte sprøjte fast på hætteglasadapteren, mens hætteglasset er på bordet,** ved at holde på siden af hætteglasadapteren med den ene hånd og dreje sprøjtespidsen med uret over på adapteren med den anden hånd, indtil en let modstand mærkes.



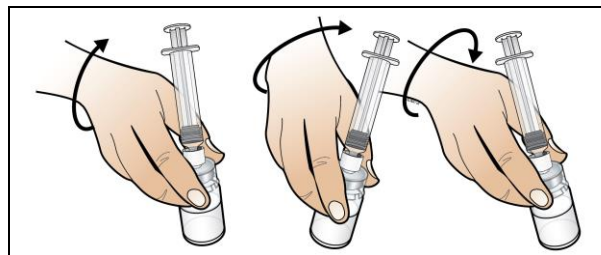
- **Skub meget langsomt og forsigtigt ned på stempelstangen for at injicere alt vand i sprøjten ind i hætteglasset.** Vandet skal flyde langsomt ind i pulveret.
- Vandet **må ikke** tvinges ind i hætteglasset.
- **Bemærk:** Efter injektion af vandet ind i hætteglasset er det normalt, at stemplet bevæger sig op igen. De behøver ikke opretholde trykket på stemplet i resten af trin 4.



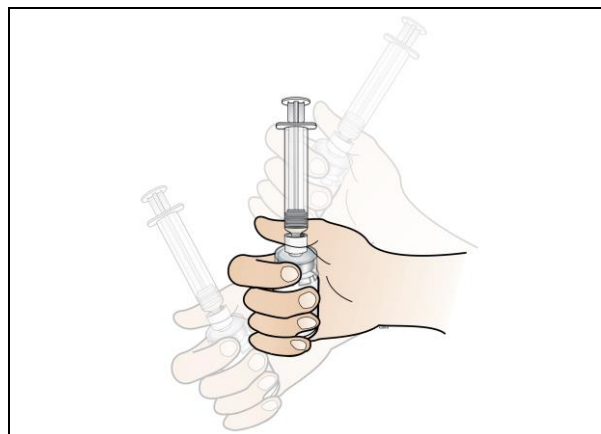
Tryk langsomt og forsigtigt

Inden De fortsætter:

- **Husk** inden opløsning at sikre, at alt vandet er injiceret fra sprøjten og ind i hætteglasset.
- **Hold** det sted, hvor hætteglasset og hætteglasadapteren mødes, mellem Deres fingre. Skvulp forsigtigt hætteglasset ved at dreje Deres håndled, indtil alt pulveret er opløst, og væsken i hætteglasset er klar og farveløs.
- **Skvulp** hætteglasset forsigtigt.
- Ryst **ikke** hætteglasset.
- Rul **ikke** med hætteglasset mellem håndfladerne.
- **Bemærk:** Det kan tage op til 2 minutter, inden pulveret er helt opløst.



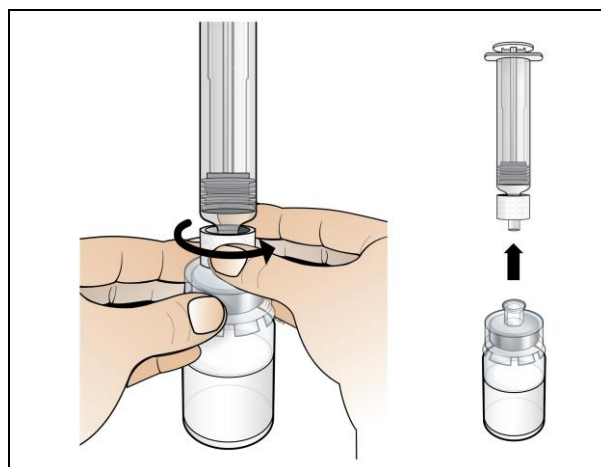
Rigtigt



Forkert

Inden De fortsætter:

- **Kontrollér** den opløste væske visuelt for partikler og/eller misfarvning. Den skal være klar og farveløs og helt opløst.
- **Bemærk:** Kontakt Deres sundhedsmedarbejder, hvis **der er farve eller partikler i væsken**.
- **Kontrollér**, at væsken er helt opløst, inden sprøjten tages af.
- **Tag den tomme sprøjte af, når Nplate er helt opløst, ved at dreje sprøjten mod uret af hætteglasadapteren.**



- **Smid den tomme sprøjte ud** i en kanylebøtte eller beholder til risikoaffald. Behold hætteglasset med det opløste Nplate. Gør straks en ny injektionssprøjte klar.
- Udsæt **ikke** injektionen af Nplate.

