

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 125 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,25 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 125 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125 µg Romiplostim entnommen werden können.

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 250 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 250 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können.

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 500 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 500 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können.

Romiplostim wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* (*E. coli*) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektion)

Das Pulver ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Nplate ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Kinder und Jugendliche:

Nplate ist für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit chronischer primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Anleitung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren ist.

Dosierung

Nplate sollte einmal pro Woche als subkutane Injektion angewendet werden.

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis von Romiplostim beträgt 1 µg/kg bezogen auf das aktuelle Körpergewicht.

Dosisberechnung

Das anzuwendende Romiplostim-Volumen wird basierend auf Körpergewicht, benötigter Dosis und Konzentration des Arzneimittels berechnet.

Tabelle 1: Anleitung zur Berechnung der individuellen Patientendosis und des anzuwendenden Romiplostim-Volumens

Individuelle Patientendosis (µg)	Individuelle Patientendosis (µg) = Körpergewicht (kg) x Dosis in µg/kg Bei der Berechnung der Romiplostim-Dosis sollte immer das aktuelle Körpergewicht bei Behandlungsbeginn zugrunde gelegt werden. • Bei Erwachsenen basieren künftige Dosisanpassungen nur auf Änderungen der Thrombozytenzahlen. • Bei Kindern und Jugendlichen basieren künftige Dosisanpassungen auf Änderungen der Thrombozytenzahlen und Änderungen des Körpergewichts. Eine Überprüfung des Körpergewichts wird alle 12 Wochen empfohlen.
Wenn die individuelle Patientendosis ≥ 23 µg ist	Das lyophilisierte Arzneimittel entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 rekonstituieren. Die finale Konzentration beträgt 500 µg/ml. Anzuwendendes Volumen (ml) = Individuelle Patientendosis (µg) / 500 µg/ml (Volumen auf das nächste Hundertstel ml runden)
Wenn die individuelle Patientendosis < 23 µg ist	Für eine genaue Dosierung ist eine Verdünnung notwendig. Das lyophilisierte Arzneimittel entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 rekonstituieren und danach verdünnen. Die finale Konzentration beträgt 125 µg/ml. Anzuwendendes Volumen (ml) = Individuelle Patientendosis (µg) / 125 µg/ml (Volumen auf das nächste Hundertstel ml runden)

Beispiel	Ein Patient mit 10 kg erhält zu Beginn 1 µg/kg Romiplostim. Individuelle Patientendosis (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Da die Dosis < 23 µg ist, ist für eine genaue Dosierung eine Verdünnung notwendig. Das lyophilisierte Arzneimittel entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 6.6 rekonstituieren und danach verdünnen. Die finale Konzentration beträgt 125 µg/ml. Anzuwendendes Volumen (ml) = 10 µg / 125 µg/ml = 0,08 ml
----------	---

Dosisanpassungen

Das aktuelle Körpergewicht des Patienten bei Therapiebeginn sollte verwendet werden, um die Dosis zu berechnen. Die einmal pro Woche anzuwendende Dosis von Romiplostim sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg erhöht werden, bis der Patient eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht hat. Die Thrombozytenzahlen sollten so lange wöchentlich bestimmt werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl ($\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde. Danach sollten die Thrombozytenzahlen monatlich überprüft und entsprechende Dosisanpassungen gemäß der Tabelle zur Dosisanpassung (Tabelle 2) durchgeführt werden, um die Thrombozytenzahlen innerhalb des empfohlenen Bereichs zu erhalten. Siehe untenstehende Tabelle 2 zur Dosisanpassung und -überwachung. Eine maximale, einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 10 µg/kg darf nicht überschritten werden.

Tabelle 2: Anleitung zur Dosisanpassung basierend auf Thrombozytenzahlen

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Maßnahme
< 50	Erhöhung der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 150 während zwei aufeinanderfolgender Wochen	Reduktion der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 250	Aussetzen der Therapie, weiterhin wöchentliche Bestimmung der Thrombozytenzahl Sobald die Thrombozytenzahl auf $< 150 \times 10^9/l$ gefallen ist, Fortsetzung der Behandlung mit einer um 1 µg/kg verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis

Wegen des interindividuell variablen Ansprechens der Thrombozyten ist es möglich, dass die Thrombozytenzahl nach Verringerung der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung bei manchen Patienten abrupt unter $50 \times 10^9/l$ fällt. Sofern es klinisch angemessen ist, können in diesen Fällen nach ärztlichem Ermessen ein höherer Grenzwert der Thrombozytenzahl für die Dosisreduktion ($200 \times 10^9/l$) und das Aussetzen der Behandlung ($400 \times 10^9/l$) in Betracht gezogen werden.

Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrechtzuerhalten, sollte eine Suche nach den ursächlichen Faktoren nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4, Verlust des Ansprechens auf Romiplostim).

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Romiplostim sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach vierwöchiger Behandlung mit Romiplostim mit der höchsten wöchentlichen Dosis von 10 µg/kg nicht auf einen Wert steigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden.

Die Patienten sollten regelmäßig klinisch untersucht werden, und der behandelnde Arzt sollte über die Weiterführung der Behandlung individuell entscheiden. Dies sollte bei nicht-splenektomierten Patienten eine Einschätzung hinsichtlich einer Splenektomie einschließen. Bei Abbruch der Behandlung ist ein erneutes Auftreten der Thrombozytopenie wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit bei Patienten < 65 und ≥ 65 Jahren beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl auf Grundlage dieser Daten keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich ist, ist aufgrund der bisher geringen Fallzahl älterer Patienten innerhalb der klinischen Prüfungen Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Romiplostim sollte nicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation ≥ 7) angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt bei einer mit Thrombopoetin(TPO)-Agonisten behandelten Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer Leberinsuffizienz das bekannte Risiko einer Pfortaderthrombose bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die Anwendung von Romiplostim als notwendig erachtet, sollte die Thrombozytenzahl engmaschig überwacht werden, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu minimieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patientengruppen wurden keine formalen klinischen Studien durchgeführt. Nplate sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Nach der Rekonstitution des Pulvers wird die Nplate-Injektionslösung subkutan angewendet. Das Injektionsvolumen kann sehr gering sein. Vorsicht ist während der Vorbereitung von Nplate bei der Berechnung der Dosis und der Rekonstitution mit dem korrekten Volumen an sterilem Wasser für Injektionszwecke geboten. Sofern die berechnete individuelle Patientendosis kleiner als 23 μg ist, ist eine Verdünnung mit konservierungsmittelfreier, steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion notwendig, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten (siehe Abschnitt 6.6). Besonders ist darauf zu achten, dass für die subkutane Anwendung das entsprechende Volumen an Nplate aus der Durchstechflasche entnommen wird; es muss eine Spritze mit 0,01 ml-Skalierung verwendet werden.

Eine Selbstinjektion von Nplate ist für Kinder und Jugendliche nicht zulässig.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen aus *E. coli* stammende Proteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erneutes Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Ende der Behandlung

Nach Absetzen der Romiplostim-Behandlung ist ein erneutes Auftreten einer Thrombozytopenie wahrscheinlich. Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn die Behandlung mit Romiplostim bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern abgesetzt wird. Patienten sollten nach Absetzen von Romiplostim hinsichtlich eines Abfalls ihrer Thrombozytenzahl engmaschig überwacht und zur Vermeidung von Blutungen medizinisch betreut werden. Es wird empfohlen, nach dem Abbruch der Behandlung mit Romiplostim die ITP-Behandlung gemäß der aktuellen Behandlungsrichtlinien wieder aufzunehmen. Zusätzliche medizinische Maßnahmen können den Abbruch der Behandlung mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, die Aufhebung der Antikoagulation oder Thrombozytentransfusionen einschließen.

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

Es wird angenommen, dass erhöhtes Retikulin im Knochenmark eine Folge der TPO-Rezeptor-Stimulation ist, die zu einer Vermehrung von Megakaryozyten im Knochenmark führt, welche in der Folge Zytokine freisetzen können. Morphologische Veränderungen der peripheren Blutzellen können auf ein erhöhtes Retikulin hindeuten, das mittels Knochenmarkbiopsie nachgewiesen werden kann. Daher werden vor und während einer Behandlung mit Romiplostim Untersuchungen auf morphologische Zellabnormitäten mittels eines peripheren Blutausstrichs und großen Blutbilds („complete blood count“, CBC) empfohlen. Informationen zum Anstieg von Retikulin, der in klinischen Prüfungen mit Romiplostim beobachtet wurde, sind im Abschnitt 4.8 zu finden.

Falls ein Wirkungsverlust und ein abnormer peripherer Blutausstrich bei Patienten beobachtet werden, sollte die Anwendung von Romiplostim abgebrochen, eine ärztliche Untersuchung vorgenommen und eine Knochenmarkbiopsie mit entsprechender Färbung zum Retikulinnachweis in Betracht gezogen werden. Falls verfügbar, sollte ein Vergleich mit einer früheren Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Falls die Wirkung erhalten bleibt und beim Patienten ein abnormer peripherer Blutausstrich beobachtet wird, sollte der Arzt die klinisch angemessenen Schlüsse ziehen, welche die Erwägung einer Knochenmarkbiopsie einschließen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Romiplostim-Behandlung und alternativer ITP-Therapieoptionen sollte erneut beurteilt werden.

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Thrombotische/thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Myokardinfarkte, wurden bei der Anwendung von Romiplostim bei Patienten mit ITP beobachtet. Diese Ereignisse traten unabhängig von der Thrombozytenzahl auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse, die in klinischen Studien beobachtet wurden, lag für Romiplostim bei 6,0 % und für Placebo bei 3,6 %. Vorsicht ist geboten, wenn Romiplostim bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie einschließlich, aber nicht beschränkt auf ererbte (z. B. Faktor-V-Leiden) oder erworbene Risikofaktoren (z. B. AT III-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom), fortgeschrittenes Alter, Patienten mit verlängerten Immobilisationsperioden, Malignomen, Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, Operation/Trauma, Adipositas und Rauchen angewendet wird. Es wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen und Symptome thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse zu überwachen und diese gemäß den institutionellen Richtlinien und der medizinischen Standardpraxis umgehend zu behandeln.