Trin 5. Klargøring af en ny injektionssprøjte

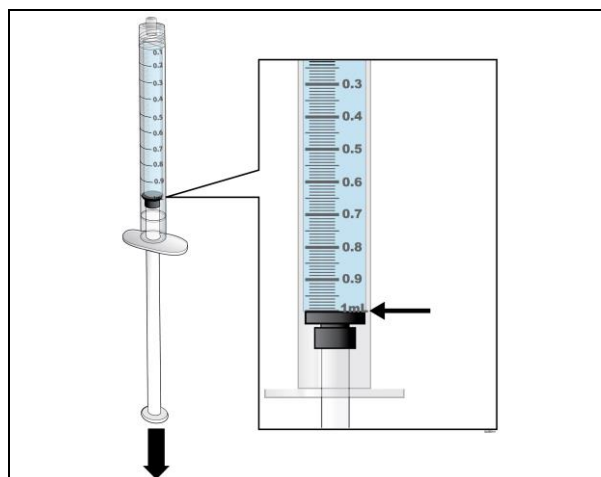
Brug: En ny pakning med 1 ml sprøjte og hætteglasset med det opløste, klare Nplate.

Inden De fortsætter:

- **Kontrollér** Deres dosis, inden De går i gang med dette trin.
- **Bemærk:** Nplate-væsken er meget kraftig, hvorfor nøjagtighed og afmåling ved dosis er vigtigt.
- **Kontrollér**, at alle luftbobler er fjernet inden injektionen.

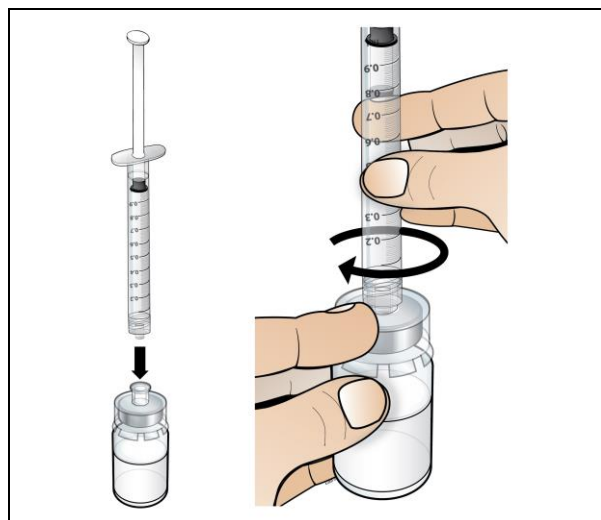
Gør følgende:

- **Tag 1 ml-sprøjten ud af pakningen.**
- **Træk luft ind i sprøjten til 1 ml-mærket.**
- **Træk ikke** stemplet tilbage til mere end 1 ml-mærket.