Fälle von thromboembolischen Ereignissen (TEE's), einschließlich Pfortaderthrombose, wurden bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die Romiplostim erhielten, berichtet. Romiplostim sollte in diesen Populationen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anleitung zur Dosisanpassung sollte befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Medikationsfehler

Es wurde über Medikationsfehler, einschließlich Über- und Unterdosierung, bei Patienten berichtet, die Nplate erhielten. Die Anleitungen zur Dosisberechnung und Dosisanpassung sollten befolgt werden. Bei einigen Kindern und Jugendlichen beruht eine korrekte Dosierung auf einem zusätzlichen Verdünnungsschritt nach der Rekonstitution, der das Risiko für Medikationsfehler erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überdosierung kann zu einem übermäßigen Anstieg der Thrombozytenzahlen führen, der mit thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen in Zusammenhang steht. Wenn die Thrombozytenzahlen übermäßig erhöht sind, ist Nplate abzusetzen und die Thrombozytenzahlen sind zu überwachen. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Nplate ist entsprechend der Empfehlungen zur Dosierung und Anwendung durchzuführen. Eine Unterdosierung kann zu niedrigeren Thrombozytenzahlen als erwartet und zu möglichen Blutungen führen. Die Thrombozytenzahlen sollten bei Patienten, die Nplate erhalten, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.9).

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Romiplostim ist nur für die Behandlung einer mit ITP assoziierten Thrombozytopenie nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.1). Romiplostim darf nicht bei anderen Erkrankungen angewendet werden, die mit Thrombozytopenie einhergehen.

Die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Insbesondere muss die Diagnose eines MDS ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollten in der Regel während der Dauer der Erkrankung und Behandlung bei Patienten mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhten peripheren Blastenzellen, durchgeführt worden sein.

In klinischen Studien zur Behandlung von erwachsenen MDS-Patienten mit Romiplostim wurden Fälle von vorübergehenden Blastenanstiegen beobachtet und es wurden Fälle einer Krankheitsprogression von MDS zu AML berichtet. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit MDS-Patienten wurde die Behandlung mit Romiplostim aufgrund einer numerischen Häufung von Krankheitsprogression zu AML und einer Erhöhung zirkulierender Blasten von mehr als 10 % bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, vorzeitig beendet. Bei den beobachteten MDS-Fällen mit Krankheitsprogression zu einer AML war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher als für Patienten mit einem MDS geringeren Risikos.

Außerhalb von klinischen Studien darf Romiplostim nicht zur Behandlung einer durch MDS bedingten Thrombozytopenie oder zur Behandlung einer Thrombozytopenie anderer Ursachen als ITP angewendet werden.

Verlust des Ansprechens auf Romiplostim

Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten durch die Behandlung mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrechtzuerhalten, sollte eine Suche nach ursächlichen Faktoren, einschließlich Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8) und Vermehrung von Retikulin im Knochenmark (siehe oben), nach sich ziehen.

Auswirkungen von Romiplostim auf rote und weiße Blutzellen

Veränderungen in den Parametern roter (Verringerung) und weißer (Anstieg) Blutzellen wurden in präklinischen Toxizitätsstudien (Ratte und Affe) und auch bei ITP-Patienten beobachtet. Eine gleichzeitige Anämie und Leukozytose (innerhalb eines 4-wöchigen Zeitfensters) kann bei Patienten unabhängig vom Splenektomie-Status auftreten. Diese Auswirkungen wurden allerdings häufiger bei Patienten beobachtet, die sich vorher einer Splenektomie unterzogen hatten. Eine Überwachung dieser Parameter sollte bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt werden, in Erwägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Mögliche Wechselwirkungen von Romiplostim mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln aufgrund von Plasmaproteinbindungen sind derzeit unbekannt.

Arzneimittel für die ITP-Behandlung, die in klinischen Studien in Kombination mit Romiplostim eingesetzt wurden, umfassten Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin, intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Anti-D-Immunglobuline. Wenn Romiplostim mit anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung kombiniert wird, sollten die Thrombozytenzahlen überwacht werden, um zu verhindern, dass diese außerhalb des empfohlenen Bereiches liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Kortikosteroiden, Danazol und Azathioprin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Romiplostim gegebenenfalls reduziert oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Um Thrombozytenzahlen unterhalb des empfohlenen Bereiches zu vermeiden, sollten die Thrombozytenzahlen bei der Reduktion bzw. beim Absetzen anderer ITP-Therapien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Romiplostim bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Romiplostim die Plazenta passiert und die fötalen Thrombozytenzahlen erhöht. Postimplantationsverluste und eine leicht erhöhte perinatale Mortalität der Jungtiere traten in tierexperimentellen Studien ebenfalls auf (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Romiplostim während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Romiplostim / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Romiplostim verzichtet werden soll / die Behandlung mit Romiplostim zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nplate hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien traten bei einigen Patienten leichte bis mäßige, vorübergehende Schwindelanfälle auf.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht-kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, betrug die Gesamtinzidenz aller Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, 91,5 % (248/271). Die mittlere Dauer der Romiplostim-Exposition in dieser Studienpopulation war 50 Wochen.

Die schwersten Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Nplate auftreten können, beinhalten: erneutes Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Absetzen der Behandlung, Retikulinvermehrung im Knochenmark, thrombotische/thromboembolische Komplikationen, Medikationsfehler und Progression eines vorbestehenden MDS zu AML. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen schließen Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem) und Kopfschmerzen ein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse gemäß MedDRA und Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege Rhinitis***	Gastroenteritis Pharyngitis*** Konjunktivitis*** Infektion des Ohres*** Sinusitis***/* Bronchitis****	Influenza Örtlich begrenzte Infektion Nasopharyngitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Multiples Myelom Myelofibrose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Knochenmarkstörung* Thrombozytopenie* Anämie	Aplastische Anämie Knochenmarkversagen Leukozytose Splenomegalie Thrombozythämie Erhöhte Thrombozytenzahl Abnorme Thrombozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit**	Angioödem	

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Alkoholintoleranz Anorexie Verringerter Appetit Dehydratation Gicht
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Migräne Parästhesie	Klonus Dysgeusie Hypästhesie Hypogeusie Periphere Neuropathie Sinus-transversus- Thrombose
Augenerkrankungen			Konjunktivale Hämorrhagie Störung der Akkommodation Blindheit Funktionsstörung des Auges Juckende Augen Gesteigerte Tränensekretion Stauungspapille Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Herzerkrankungen		Palpitationen	Myokardinfarkt Erhöhte Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen		Rötungen Tiefe Venenthrombose	Hypotonie Periphere Embolie Periphere Ischämie Phlebitis Oberflächliche Thrombophlebitis Thrombose Erythromelalgie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx***	Lungenembolie*	Husten Rhinorrhö Trockener Hals Dyspnoe Verstopfung der Nase Schmerzhafte Atmung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch***	Übelkeit Diarrhö Abdominalschmerzen Konstipation Dyspepsie	Erbrechen Rektale Hämorrhagie Mundgeruch Dysphagie Gastroösophagealer Reflux Hämatochezie Hämorrhagie im Mund Magenbeschwerden Stomatitis Zahnverfärbung

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen			Pfortaderthrombose Erhöhung der Transaminase
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes		Pruritus Ekchymose Hautausschlag	Alopezie Photosensible Reaktion Akne Kontaktdermatitis Trockene Haut Ekzem Erythem Exfoliativer Hautausschlag Ungewöhnliches Haarwachstum Prurigo Purpura Papulöser Hautausschlag Juckender Hautausschlag Hautknötchen Ungewöhnlicher Hautgeruch Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Myalgie Muskelkrämpfe Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen Knochenschmerzen	Anspannung der Muskeln Muskuläre Schwäche Schulterschmerzen Muskelzuckungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginale Hämorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue Periphere Ödeme Influenza-ähnliche Erkrankung Schmerzen Asthenie Pyrexie Schüttelfrost Reaktion an der Injektionsstelle Periphere Schwellungen***	Hämorrhagie an der Injektionsstelle Brustschmerzen Reizbarkeit Malaise Gesichtsödem Hitzegefühl Nervosität

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen			Erhöhter Blutdruck Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut Erhöhte Körpertemperatur Gewichtsabnahme Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion	

* siehe Abschnitt 4.4

** Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem

*** Zusätzliche Nebenwirkungen, die in Studien mit Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden

**** Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit bis zu 12 Monate andauernder ITP beobachtet wurden

Erwachsene Patientenpopulation mit bis zu 12 Monate andauernder ITP

Das Sicherheitsprofil von Romiplostim war, unabhängig von der Dauer der ITP, über alle erwachsenen Patienten hinweg ähnlich. In die integrierte Analyse einer ITP, die ≤ 12 Monate bestand ($n = 311$), wurden von den Patienten aus 9 ITP-Studien speziell 277 erwachsene Patienten mit ≤ 12 Monaten andauernder ITP eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Romiplostim erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1). In dieser integrierten Analyse traten die folgenden Nebenwirkungen (Inzidenz von mindestens 5 % und mindestens 5 % häufigeres Auftreten bei Nplate im Vergleich zu Placebo oder zur Standardtherapie) bei Patienten mit bis zu 12 Monate andauernder ITP unter Romiplostim auf, wurden jedoch nicht bei solchen erwachsenen Patienten beobachtet, bei denen die ITP > 12 Monate bestand: Bronchitis, Sinusitis (häufig berichtet $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Kinder und Jugendliche

In Studien mit Kindern und Jugendlichen wurden 282 pädiatrische ITP-Patienten in 2 kontrollierten und 3 nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Romiplostim behandelt. Die mediane Expositionsdauer betrug 65,4 Wochen. Das Gesamtsicherheitsprofil war dem von Erwachsenen ähnlich.

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen wurden abgeleitet aus jeweils der Zusammenstellung randomisierter pädiatrischer ITP-Sicherheitsdaten (2 kontrollierte klinische Studien) und der Zusammenstellung pädiatrischer ITP-Sicherheitsdaten (2 kontrollierte und 3 nicht-kontrollierte klinische Studien), bei denen die Inzidenz bei Patienten im Romiplostim-Arm im Vergleich zu Placebo mindestens 5 % höher war und bei den mit Romiplostim behandelten Patienten bei mindestens 5 % lag.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei pädiatrischen ITP-Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter waren Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Hautausschlag, Pyrexie, Kontusion (sehr häufig berichtet $\geq 1/10$) und Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Gastroenteritis, Sinusitis, Purpura, Urtikaria und periphere Schwellung (häufig berichtet $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch, Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Sinusitis und periphere Schwellung waren Nebenwirkungen, die in Studien bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zu den in Studien bei Erwachsenen gesehenen beobachtet wurden.

Einige der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet, wie Husten, Diarrhö, Hautausschlag, Pyrexie und Kontusion, die bei Kindern und Jugendlichen sehr häufig ($\geq 1/10$) berichtet wurden, und Purpura und Urtikaria, die bei Kindern und Jugendlichen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weiterhin wurden die unten aufgeführten Wirkungen als mit der Romiplostim-Behandlung in Zusammenhang stehend angesehen.

Blutungsereignisse

Über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm bei Erwachsenen mit ITP wurde ein inverses Verhältnis von Blutungsereignissen und Thrombozytenzahlen beobachtet. Alle klinisch signifikanten ($\geq$ Grad 3) Blutungsereignisse traten bei Thrombozytenzahlen von $< 30 \times 10^9/l$ auf. Alle Blutungsereignisse $\geq$ Grad 2 traten bei Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$ auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtinzidenz von Blutungsereignissen zwischen mit Nplate und mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

In beiden Placebo-kontrollierten Studien bei Erwachsenen traten bei 9 Patienten Blutungsereignisse auf, die als schwerwiegend klassifiziert wurden (5 [6,0 %] unter Romiplostim, 4 [9,8 %] unter Placebo; Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,59; 95 % KI: 0,15; 2,31). Blutungsereignisse mit Grad 2 oder höher wurden bei 15 % der mit Romiplostim bzw. bei 34 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,35; 95 % KI: 0,14; 0,85).

In der Phase 3-Studie bei Kindern und Jugendlichen lag die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden (siehe Abschnitt 5.1) bei 1,9 (4,2) im Romiplostim-Arm bzw. bei 4,0 (6,9) im Placebo-Arm.

Thrombozytose

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht-kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, wurde über 3 Fälle von Thrombozytose berichtet (n = 271). Bei keinem der 3 Patienten wurden klinische Spätkomplikationen im Zusammenhang mit den erhöhten Thrombozytenzahlen berichtet.

Eine Thrombozytose trat bei pädiatrischen Patienten gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) und mit einer Patienten-Inzidenz von 1 (0,4 %) auf. Die Patienten-Inzidenz für entweder $\geq$ Grad 3 oder schwerwiegende Thrombozytosen lag bei 1 (0,4 %).

Thrombozytopenie nach Beendigung der Behandlung

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht-kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, wurde über 4 Fälle von Thrombozytopenie nach Beendigung der Behandlung berichtet (n = 271, siehe Abschnitt 4.4).

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei erwachsenen MDS-Patienten wurde aufgrund einer numerischen Häufung von Fällen mit Krankheitsprogression von MDS zu AML sowie vorübergehender Blastenanstiege bei Patienten, die mit Romiplostim im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, die Behandlung mit Romiplostim vorzeitig beendet. In den Fällen, in denen eine Krankheitsprogression von MDS zu AML beobachtet wurde, war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtüberleben war mit dem im Placeboarm vergleichbar.

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten wurde die Behandlung mit Romiplostim bei 4 von 271 Patienten wegen Retikulinablagerungen im Knochenmark abgebrochen. Bei 6 weiteren Patienten wurde Retikulin in Knochenmarkbiopsien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 5.1), bei denen eine im Rahmen der Studie durchgeführte und auswertbare Knochenmarkbiopsie vorlag, entwickelten 5 von 27 Patienten (18,5 %) im 1. Jahr nach der Romiplostim-Exposition (Kohorte 1) erhöhtes Retikulin, während 17 von 36 Patienten (47,2 %) im 2. Jahr nach der Romiplostim-Exposition (Kohorte 2) erhöhtes Retikulin entwickelten. Allerdings zeigte sich bei keinem der Patienten irgendeine Knochenmarkabnormität, die im Gegensatz zur zugrunde liegenden Diagnose der ITP zu Studienbeginn oder während der Behandlung stand.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunisierung. Klinische Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersuchten Antikörper gegen Romiplostim und TPO. Während 5,7 % (60/1 046) bzw. 3,2 % (33/1 046) der Patienten bindende Antikörper gegen Romiplostim bzw. TPO entwickelten, waren lediglich 4 Patienten positiv hinsichtlich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Diese Antikörper zeigten jedoch keine Kreuzreaktion mit endogenem TPO. Von den 4 Patienten wurden zum jeweils letzten Testzeitpunkt 2 Patienten negativ auf neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim getestet (vorübergehend positiv) und 2 Patienten blieben weiterhin positiv (anhaltende Antikörper). Die Inzidenz vorbestehender Antikörper gegen Romiplostim und TPO lag bei 3,3 % (35/1 046) bzw. 3,0 % (31/1 046).

In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen betrug die Inzidenz für bindende Antikörper gegen Romiplostim zu jeder Zeit 9,6 % (27/282). Von den 27 Patienten wiesen 2 Patienten bereits zu Studienbeginn bindende, nicht-neutralisierende Romiplostim-Antikörper auf. Zusätzlich entwickelten 2,8 % (8/282) neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim. Insgesamt 3,9 % (11/282) der Patienten hatten irgendwann während der Romiplostim-Behandlung bindende Antikörper gegen TPO. Von diesen 11 Patienten wiesen 2 Patienten bereits vorhandene bindende, nicht-neutralisierende Antikörper gegen TPO auf. Ein Patient (0,35 %) mit einem negativen Ergebnis zu Studienbeginn zeigte danach während der Studie ein schwach positives Ergebnis auf neutralisierende Antikörper gegen TPO (anhaltend negativ auf Anti-Romiplostim-Antikörper). Der Patient zeigte eine vorübergehende Antikörperreaktion mit neutralisierenden Antikörpern gegen TPO bei einem negativen Ergebnis zum letzten Testzeitpunkt des Patienten während des Studienzeitraums.

In der Registerstudie nach Markteinführung wurden 19 bestätigte Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Die Inzidenz für bindende Antikörper nach Behandlung gegen Romiplostim lag bei 16 % (3/19). Von diesen waren 5,3 % (1/19) positiv bezüglich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Es wurden keine Antikörper gegen TPO nachgewiesen. Insgesamt wurden 184 bestätigte erwachsene Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei diesen Patienten lag die Inzidenz für bindende Antikörper nach der Behandlung gegen Romiplostim bei 3,8 % (7/184), von denen 0,5 % (1/184) positiv bezüglich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim waren. Insgesamt 2,2 % (4/184) der erwachsenen Patienten entwickelten bindende, nicht-neutralisierende Antikörper gegen TPO.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Ratten wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 1 000 µg/kg oder bei Affen nach wiederholter Anwendung von 500 µg/kg Romiplostim (das 100- bzw. 50-Fache der maximalen klinischen Dosis von 10 µg/kg) keine Nebenwirkungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung können die Thrombozytenzahlen übermäßig ansteigen und zu thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen führen. Sollte die Thrombozytenzahl übermäßig ansteigen, ist Nplate abzusetzen, und die Thrombozytenzahlen sollten überwacht werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Nplate sollte in Übereinstimmung mit den Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX04

Wirkmechanismus

Romiplostim ist ein Fc-Peptid-Fusionsprotein („Peptibody“), das intrazelluläre Transkriptionsprozesse über den Signalweg des TPO-Rezeptors (auch als cMpl bezeichnet) zur Steigerung der Thrombozytenproduktion aktiviert. Das Peptibody-Molekül besteht aus einer humanen Immunglobulin-IgG1-Fc-Domäne, bei der jede Einzelketten-Untereinheit am C-Terminus kovalent an eine Peptidkette mit zwei TPO-Rezeptor-bindenden Domänen gebunden ist.

Die Aminosäuresequenz von Romiplostim besitzt keine Homologie zu endogenem TPO. In präklinischen und klinischen Studien traten keine Kreuzreaktionen zwischen Antikörpern gegen Romiplostim und endogenem TPO auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden im Rahmen einer Dauerbehandlung von bis zu 3 Jahren untersucht. In klinischen Studien führte die Behandlung mit Romiplostim zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Thrombozytenzahl. Der Zeitraum bis zum Erreichen der maximalen Wirkung auf die Thrombozytenzahl beträgt, unabhängig von der Dosis, etwa 10-14 Tage. Nach einer subkutanen Einzeldosis von 1 bis 10 µg/kg Romiplostim bei ITP-Patienten lagen die Thrombozytenzahlen innerhalb von 2-3 Wochen bei Spitzenwerten vom 1,3- bis 14,9-Fachen des Ausgangswertes, wobei das Ansprechen bei den Patienten variierte. Die Thrombozytenzahlen von ITP-Patienten, welche sechsmal eine jeweils einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 1 oder 3 µg/kg Romiplostim erhielten, lagen bei den meisten Patienten im Bereich von 50 bis $450 \times 10^9/l$. Von den 271 Patienten, die im Rahmen von klinischen ITP-Studien Romiplostim erhielten, waren 55 (20 %) im Alter von 65 Jahren und älter und 27 (10 %) waren 75 Jahre und älter. In den Placebo-kontrollierten Studien wurden bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit insgesamt keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden in zwei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersucht, die vor Studienbeginn mindestens eine Behandlung abgeschlossen hatten und für das gesamte Spektrum derartiger ITP-Patienten repräsentativ sind.

In der Studie S1 (20030212) wurden nicht-splenektomierte Patienten untersucht, die gegenüber vorangegangenen Therapien ein ungenügendes Ansprechen zeigten oder diese nicht vertrugen. Bei

Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten im Median 2,1 Jahre (Bereich: 0,1 bis 31,6) zurück. Die Patienten hatten sich vor Studienbeginn im Median 3 ITP-Behandlungen (Bereich: 1 bis 7) unterzogen. Vorangegangene Behandlungen schlossen Kortikosteroide (90 % aller Patienten), Immunglobuline (76 %), Rituximab (29 %), zytotoxische Therapien (21 %), Danazol (11 %) und Azathioprin (5 %) ein. Bei Studienbeginn betrug die mediane Thrombozytenzahl der Patienten $19 \times 10^9/l$.