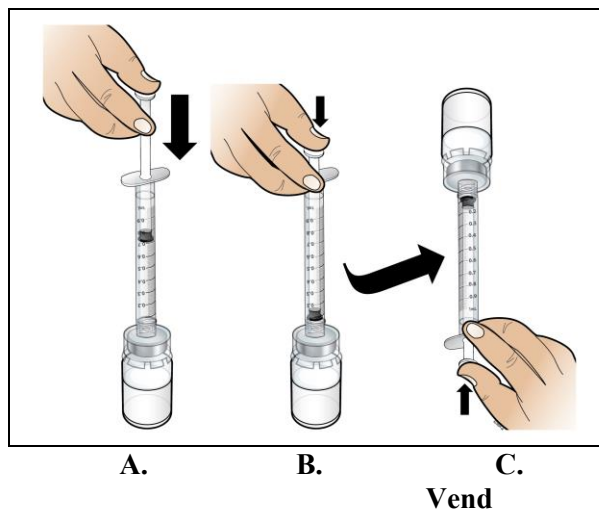


Træk luft ind i sprøjte til 1 ml-mærket

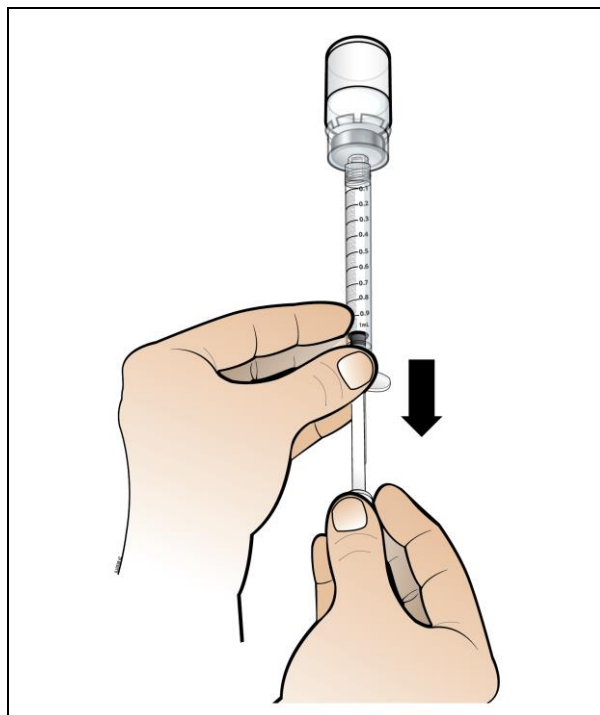
- **Sæt 1 ml-sprøjten på hætteglasadapteren** med det opløste Nplate ved at dreje sprøjtespidsen med uret over på hætteglasadapteren, indtil en let modstand mærkes.



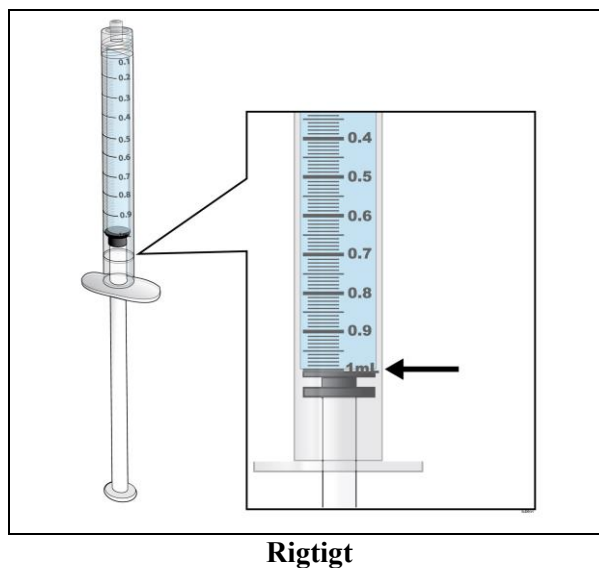
- A. Skub luft ind i hætteglasset.
- B. Oprethold trykket på stemplet.
- C. Vend hætteglasset med sprøjten på hovedet, så hætteglasset er direkte over sprøjten.



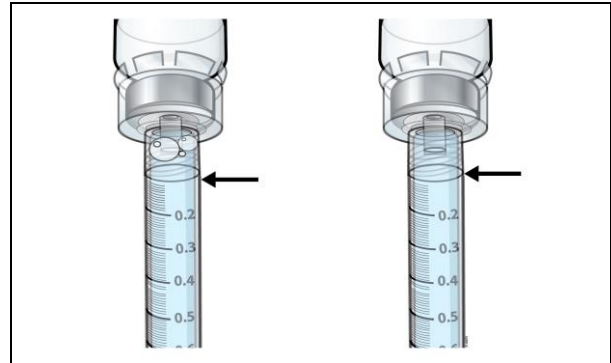
- Træk hele væskemængden ind i sprøjten.
 - Den maksimale tilførte mængde for hætteglasset med 250 mikrogram er 0,5 ml, og for hætteglasset med 500 mikrogram er det 1 ml.
- Træk ikke stemplet ud af bagsiden af sprøjten.