In der Studie S2 (20030105) wurden splenektomierte Patienten untersucht, bei welchen eine Thrombozytopenie bestehen blieb. Bei Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten im Median 8 Jahre (Bereich: 0,6 bis 44,8) zurück. Zusätzlich zur Splenektomie waren die Patienten bis zum Studienbeginn im Median 6 ITP-Behandlungen (Bereich: 3 bis 10) unterzogen worden. Diese vorangegangenen Behandlungen schlossen Kortikosteroide (98 % aller Patienten), Immunglobuline (97 %), Rituximab (71 %), Danazol (37 %), zytotoxische Therapien (68 %) und Azathioprin (24 %) ein. Bei Studienbeginn betrug die mediane Thrombozytenzahl der Patienten $14 \times 10^9/l$.

Das Studiendesign war für beide Studien ähnlich. Die Patienten (≥ 18 Jahre) wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten eine Anfangsdosis von $1 \mu g/kg$ Romiplostim oder Placebo. Die Patienten erhielten über 24 Wochen einmal pro Woche subkutane Injektionen. Die Dosierung wurde angepasst, um eine Thrombozytenzahl von $50 - 200 \times 10^9/l$ aufrechtzuerhalten. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit anhand der Zunahme des Anteils der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen der Thrombozyten bestimmt. Die mediane durchschnittliche wöchentliche Dosis betrug für splenektomierte Patienten $3 \mu g/kg$ und für nicht-splenektomierte Patienten $2 \mu g/kg$.

Ein signifikant höherer Anteil der mit Romiplostim behandelten Patienten erzielte in beiden Studien ein dauerhaftes Ansprechen der Thrombozyten verglichen mit den mit Placebo behandelten Patienten. Nach den ersten 4 Studienwochen konnte während der 6-monatigen Behandlungsperiode in den Placebo-kontrollierten Studien bei 50 % bis 70 % der Patienten durch Romiplostim eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufrechterhalten werden. In der Placebogruppe konnten 0 % bis 7 % der Patienten während der 6-monatigen Behandlung ein Ansprechen der Thrombozyten erreichen. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeits-Endpunkte ist nachstehend aufgeführt.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit

	Studie 1 nicht-splenektomierte Patienten		Studie 2 splenektomierte Patienten		Studien 1 & 2 kombiniert	
	Romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Anzahl (%) Patienten mit dauerhaftem Thrombozyten- ansprechen^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-Wert	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten mit Gesamt- thrombozyten- ansprechen^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Studie 1 nicht-splenektomierte Patienten		Studie 2 splenektomierte Patienten		Studien 1 & 2 kombiniert	
	Romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Mittlere Anzahl Wochen mit Thrombozyten- ansprechen^c	15	1	12	0	14	1
SD	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten, die Notfall- Therapien benötigten^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-Wert	0,001		0,0175		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten mit dauerhaftem Thrombozyten- ansprechen bei stabiler Dosis^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-Wert	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Dauerhaftes Thrombozytenansprechen war definiert als wöchentliche Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$, sechsmal oder öfter während der Studienwochen 18-25, ohne jeglichen Einsatz von Notfall-Therapien während der Behandlungsphase.

^b Gesamthrombozytenansprechen war definiert als das Erreichen eines dauerhaften oder vorübergehenden Thrombozytenansprechens. Ein vorübergehendes Thrombozytenansprechen war definiert als wöchentliche Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$, viermal oder öfter während der Studienwochen 2-25, aber ohne ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen zu erreichen. Unter Umständen zeigen die Patienten nach Erhalt von Notfall-Arzneimitteln innerhalb von 8 Wochen kein wöchentliches Thrombozytenansprechen.

^c Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen ist definiert als Anzahl der Wochen mit Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ während der Studienwochen 2-25. Unter Umständen haben die Patienten nach Erhalt von Notfall-Arzneimitteln innerhalb von 8 Wochen kein wöchentliches Thrombozytenansprechen.

^d Notfall-Therapien umfassten alle Therapien, die zur Steigerung der Thrombozytenzahl angewendet wurden. Patienten, die Notfall-Arzneimittel benötigten, wurden für dauerhaftes Thrombozytenansprechen nicht in Betracht gezogen. Die in den Studien erlaubten Notfall-Therapien umfassten IVIG, Thrombozytentransfusionen, Anti-D-Immunglobuline und Kortikosteroide.

^e Stabile Dosis war definiert als Dosis, die während der letzten 8 Behandlungswochen konstant bei $\pm 1 \mu g/kg$ gehalten wurde.

Ergebnisse von Studien bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter und persistierender ITP

Studie S3 (20080435) war eine einarmige, offene Studie bei erwachsenen Patienten, die gegenüber der Erstlinientherapie ein ungenügendes Ansprechen (Thrombozytenzahl von $\leq 30 \times 10^9/l$) zeigten. Die Studie schloss 75 Patienten mit einem medianen Alter von 39 Jahren (Bereich: 19 bis 85) ein, von denen 59 % Frauen waren.

Die mediane Zeit von der ITP-Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie betrug 2,2 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,6). Bei sechzig Prozent der Patienten (n = 45) dauerte die ITP < 3 Monate an, und bei 40 % (n = 30) dauerte die ITP ≥ 3 Monate an. Die mediane Thrombozytenzahl beim Screening lag bei $20 \times 10^9/l$. Vorangegangene ITP-Behandlungen schlossen Kortikosteroide, Immunglobuline und Anti-D-Immunglobuline ein. Patienten, die bereits eine medikamentöse ITP-Therapie nach einem konstanten Dosierungsschema erhielten, durften diese medikamentöse Behandlung während der

Studien weiter erhalten. Notfall-Therapien (d. h. Kortikosteroide, IVIG, Thrombozytentransfusionen, Anti-D-Immunglobuline, Dapson, Danazol und Azathioprin) waren erlaubt.

Die Patienten erhielten Romiplostim über einen 12-monatigen Behandlungszeitraum einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Die Dosierung wurde individuell angepasst, um die Thrombozytenzahlen ($50 \times 10^9/l$ bis $200 \times 10^9/l$) aufrechtzuerhalten. Während der Studie betrug die mediane wöchentliche Romiplostim-Dosis $3 \mu g/kg$ (25.-75. Perzentile: 2 - $4 \mu g/kg$).

Von den 75 in Studie 20080435 eingeschlossenen Patienten zeigten 70 (93 %) während des 12-monatigen Behandlungszeitraums ein Thrombozytenansprechen von $\geq 50 \times 10^9/l$. Die mittlere Anzahl von Monaten mit einem Thrombozytenansprechen während des 12-monatigen Behandlungszeitraums lag bei 9,2 Monaten (95 % KI: 8,3; 10,1); der Median betrug 11 Monate (95 % KI: 10, 11). Die mediane Zeit bis zum ersten Thrombozytenansprechen betrug 2,1 Wochen (95 % KI: 1,1; 3,0) basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Vierundzwanzig (32 %) Patienten erreichten eine anhaltende behandlungsfreie Remission, definiert als das Aufrechterhalten sämtlicher Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ über mindestens 6 Monate hinweg, ohne die Anwendung von Romiplostim und anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung (Begleit- oder Notfallmedikation). Die mediane Zeit bis zum Aufrechterhalten sämtlicher Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten betrug 27 Wochen (Bereich: 6 bis 57).

In eine integrierte Analyse zur Wirksamkeit wurden von den Patienten aus 9 ITP-Studien (einschließlich Studie S3) 277 erwachsene Patienten mit ≤ 12 Monaten andauernder ITP eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Romiplostim erhielten. Unter den 277 mit Romiplostim behandelten Patienten waren 140 Patienten mit neu diagnostizierter ITP (Krankheitsdauer der ITP < 3 Monate) und 137 Patienten mit persistierender ITP (Krankheitsdauer der ITP ≥ 3 bis ≤ 12 Monate). Der Prozentsatz von Patienten mit einem dauerhaften Thrombozytenansprechen, definiert als das Erreichen von Thrombozytenwerten von $\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 6 Wochen in den Behandlungswochen 18 bis 25, betrug 50 % (95 % KI: 41,4 % bis 58,6 %) bei den 140 Patienten mit neu diagnostizierter ITP und 55 % (95 % KI: 46,7 % bis 64,0 %) bei den 137 Patienten mit persistierender ITP. Der mediane (Q1, Q3) Zeitanteil mit einem Thrombozytenansprechen von $\geq 50 \times 10^9/l$ lag bei Patienten mit neu diagnostizierter ITP bei 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) und bei Patienten mit persistierender ITP bei 93,5 % (72,2 %, 100,0 %). Darüberhinaus betrug der prozentuale Anteil von Patienten, die Notfall-Therapien benötigten, 47,4 % bei Patienten mit neu diagnostizierter ITP und 44,9 % bei Patienten mit persistierender ITP.

Studienergebnisse bei nicht-splenektomierten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie (standard of care, SOC)

Studie S4 (20060131) war eine offene, randomisierte 52-wöchige Studie bei erwachsenen Patienten, die Romiplostim oder eine medizinische Standardbehandlung (SOC) erhielten. Bei Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten im Median 2 Jahre (Bereich: 0,01 bis 44,2) zurück. Diese Studie untersuchte nicht-splenektomierte Patienten mit ITP und Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim wurde bei 157 Patienten einmal wöchentlich als subkutane (s.c.) Injektion angewendet, beginnend mit einer Dosis von $3 \mu g/kg$, die während der Studie innerhalb eines Bereiches von $1-10 \mu g/kg$ angepasst wurde, um Thrombozytenwerte zwischen 50 und $200 \times 10^9/l$ beizubehalten. 77 Patienten wurden entsprechend den institutionellen Standardverfahren oder therapeutischen Richtlinien mit SOC behandelt.

Die Gesamtinzidenzrate einer Splenektomie betrug in der Romiplostim-Gruppe 8,9 % (14 von 157 Patienten) im Vergleich zu 36,4 % (28 von 77 Patienten) in der SOC-Gruppe mit einer Odds Ratio (Romiplostim versus SOC) von 0,17 (95 % KI: 0,08; 0,35).