- Sørg endelig for, at stemplet bliver i sprøjten.



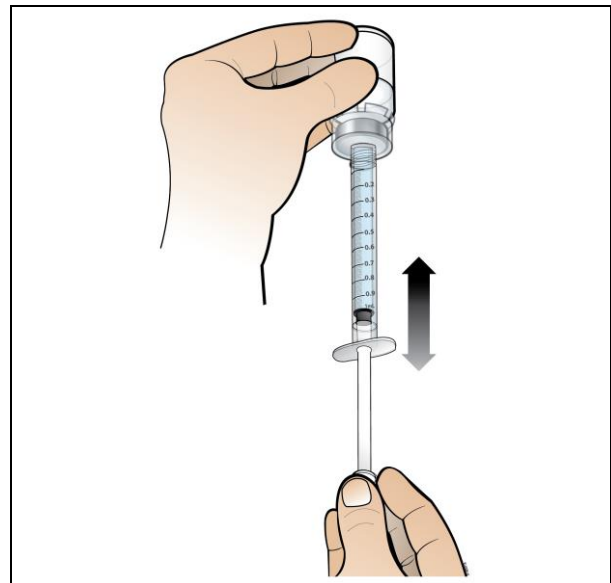
- **Se efter og fjern alle luftbobler i sprøjten.**
 - Bank forsigtigt på sprøjten med fingrene for at adskille boblerne fra væsken.
 - **Skub langsomt stemplet op** for at tvinge luftboblerne ud af sprøjten.



Luftbobler: forkert

Rigtigt

- **Træk langsomt stemplet tilbage, så der kun er den mængde tilbage, som De har fået ordineret af deres sundhedsmedarbejder.**
- **Sørg for, at toppen af stempelhovedet er på linje med det sprøjtemærke, der svarer til Deres ordinerede dosis.** Skub om nødvendigt væske tilbage i hætteglasset for at opnå den ønskede dosis.



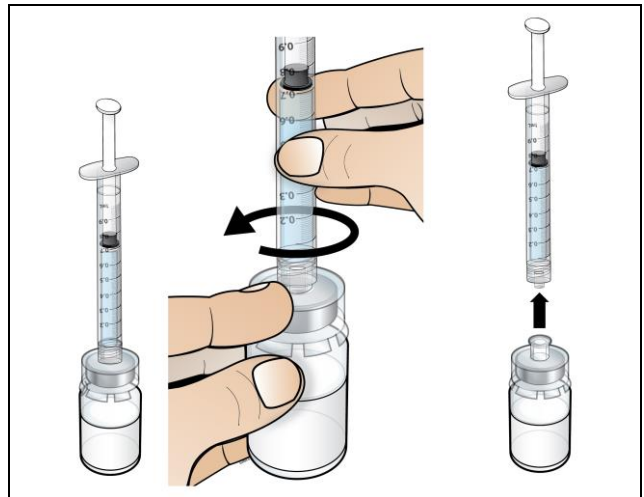
Juster mængden til den ordinerede dosis

- **Udfør en sidste kontrol for at sikre, at den korrekte mængde væske til den ordinerede dosis er i sprøjten, og alle luftbobler er fjernet.**

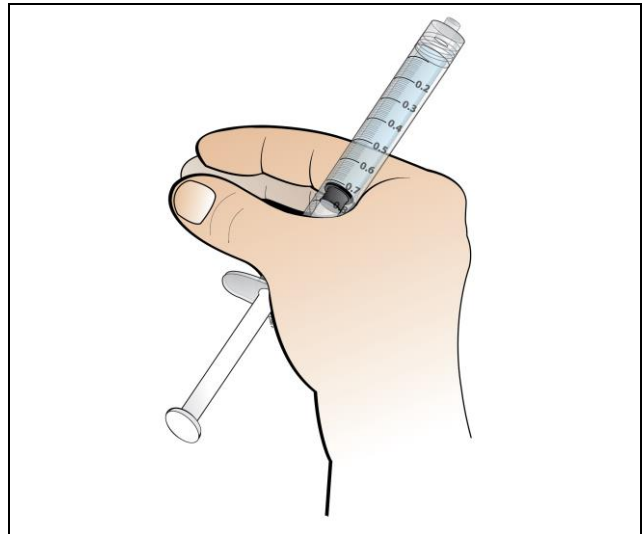
Inden De fortsætter:

- **Kontrollér**, at den korrekte mængde væske til den ordinerede dosis er i sprøjten.
- **Kontrollér**, at alle luftbobler er fjernet fra sprøjten.