Die Gesamtinzidenz eines Therapieversagens lag in der Romiplostim-Gruppe bei 11,5 % (18 von 157 Patienten) im Vergleich zu 29,9 % (23 von 77 Patienten) in der SOC-Gruppe mit einer Odds Ratio (Romiplostim versus SOC) von 0,31 (95 % KI: 0,15; 0,61).

Von den 157 Patienten, die in die Romiplostim-Gruppe randomisiert wurden, erhielten 3 Patienten kein Romiplostim. Unter den 154 Patienten, die Romiplostim erhielten, lag die mediane Gesamtexposition gegenüber Romiplostim bei 52,0 Wochen und reichte von 2 bis 53 Wochen. Die am häufigsten angewendete wöchentliche Dosis lag zwischen 3 und 5 µg/kg (jeweils 25.-75. Perzentile; Median 3 µg/kg).

Von den 77 Patienten, die in die SOC-Gruppe randomisiert wurden, erhielten 2 Patienten keine SOC. Unter den 75 Patienten, die mindestens eine Dosis der SOC erhielten, lag die mediane Gesamtexposition gegenüber SOC bei 51 Wochen und reichte von 0,4 bis 52 Wochen.

Reduktion der erlaubten medizinischen ITP-Begleittherapien

In beiden Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien mit erwachsenen Patienten durften Patienten, die bereits eine medizinische ITP-Therapie nach einem regelmäßigen Dosierungsschema erhielten, diese Arzneimittel während der Studie weiter erhalten (Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin). Bei Studienbeginn erhielten 21 nicht-splenektomierte und 18 splenektomierte Patienten derartige medizinische ITP-Behandlungen (zumeist Kortikosteroide). Bis zum Ende der Behandlungsphase konnten im Vergleich zu 17 % der mit Placebo behandelten Patienten alle (100 %) splenektomierten und mit Romiplostim behandelten Patienten die Dosis dieser medizinischen ITP-Begleittherapien um mehr als 25 % reduzieren oder diese absetzen. Bis zum Ende der Studie konnten im Vergleich zu 50 % der mit Placebo behandelten Patienten 73 % der nicht-splenektomierten und mit Romiplostim behandelten Patienten die Dosis dieser gleichzeitig angewendeten ITP-Arzneimittel um mehr als 25 % reduzieren oder diese absetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Blutungsereignisse

Während des gesamten klinischen Programms mit ITP bei erwachsenen Patienten wurde eine inverse Beziehung zwischen Blutungsereignissen und Thrombozytenzahlen beobachtet. Alle klinisch signifikanten ($\geq$ Grad 3) Blutungsereignisse traten bei Thrombozytenzahlen von $< 30 \times 10^9/l$ auf. Alle Blutungsereignisse $\geq$ Grad 2 traten bei Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$ auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtinzidenz von Blutungsereignissen zwischen mit Romiplostim und mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

In den zwei Placebo-kontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten berichteten 9 Patienten über ein Blutungsereignis, das als schwerwiegend eingeschätzt wurde (5 [6,0 %] Romiplostim, 4 [9,8 %] Placebo; Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,59; 95 % KI: 0,15; 2,31). Blutungsereignisse des Grades 2 oder höher wurden bei 15 % der mit Romiplostim behandelten Patienten und 34 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,35; 95 % KI: 0,14; 0,85).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Daten für Kinder < 1 Jahr gewährt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden in zwei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. Studie S5 (20080279) war eine Phase 3-Studie mit einer 24-wöchigen Romiplostim-Behandlung und Studie S6 (20060195) eine Phase 1/2-Studie mit einer 12-wöchigen Romiplostim-Behandlung (bis zu 16 Wochen für geeignete Patienten mit Ansprechen, die in einen 4-wöchigen pharmakokinetischen Untersuchungszeitraum einbezogen wurden).

Beide Studien schlossen Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahre) ein mit Thrombozytopenie (definiert durch einen Mittelwert aus 2 Thrombozytenwerten von $\leq 30 \times 10^9/l$ und keinem Wert von $> 35 \times 10^9/l$ in beiden Studien) mit ITP unabhängig vom Splenektomie-Status.

In Studie S5 wurden 62 Patienten im Verhältnis 2:1 zur Behandlung mit Romiplostim ($n = 42$) oder mit Placebo ($n = 20$) randomisiert und in eine von 3 Alterskohorten stratifiziert. Die Anfangsdosis von

Romiplostim betrug 1 µg/kg, und die Dosierungen wurden so angepasst, um die Thrombozytenzahlen im Zielbereich von 50 und 200 x 10⁹/l zu erhalten. Die häufigste angewandte wöchentliche Dosis lag bei 3-10 µg/kg, die höchste erlaubte Dosis im Rahmen der Studie betrug 10 µg/kg. Die Patienten erhielten einmal wöchentliche subkutane Injektionen für 24 Wochen. Von den 62 Patienten hatten 48 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand (32 Patienten erhielten Romiplostim, und 16 Patienten erhielten Placebo).

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz eines dauerhaften Ansprechens, definiert als das Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 6 Wochen in den Behandlungswochen 18 bis 25. Im Vergleich zum Placebo-Arm erreichte allgemein ein signifikant größerer Anteil von Patienten im Romiplostim-Arm den primären Endpunkt ($p = 0,0018$). Insgesamt 22 Patienten (52 %) hatten ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen im Romiplostim-Arm im Vergleich zu 2 Patienten (10 %) im Placebo-Arm: 38 % versus 25 % im Alter von ≥ 1 bis < 6 Jahre; 56 % versus 11 % im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre; 56 % versus 0 im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, war die Inzidenz des dauerhaften Ansprechens ebenfalls signifikant größer im Romiplostim-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm ($p = 0,0022$). Im Romiplostim-Arm hatten insgesamt 17 Patienten (53,1 %) ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen im Vergleich zu einem Patienten (6,3 %) im Placebo-Arm: 28,6 % versus 25 % im Alter von ≥ 1 bis < 6 Jahre; 63,6 % versus 0 % im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre; 57,1 % versus 0 % im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre.

Eine zusammengesetzte Blutungsepisode wurde definiert als klinisch signifikantes Blutungsereignis oder als der Einsatz einer Notfallmedikation, um ein klinisch signifikantes Blutungsereignis während der Wochen 2 bis 25 in der Behandlungsphase zu vermeiden. Ein klinisch signifikantes Blutungsereignis wurde definiert als ein Blutungsereignis $\geq$ Grad 2 nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. Die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden lag bei 1,9 (4,2) im Romiplostim-Arm und bei 4,0 (6,9) im Placebo-Arm mit einer medianen (Q1, Q3) Anzahl an Blutungsereignissen von 0,0 (0; 2) im Romiplostim-Arm und 0,5 (0; 4,5) im Placebo-Arm. In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, betrug die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden 2,1 (4,7) im Romiplostim-Arm und 4,2 (7,5) im Placebo-Arm mit einer medianen (Q1, Q3) Anzahl an Blutungsereignissen von 0,0 (0; 2) im Romiplostim-Arm und 0,0 (0; 4) im Placebo-Arm. Da die statistische Prüfung der Inzidenz für den Einsatz von Notfallmedikation nicht signifikant war, wurde keine statistische Prüfung für den Endpunkt Anzahl von zusammengesetzten Blutungsepisoden durchgeführt.

In Studie S6 wurden 22 Patienten im Verhältnis 3:1 zur Behandlung mit Romiplostim ($n = 17$) oder mit Placebo ($n = 5$) randomisiert. Die Dosierung wurde alle 2 Wochen in Schritten von 2 µg/kg erhöht, und die Zielthrombozytenzahl lag bei $\geq 50 \times 10^9/l$. Die Romiplostim-Behandlung führte zu einer statistisch signifikant größeren Inzidenz eines Thrombozytenansprechens im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0008$). Von diesen 22 Patienten hatten 17 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand (14 Patienten erhielten Romiplostim, und 3 Patienten erhielten Placebo). Die Romiplostim-Behandlung führte zu einer statistisch signifikant größeren Inzidenz eines Thrombozytenansprechens im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0147$).

Kinder und Jugendliche, die zuvor eine Romiplostim-Studie beendet hatten (einschließlich Studie S5), durften in die Studie S7 (20090340), einer offenen Extensionsstudie zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitdosierung mit Romiplostim bei thrombozytopenischen Kindern und Jugendlichen mit ITP, eingeschlossen werden.

Insgesamt 66 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, einschließlich 54 Patienten (82 %), die Studie S5 beendet hatten. Von diesen erhielten 65 Patienten (98,5 %) mindestens eine Romiplostim-Dosis. Die mediane (Q1, Q3) Behandlungsdauer betrug 135,0 Wochen (95,0 Wochen; 184,0 Wochen). Die mediane (Q1, Q3) mittlere wöchentliche Dosis betrug 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg; 8,79 µg/kg). Die mediane (Q1, Q3) häufigste angewandte Dosis, die Patienten während der Behandlungsphase erhielten, betrug 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg; 10,0 µg/kg). Von den 66 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 63 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand. Alle 63 Patienten erhielten

mindestens 1 Romiplostim-Dosis. Die mediane (Q1, Q3) Behandlungsdauer lag bei 138,0 Wochen (91,1 Wochen; 186,0 Wochen). Die mediane (Q1, Q3) mittlere wöchentliche Dosis betrug 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg; 8,79 µg/kg). Die mediane (Q1, Q3) häufigste angewandte Dosis, die Patienten während der Behandlungsphase erhielten, betrug 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg; 10,0 µg/kg).

Über die gesamte Studie gesehen betrug die Gesamtinzidenz eines Thrombozytenansprechens (einmal oder öfters ein Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9/l$ ohne Notfallmedikation) 93,8 % (n = 61) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich. Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl von Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 30,0 Monate (13,0 Monate; 43,0 Monate), und die mediane (Q1, Q3) Zeit in der Studie betrug 34,0 Monate (24,0 Monate; 46,0 Monate). Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, betrug die Gesamtinzidenz eines Thrombozytenansprechens 93,7 % (n = 59) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich. Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 30,0 Monate (13,0 Monate; 43,0 Monate), und die mediane (Q1, Q3) Zeit in der Studie betrug 35,0 Monate (23,0 Monate; 47,0 Monate). Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich.