- **Drej sprøjten af hætteglasadapteren**, når alle luftbobler er fjernet, og sprøjten er fyldt med den korrekte dosis.



- **Hold den fyldte sprøjte i hånden og rør ikke ved sprøjtespidsen.**
- **Sæt ikke** den fyldte sprøjte ned, efter fjernelse fra hætteglasset.

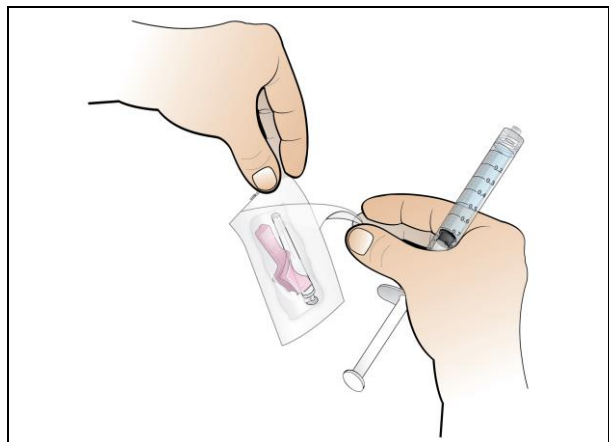


Trin 6. Klargøring af kanylen

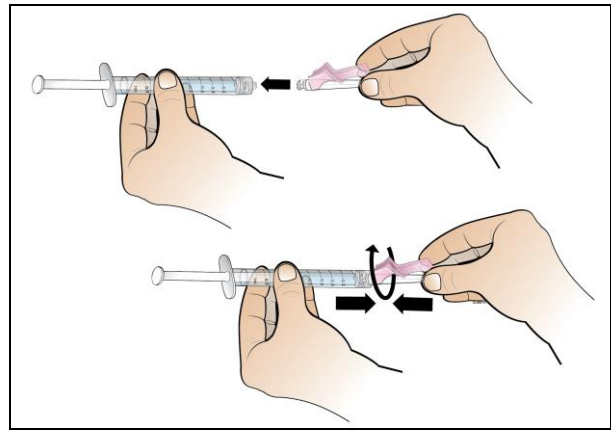
Brug: Den fyldte sprøjte med den afmålte dosis Nplate og en sikkerhedskanylen.

Gør følgende:

- **Tag sikkerhedskanylen ud af pakningen**, mens De holder sprøjten i håndfladen med sprøjtespidsen opad.



- **Sæt sikkerhedskanylen** på den fyldte sprøjte. **Brug kræfter til at dreje, når sikkerhedskanylen skal sættes på sprøjten. Drej med uret** for at låse kanylen fast i Luer lock-spidsen.
- Produktet er herefter klar til at blive injiceret. Fortsæt STRAKS til trin 7.

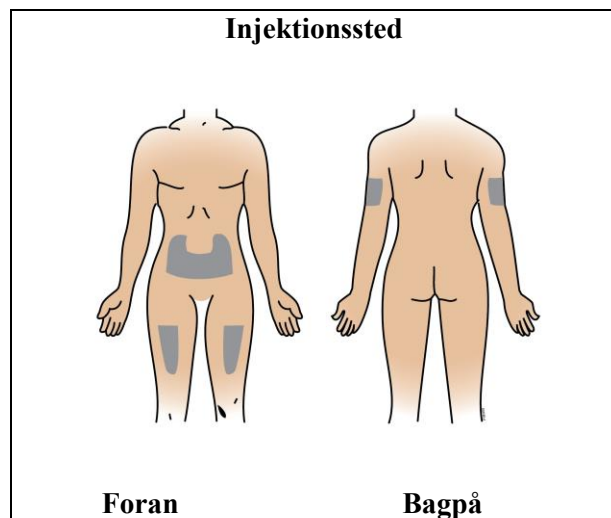


Trin 7. Valg og klargøring af et injektionssted

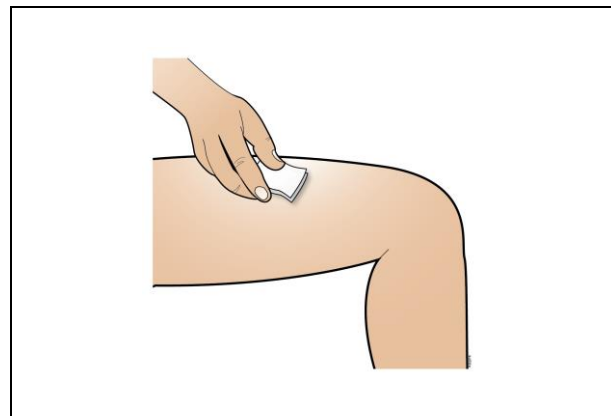
Brug: En ny spritserviet.

Gør følgende:

- **Vælg injektionssted.** De tre anbefalede injektionssteder for Nplate er:
 - Midt på lårene foran
 - Maven – bortset fra 5 centimeter rundt om navlen
 - Hvis en anden giver Dem injektionen, kan ydersiden af overarmene også bruges
 - Husk at **skifte** injektionssted fra gang til gang.



- **Injicer ikke på steder, hvor huden er øm, har blå mærker eller er hård.**
- Injicer **ikke** på steder, hvor der er ar eller mærker.
- Aftør stedet, hvor Nplate skal injiceres, med en spritserviet og med en cirkulær bevægelse.
- Rør **ikke** dette sted igen, før injektionen skal gives.

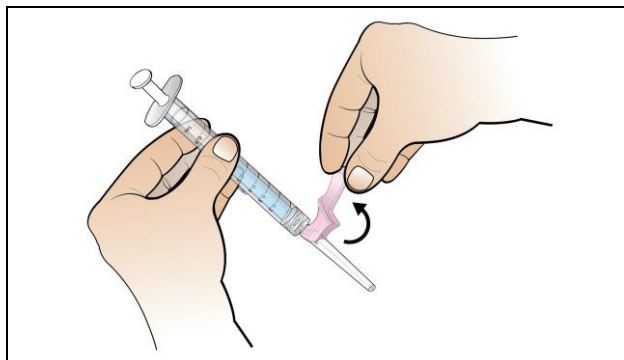


Trin 8. Injektion af Nplate-væsken

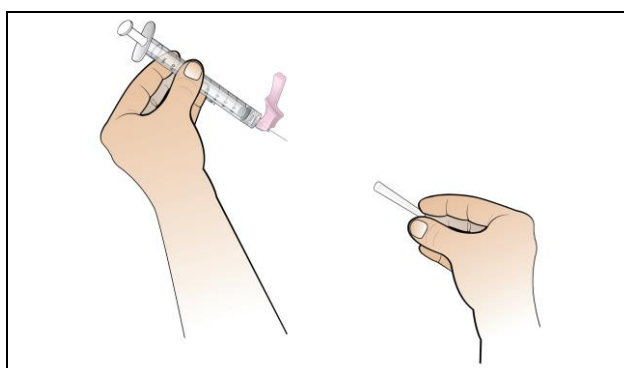
Brug: Samlingen med den fyldte sprøjte og kanylen.

Gør følgende:

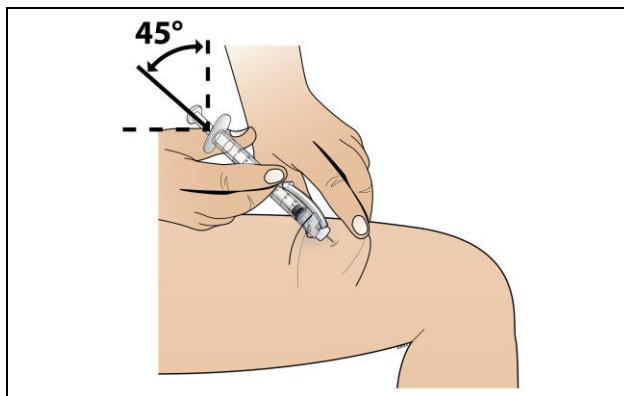
- **Træk den lyserøde sikkerhedshætte tilbage** (mod sprøjten og væk fra kanylen).