Insgesamt 31 Patienten (47,7 %) erhielten eine begleitende ITP-Therapie während der Studie, einschließlich 23 Patienten (35,4 %), die eine Notfallmedikation erhielten, sowie 5 Patienten (7,7 %), bei denen zu Studienbeginn eine begleitende ITP-Medikation angewendet wurde. Die Patientenprävalenz einer begleitenden ITP-Medikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 30,8 % (Wochen 1 bis 12) auf < 20,0 % (Wochen 13 bis 240) und schließlich 0 % von Woche 240 bis zum Ende der Studie.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, erhielten 29 Patienten (46,0 %) eine begleitende ITP-Therapie während der Studie, einschließlich 21 Patienten (33,3 %), die eine Notfallmedikation erhielten, sowie 5 Patienten (7,9 %), bei denen zu Studienbeginn eine begleitende ITP-Medikation angewendet wurde. Die Patientenprävalenz der Einnahme einer begleitenden ITP-Medikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 31,7 % (Wochen 1 bis 12) auf < 20,0 % (Wochen 13 bis 240) und schließlich 0 % von Woche 240 bis zum Ende der Studie.

Die Patientenprävalenz des Einsatzes von Notfallmedikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 24,6 % (Wochen 1 bis 12) auf < 13,0 % (Wochen 13 bis 216) und schließlich 0 % nach Woche 216 bis zum Ende der Studie. Eine ähnliche Reduktion der Patientenprävalenz einer Notfallmedikation wurde im Laufe der Studie in der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, beobachtet: von 25,4 % (Wochen 1 bis 12) auf $\leq 13,1$ % (Wochen 13 bis 216) und schließlich 0 % nach Woche 216 bis zum Ende der Studie.

Studie S8 (20101221) war eine einarmige, offene, multizentrische Langzeitstudie der Phase 3 bei 203 pädiatrischen Patienten mit ITP-Diagnose seit mindestens 6 Monaten, die mindestens eine vorangegangene ITP-Therapie (mit Ausnahme von Romiplostim) erhalten hatten oder für andere ITP-Therapien nicht geeignet waren. Romiplostim wurde wöchentlich als subkutane Injektion mit einer Anfangsdosis von 1 µg/kg und schrittweisen wöchentlichen Dosissteigerungen bis zu einer Maximaldosis von 10 µg/kg angewendet, um einen Zielthrombozytenwert zwischen $50 \times 10^9/l$ und $200 \times 10^9/l$ zu erreichen. Das mediane Alter der Patienten betrug 10 Jahre (Bereich: 1 bis 17 Jahre), und die mediane Behandlungsdauer betrug 155,9 Wochen (Bereich: 8,0 bis 163,0).

Der mittlere (*standard deviation*, SD) und mediane Zeitanteil mit einem Thrombozytenansprechen (Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$) innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der Romiplostim-Therapie, ohne Notfallmedikation während der vorangegangenen 4 Wochen, betrug 50,57 % (37,01) bzw. 50,0 %. Insgesamt erhielten sechzig Patienten (29,6 %) Notfall-Therapien. Notfall-Therapien

(d. h. Kortikosteroide, Thrombozytentransfusionen, IVIG, Azathioprin, Anti-D-Immunglobuline und Danazol) waren erlaubt.

Die Studie S8 untersuchte auch bei pädiatrischen Patienten mit ITP, die mit Romiplostim behandelt wurden, das Knochenmark auf Retikulin- und Kollagenbildung sowie Anomalitäten. Retikulin- und Kollagen-Status wurden mittels modifizierter Bauermeister-Skala beurteilt, während für den Nachweis einer Knochenmarkanomalität die Zytogenetik und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH-Analyse) herangezogen wurde. Die Patienten wurden basierend auf der Kohortenzuweisung bei Studieneinschluss auf die Bildung von Retikulin und Kollagen im Knochenmark nach einem Jahr (Kohorte 1) oder nach zwei Jahren (Kohorte 2) verglichen mit dem Knochenmarkausgangswert zu Studienbeginn untersucht. Von den insgesamt 79 in die beiden Studienkohorten eingeschlossenen Patienten lagen bei 27 von 30 Patienten (90 %) in Kohorte 1 und bei 36 von 49 Patienten (73,5 %) in Kohorte 2 auswertbare, während der Studie durchgeführte Knochenmarkbiopsien vor. Bei 18,5 % (5 von 27) Patienten in Kohorte 1 und bei 47,2 % (17 von 36) Patienten in Kohorte 2 wurde eine verstärkte Bildung von Retikulinfasern berichtet. Keiner der Patienten aus den beiden Kohorten entwickelte eine Kollagenfibrose oder eine Knochenmarkanomalität, die nicht konsistent mit der zugrunde liegenden ITP-Diagnose war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Romiplostim beinhaltet eine zielvermittelte Disposition, welche wahrscheinlich durch TPO-Rezeptoren auf Thrombozyten und anderen Zellen der thrombopoetischen Zelllinie, wie z. B. Megakaryozyten, vermittelt ist.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von 3 bis 15 µg/kg Romiplostim wurden maximale Serumkonzentrationen von Romiplostim bei ITP-Patienten nach 7-50 Stunden (im Median 14 Stunden) erreicht. Die Serumkonzentrationen variierten innerhalb der Patientenpopulation und korrelierten nicht mit der angewendeten Dosis. Die Serumkonzentrationen von Romiplostim scheinen invers mit den Thrombozytenzahlen zu korrelieren.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Romiplostim nach intravenöser Anwendung von Romiplostim sank bei gesunden Probanden nicht-linear von 122 über 78,8 auf 48,2 ml/kg bei intravenösen Dosen von 0,3, 1,0 bzw. 10 µg/kg. Dieser nicht-lineare Abfall des Verteilungsvolumens stimmt mit der zielvermittelten Bindung von Romiplostim (an Megakaryozyten und Thrombozyten) überein, welche bei Anwendung höherer Dosen gesättigt sein könnte.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit von Romiplostim bei ITP-Patienten variierte von 1 bis 34 Tagen (im Median 3,5 Tage).

Die Ausscheidung von Serum-Romiplostim hängt teilweise vom TPO-Rezeptor auf den Thrombozyten ab. Als Ergebnis für eine angewendete Dosis weisen Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen niedrige Serumkonzentrationen auf und *umgekehrt*. In einer anderen klinischen ITP-Studie konnte nach 6 wöchentlichen Dosen von Romiplostim (3 µg/kg) keine Akkumulation bzgl. der Serumkonzentration festgestellt werden.

Besondere Populationen

Die Pharmakokinetik von Romiplostim bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Romiplostim scheint nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß durch Alter, Gewicht und Geschlecht beeinflusst zu werden.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von Romiplostim wurden in zwei Studien bei 21 pädiatrischen Patienten mit ITP gesammelt. In Studie S6 (20060195) waren von 17 Patienten Romiplostim-Konzentrationen bei Dosierungen von 1 bis 10 µg/kg verfügbar. In Studie S7 (20090340) waren konzentrierte Romiplostim-Konzentrationen von 4 Patienten verfügbar (2 mit 7 µg/kg und 2 mit 9 µg/kg). Serumkonzentrationen von Romiplostim bei Kindern und Jugendlichen mit ITP lagen innerhalb des Bereiches, der bei erwachsenen ITP-Patienten beobachtet wurde, die den gleichen Dosierungsbereich von Romiplostim erhalten hatten. Ähnlich wie bei Erwachsenen mit ITP ist die Pharmakokinetik von Romiplostim bei Kindern und Jugendlichen mit ITP sehr variabel und nicht verlässlich bzw. prädiktiv. Allerdings liegen noch keine ausreichenden Daten vor, um aussagekräftige Schlüsse bezüglich des Einflusses von Dosis und Alter auf die Pharmakokinetik von Romiplostim zu ziehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Romiplostim bei wiederholter Gabe wurden an Ratten über 4 Wochen und an Affen über bis zu 6 Monate durchgeführt. Im Allgemeinen konnten die während dieser Studien beobachteten Effekte auf die thrombopoetische Aktivität von Romiplostim zurückgeführt werden und fielen unabhängig von der Studiendauer ähnlich aus. Reaktionen an der Einstichstelle waren ebenfalls auf die Anwendung von Romiplostim zurückzuführen. Im Knochenmark von Ratten wurde bei allen getesteten Dosierungen eine Myelofibrose beobachtet. In diesen Studien wurde nach einer 4-wöchigen Erholungsphase nach Beendigung der Behandlung keine Myelofibrose mehr bei den Tieren beobachtet, was auf eine Reversibilität hinweist.

In 1-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten und Affen konnte eine milde Reduktion der Anzahl der roten Blutzellen, des Hämatokrits und des Hämoglobins beobachtet werden. Ebenfalls zeigte sich ein stimulierender Effekt auf die Leukozytenproduktion, da die Anzahl der peripheren Blutzellen wie der Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen leicht erhöht war. In der länger andauernden chronischen Studie an Affen, in der Romiplostim für 6 Monate angewendet wurde und in der die Anwendung von Romiplostim von dreimal pro Woche auf einmal pro Woche reduziert wurde, war keine Wirkung auf die erythroiden und leukozytären Zelllinien zu sehen. Zusätzlich zeigte Romiplostim in den Zulassungsstudien der Phase 3 im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten keinerlei Auswirkungen auf die Zelllinien der roten und weißen Blutkörperchen.

Aufgrund der Bildung neutralisierender Antikörper bei Ratten verringerten sich bei verlängerter Anwendungsdauer häufig die pharmakodynamischen Wirkungen von Romiplostim. In toxikokinetischen Studien zeigte sich keine Wechselwirkung zwischen Antikörpern und den gemessenen Konzentrationen. Obwohl hohe Dosen in den tierexperimentellen Studien untersucht worden sind, konnte aufgrund der Unterschiede zwischen den Labortieren und dem Menschen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber der pharmakodynamischen Wirkung von Romiplostim und dem Effekt neutralisierender Antikörper ein Sicherheitsbereich nicht verlässlich abgeschätzt werden.

Karzinogenese

Das karzinogene Potenzial von Romiplostim wurde nicht untersucht. Daher bleibt das Risiko einer möglichen Karzinogenität von Romiplostim beim Menschen unbekannt.