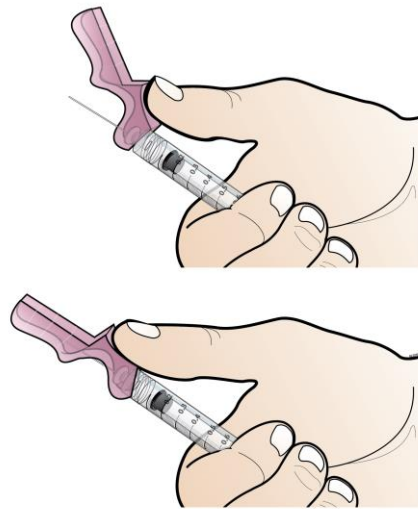
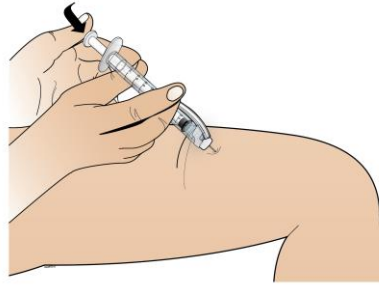
- **Fjern den gennemsigtige kanylebeskyttelse** ved at holde sprøjten i den ene hånd og forsigtigt trække beskyttelsen lige af med den anden hånd.
- **Husk** at fjerne den gennemsigtige kanylebeskyttelse inden injektionen.



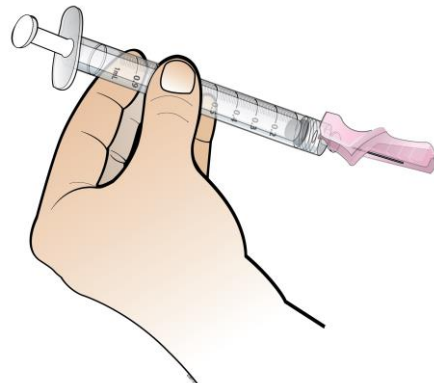
- **Klem forsigtigt det afrensede område af huden sammen** med den ene hånd og hold godt fast. **Hold sprøjten (som en blyant) med en 45 graders vinkel** i forhold til huden med den anden hånd.
- **Tryk kanylen ind i huden** med en kort, skarp bevægelse.



- Injicer den ordinerede dosis under huden efter lægens, sygeplejerskens eller apotekspersonalets anvisninger.
- Træk kanylen ud af huden, når sprøjten er tom, **og sørg for at holde kanylen i samme vinkel som ved indføringen.**
- Der kan være lidt blødning på injektionsstedet. De kan trykke på injektionsstedet i 10 sekunder med et stykke vat eller gaze.
- **Gnid ikke på injektionsstedet.** Om nødvendigt kan De sætte et plaster på injektionsstedet.
- **Brug tommelfingeren (eller en fingerspids) efter injektionen til at aktivere den lyserøde sikkerhedshætte** ved at skubbe hætten fremad med samme hånd, indtil De hører og/eller mærker et klik, og lås hætten på plads på kanylen.



- **Kontrollér visuelt**, at kanylespidsen er dækket. Kanylen skal altid dækkes med den lyserøde sikkerhedshætte, inden den kasseres.



Trin 9. Bortskaffelse af materialer

Gør følgende:

- **Kassér straks sprøjten med den tildækkede kanyle i en kanylebøtte.**
- **Kassér straks det brugte hætteglas med Nplate i en passende affaldsbeholder.**
- **Sørg for, at alle øvrige materialer kasseres i dertil indrettede beholdere.**

Injektionsanordningen og hætteglasset med Nplate må **ALDRIG** genbruges.

- Den brugte kanyle og sprøjte **skal** kasseres i en kanylebøtte.
- Eventuel resterende Nplate **skal** kasseres i en passende affaldsbeholder. **Resterende Nplate i hætteglasset må ALDRIG genbruges til en anden injektion.**