Reproduktionstoxikologie

In allen Entwicklungsstudien wurden neutralisierende Antikörper gebildet, die die Wirkung von Romiplostim gehemmt haben könnten. In embryo-fetalen Entwicklungsstudien mit Mäusen und Ratten trat nur bei Mäusen ein verringertes Gewicht der Muttertiere auf. Bei Mäusen gab es Hinweise auf erhöhte Post-Implantationsverluste. In einer pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten traten eine Verlängerung der Gestationsdauer sowie eine geringe Erhöhung der Inzidenz der perinatalen Sterblichkeit des Nachwuchses auf. Bei Ratten überwindet Romiplostim bekannterweise die Plazentaschranke und kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen und die

fetale Thrombozytenproduktion anregen. Romiplostim zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Sucrose
Histidin
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach Rekonstitution: Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 25 °C für 24 Stunden sowie bei 2 °C – 8 °C für 24 Stunden nachgewiesen, wenn sie vor Licht geschützt und in der Original-Durchstechflasche aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C), vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 25 °C für 4 Stunden nachgewiesen, wenn das verdünnte Arzneimittel in einer Einmalspritze aufbewahrt wurde, sowie im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) für 4 Stunden, wenn das verdünnte Arzneimittel in der Original-Durchstechflasche aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 4 Stunden bei 25 °C in Einmalspritzen, oder 4 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann für einen Zeitraum von 30 Tagen aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden, sofern es in der Originalverpackung aufbewahrt wird.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I, klar) für eine Einzeldosis, mit einem Stopfen (Chlorobutylgummi), einem Siegel (Aluminium) und einem Abzieh-Schnappdeckel (Polypropylen). Der Deckel der 125 µg-Durchstechflasche ist beige, der Deckel der 250 µg-Durchstechflasche ist rot und der Deckel der 500 µg-Durchstechflasche ist blau.

Packung enthält 1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit Romiplostim.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Nplate ist ein steriles, aber nicht konserviertes Arzneimittel und ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nplate sollte gemäß guter aseptischer Praxis rekonstituiert werden.

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 0,44 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,25 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 0,72 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,5 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 1 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

Inhalt der Durchstechflasche:

Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch	Gesamtmenge Romiplostim in der Durchstechflasche		Volumen sterilen Wassers für Injektionszwecke		Entnehmbares Arzneimittel und Volumen	Endkonzentration
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg in 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg in 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg in 1,00 ml	500 µg/ml

Es sollte nur steriles Wasser für Injektionszwecke zur Rekonstitution des Arzneimittels verwendet werden. Natriumchlorid-Lösungen oder bakteriostatisches Wasser sollten zur Rekonstitution des Arzneimittels nicht verwendet werden.

Das Wasser für Injektionszwecke wird in die Durchstechflasche injiziert. Der Inhalt der Durchstechflasche kann während der Auflösung vorsichtig geschwenkt und gewendet werden. Die Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt oder heftig bewegt werden. Im Allgemeinen dauert die Auflösung von Nplate weniger als 2 Minuten. Die Lösung muss vor der Anwendung optisch auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die rekonstituierte Lösung sollte klar und farblos sein und sollte nicht angewendet werden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Verdünnung (notwendig, falls die berechnete individuelle Patientendosis weniger als 23 µg beträgt)

Die anfängliche Rekonstitution von Romiplostim mit den entsprechenden Volumina an sterilem Wasser für Injektionszwecke führt zu einer Konzentration von 500 µg/ml für alle Durchstechflaschengrößen. Falls die berechnete individuelle Patientendosis weniger als 23 µg beträgt (siehe Abschnitt 4.2), ist ein zusätzlicher Verdünnungsschritt auf 125 µg/ml mit **konservierungsmittelfreier, steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion** notwendig, um ein korrektes Volumen sicherzustellen (siehe untenstehende Tabelle).

Anweisungen zur Verdünnung:

Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch	Volumen konservierungsmittelfreier, steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion zum Hinzufügen zur rekonstituierten Durchstechflasche	Konzentration nach der Verdünnung
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Es darf nur konservierungsmittelfreie, sterile isotonische Natriumchloridlösung zur Injektion zur Verdünnung verwendet werden. Glucose (5 %) in Wasser oder steriles Wasser zur Injektion dürfen nicht zur Verdünnung verwendet werden. Es wurden keine anderen Verdünnungsmittel getestet.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Februar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 250 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 250 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können.

Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 500 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 500 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können.

Romiplostim wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* (*E. coli*) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektion)

Das Pulver ist weiß.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nplate ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immuntrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Anleitung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren ist.

Dosierung

Nplate sollte einmal pro Woche als subkutane Injektion angewendet werden.

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis von Romiplostim beträgt 1 µg/kg bezogen auf das aktuelle Körpergewicht.

Dosisberechnung

Anfangsdosis oder nachfolgende, einmal pro Woche anzuwendende Dosis:	Gewicht* in kg x Dosis in µg/kg = Individuelle Patientendosis in µg
Anzuwendendes Volumen:	Dosis in µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = Zu injizierende Menge in ml
Beispiel:	Ein 75 kg schwerer Patient beginnt mit 1 µg/kg Romiplostim. Individuelle Patientendosis = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Entsprechende Menge zu injizierende Nplate-Lösung = 75 µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = 0,15 ml

*Bei der Berechnung der Romiplostim-Dosis sollte immer das aktuelle Körpergewicht bei Behandlungsbeginn zugrunde gelegt werden. Nachfolgende Dosisanpassungen basieren lediglich auf Änderungen der Thrombozytenzahlen und werden in Schritten von 1 µg/kg vorgenommen (siehe untenstehende Tabelle).

Dosisanpassungen

Das aktuelle Körpergewicht des Patienten bei Therapiebeginn sollte verwendet werden, um die Dosis zu berechnen. Die einmal pro Woche anzuwendende Dosis von Romiplostim sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg erhöht werden, bis der Patient eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht hat. Die Thrombozytenzahlen sollten so lange wöchentlich bestimmt werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl ($\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde. Danach sollten die Thrombozytenzahlen monatlich überprüft werden. Eine maximale, einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 10 µg/kg darf nicht überschritten werden.

Passen Sie die Dosis wie folgt an:

Thrombozytenzahl (x $10^9/l$)	Maßnahme
< 50	Erhöhung der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 150 während zwei aufeinanderfolgender Wochen	Reduktion der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 250	Aussetzen der Therapie, weiterhin wöchentliche Bestimmung der Thrombozytenzahl Sobald die Thrombozytenzahl auf < $150 \times 10^9/l$ gefallen ist, Fortsetzung der Behandlung mit einer um 1 µg/kg verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis

Wegen des interindividuell variablen Ansprechens der Thrombozyten ist es möglich, dass die Thrombozytenzahl nach Verringerung der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung bei manchen Patienten abrupt unter $50 \times 10^9/l$ fällt. Sofern es klinisch angemessen ist, können in diesen Fällen nach ärztlichem Ermessen ein höherer Grenzwert der Thrombozytenzahl für die Dosisreduktion ($200 \times 10^9/l$) und das Aussetzen der Behandlung ($400 \times 10^9/l$) in Betracht gezogen werden.

Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrechtzuerhalten, sollte eine Suche nach den ursächlichen Faktoren nach sich ziehen (siehe Abschnitt 4.4, Verlust des Ansprechens auf Romiplostim).

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung mit Romiplostim sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach vierwöchiger Behandlung mit Romiplostim mit der höchsten wöchentlichen Dosis von 10 µg/kg nicht auf einen Wert steigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden.

Die Patienten sollten regelmäßig klinisch untersucht werden, und der behandelnde Arzt sollte über die Weiterführung der Behandlung individuell entscheiden. Dies sollte bei nicht-splenektomierten Patienten eine Einschätzung hinsichtlich einer Splenektomie einschließen. Bei Abbruch der Behandlung ist ein erneutes Auftreten der Thrombozytopenie wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit bei Patienten < 65 und ≥ 65 Jahren beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl auf Grundlage dieser Daten keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich ist, ist aufgrund der bisher geringen Fallzahl älterer Patienten innerhalb der klinischen Prüfungen Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim 250/500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, welches bei geeigneten erwachsenen Patienten auch zur Selbstinjektion angewendet wird, sind bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Selbstinjektion von Romiplostim ist für Kinder und Jugendliche nicht zulässig. Es liegen keine Daten vor.

Andere Darreichungsformen/Stärken können für die Anwendung in dieser Population besser geeignet sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Romiplostim sollte nicht bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation ≥ 7) angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen übersteigt bei einer mit Thrombopoetin(TPO)-Agonisten behandelten Thrombozytopenie in Zusammenhang mit einer Leberinsuffizienz das bekannte Risiko einer Pfortaderthrombose bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Wird die Anwendung von Romiplostim als notwendig erachtet, sollte die Thrombozytenzahl engmaschig überwacht werden, um das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu minimieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patientengruppen wurden keine formalen klinischen Studien durchgeführt. Nplate sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Nach der Rekonstitution des Pulvers wird die Nplate-Injektionslösung subkutan angewendet. Das Injektionsvolumen kann sehr gering sein. Vorsicht ist während der Vorbereitung von Nplate bei der Berechnung der Dosis und der Rekonstitution mit dem korrekten Volumen an sterilem Wasser für Injektionszwecke geboten. Besonders ist darauf zu achten, dass für die subkutane Anwendung das

entsprechende Volumen an Nplate aus der Durchstechflasche entnommen wird; es muss eine Spritze mit 0,01 ml-Skalierung verwendet werden.

Patienten, die für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung eine stabile Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ haben, können nach Ermessen des behandelnden Arztes die Nplate-Injektionslösung selbst anwenden. Patienten, die für die Selbstinjektion von Nplate geeignet sind, sollten bezüglich der Handhabung trainiert werden.

Nach den ersten 4 Wochen der Selbstinjektion sollte der Patient erneut während der Rekonstitution und Anwendung von Nplate beaufsichtigt werden. Nur Patienten, die ihre Fähigkeit zur Rekonstitution und Selbstinjektion von Nplate gezeigt haben, dürfen damit fortfahren.

Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen aus *E. coli* stammende Proteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erneutes Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Ende der Behandlung

Nach Absetzen der Romiplostim-Behandlung ist ein erneutes Auftreten einer Thrombozytopenie wahrscheinlich. Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn die Behandlung mit Romiplostim bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern abgesetzt wird. Patienten sollten nach Absetzen von Romiplostim hinsichtlich eines Abfalls ihrer Thrombozytenzahl engmaschig überwacht und zur Vermeidung von Blutungen medizinisch betreut werden. Es wird empfohlen, nach dem Abbruch der Behandlung mit Romiplostim die ITP-Behandlung gemäß der aktuellen Behandlungsrichtlinien wieder aufzunehmen. Zusätzliche medizinische Maßnahmen können den Abbruch der Behandlung mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, die Aufhebung der Antikoagulation oder Thrombozytentransfusionen einschließen.

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

Es wird angenommen, dass erhöhtes Retikulin im Knochenmark eine Folge der TPO-Rezeptor-Stimulation ist, die zu einer Vermehrung von Megakaryozyten im Knochenmark führt, welche in der Folge Zytokine freisetzen können. Morphologische Veränderungen der peripheren Blutzellen können auf ein erhöhtes Retikulin hindeuten, das mittels Knochenmarkbiopsie nachgewiesen werden kann. Daher werden vor und während einer Behandlung mit Romiplostim Untersuchungen auf morphologische Zellabnormitäten mittels eines peripheren Blutausstrichs und großen Blutbilds („complete blood count“, CBC) empfohlen. Informationen zum Anstieg von Retikulin, der in klinischen Prüfungen mit Romiplostim beobachtet wurde, sind im Abschnitt 4.8 zu finden.

Falls ein Wirkungsverlust und ein abnormer peripherer Blutausstrich bei Patienten beobachtet werden, sollte die Anwendung von Romiplostim abgebrochen, eine ärztliche Untersuchung vorgenommen und eine Knochenmarkbiopsie mit entsprechender Färbung zum Retikulinnachweis in Betracht gezogen werden. Falls verfügbar, sollte ein Vergleich mit einer früheren Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Falls die Wirkung erhalten bleibt und beim Patienten ein abnormer peripherer Blutausstrich

beobachtet wird, sollte der Arzt die klinisch angemessenen Schlüsse ziehen, welche die Erwägung einer Knochenmarkbiopsie einschließen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Romiplostim-Behandlung und alternativer ITP-Therapieoptionen sollte erneut beurteilt werden.

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Thrombotische/thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Myokardinfarkte, wurden bei der Anwendung von Romiplostim bei Patienten mit ITP beobachtet. Diese Ereignisse traten unabhängig von der Thrombozytenzahl auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse, die in klinischen Studien beobachtet wurden, lag für Romiplostim bei 6,0 % und für Placebo bei 3,6 %. Vorsicht ist geboten, wenn Romiplostim bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie einschließlich, aber nicht beschränkt auf ererbte (z. B. Faktor-V-Leiden) oder erworbene Risikofaktoren (z. B. AT III-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom), fortgeschrittenes Alter, Patienten mit verlängerten Immobilisationsperioden, Malignomen, Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, Operation/Trauma, Adipositas und Rauchen angewendet wird. Es wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen und Symptome thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse zu überwachen und diese gemäß den institutionellen Richtlinien und der medizinischen Standardpraxis umgehend zu behandeln.

Fälle von thromboembolischen Ereignissen (TEE's), einschließlich Pfortaderthrombose, wurden bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die Romiplostim erhielten, berichtet. Romiplostim sollte in diesen Populationen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anleitung zur Dosisanpassung sollte befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Medikationsfehler

Es wurde über Medikationsfehler, einschließlich Über- und Unterdosierung, bei Patienten berichtet, die Nplate erhielten. Die Anleitungen zur Dosisberechnung und Dosisanpassung sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überdosierung kann zu einem übermäßigen Anstieg der Thrombozytenzahlen führen, der mit thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen in Zusammenhang steht. Wenn die Thrombozytenzahlen übermäßig erhöht sind, ist Nplate abzusetzen und die Thrombozytenzahlen sind zu überwachen. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Nplate ist entsprechend der Empfehlungen zur Dosierung und Anwendung durchzuführen. Eine Unterdosierung kann zu niedrigeren Thrombozytenzahlen als erwartet und zu möglichen Blutungen führen. Die Thrombozytenzahlen sollten bei Patienten, die Nplate erhalten, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.9).

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Romiplostim ist nur für die Behandlung einer mit ITP assoziierten Thrombozytopenie nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.1). Romiplostim darf nicht bei anderen Erkrankungen angewendet werden, die mit Thrombozytopenie einhergehen.

Die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Insbesondere muss die Diagnose eines MDS ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollten in der Regel während der Dauer der Erkrankung und Behandlung bei Patienten mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhten peripheren Blastenzellen, durchgeführt worden sein.

In klinischen Studien zur Behandlung von MDS-Patienten mit Romiplostim wurden Fälle von vorübergehenden Blastenanstiegen beobachtet und es wurden Fälle einer Krankheitsprogression von MDS zu AML berichtet. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit MDS-Patienten wurde die Behandlung mit Romiplostim aufgrund einer numerischen Häufung von Krankheitsprogression zu AML und einer Erhöhung zirkulierender Blasten von mehr als 10 % bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, vorzeitig beendet. Bei den beobachteten

MDS-Fällen mit Krankheitsprogression zu einer AML war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher als für Patienten mit einem MDS geringeren Risikos.

Außerhalb von klinischen Studien darf Romiplostim nicht zur Behandlung einer durch MDS bedingten Thrombozytopenie oder zur Behandlung einer Thrombozytopenie anderer Ursachen als ITP angewendet werden.

Verlust des Ansprechens auf Romiplostim

Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten durch die Behandlung mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrechtzuerhalten, sollte eine Suche nach ursächlichen Faktoren, einschließlich Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8) und Vermehrung von Retikulin im Knochenmark (siehe oben), nach sich ziehen.

Auswirkungen von Romiplostim auf rote und weiße Blutzellen

Veränderungen in den Parametern roter (Verringerung) und weißer (Anstieg) Blutzellen wurden in präklinischen Toxizitätsstudien (Ratte und Affe) und auch bei ITP-Patienten beobachtet. Eine gleichzeitige Anämie und Leukozytose (innerhalb eines 4-wöchigen Zeitfensters) kann bei Patienten unabhängig vom Splenektomie-Status auftreten. Diese Auswirkungen wurden allerdings häufiger bei Patienten beobachtet, die sich vorher einer Splenektomie unterzogen hatten. Eine Überwachung dieser Parameter sollte bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt werden, in Erwägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Mögliche Wechselwirkungen von Romiplostim mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln aufgrund von Plasmaproteinbindungen sind derzeit unbekannt.

Arzneimittel für die ITP-Behandlung, die in klinischen Studien in Kombination mit Romiplostim eingesetzt wurden, umfassten Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin, intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Anti-D-Immunglobuline. Wenn Romiplostim mit anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung kombiniert wird, sollten die Thrombozytenzahlen überwacht werden, um zu verhindern, dass diese außerhalb des empfohlenen Bereiches liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Kortikosteroiden, Danazol und Azathioprin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Romiplostim gegebenenfalls reduziert oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Um Thrombozytenzahlen unterhalb des empfohlenen Bereiches zu vermeiden, sollten die Thrombozytenzahlen bei der Reduktion bzw. beim Absetzen anderer ITP-Therapien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Romiplostim bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Romiplostim die Plazenta passiert und die fötalen Thrombozytenzahlen erhöht. Postimplantationsverluste und eine leicht erhöhte perinatale Mortalität der Jungtiere traten in tierexperimentellen Studien ebenfalls auf (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Romiplostim während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Romiplostim / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Romiplostim verzichtet werden soll / die Behandlung mit Romiplostim zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nplate hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien traten bei einigen Patienten leichte bis mäßige, vorübergehende Schwindelanfälle auf.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht-kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, betrug die Gesamtinzidenz aller Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, 91,5 % (248/271). Die mittlere Dauer der Romiplostim-Exposition in dieser Studienpopulation war 50 Wochen.

Die schwersten Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Nplate auftreten können, beinhalten: erneutes Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Absetzen der Behandlung, Retikulinvermehrung im Knochenmark, thrombotische/thromboembolische Komplikationen, Medikationsfehler und Progression eines vorbestehenden MDS zu AML. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen schließen Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem) und Kopfschmerzen ein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse gemäß MedDRA und Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege Rhinitis***	Gastroenteritis Pharyngitis*** Konjunktivitis*** Infektion des Ohres*** Sinusitis***/* Bronchitis****	Influenza Örtlich begrenzte Infektion Nasopharyngitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Multiplies Myelom Myelofibrose

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Knochenmarkstörung* Thrombozytopenie* Anämie	Aplastische Anämie Knochenmarkversagen Leukozytose Splenomegalie Thrombozythämie Erhöhte Thrombozytenzahl Abnorme Thrombozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit**	Angioödem	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Alkoholintoleranz Anorexie Verringerter Appetit Dehydratation Gicht
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Migräne Parästhesie	Klonus Dysgeusie Hypästhesie Hypogeusie Periphere Neuropathie Sinus-transversus-Thrombose
Augenerkrankungen			Konjunktivale Hämorrhagie Störung der Akkommodation Blindheit Funktionsstörung des Auges Juckende Augen Gesteigerte Tränensekretion Stauungspapille Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Herzerkrankungen		Palpitationen	Myokardinfarkt Erhöhte Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen		Rötungen Tiefe Venenthrombose	Hypotonie Periphere Embolie Periphere Ischämie Phlebitis Oberflächliche Thrombophlebitis Thrombose Erythromelalgie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Oropharynx***	Lungenembolie*	Husten Rhinorrhö Trockener Hals Dyspnoe Verstopfung der Nase Schmerzhafte Atmung

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch***	Übelkeit Diarrhö Abdominalschmerzen Konstipation Dyspepsie	Erbrechen Rektale Hämorrhagie Mundgeruch Dysphagie Gastroösophagealer Reflux Hämatochezie Hämorrhagie im Mund Magenbeschwerden Stomatitis Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Pfortaderthrombose Erhöhung der Transaminase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Ekchymose Hautausschlag	Alopezie Photosensible Reaktion Akne Kontaktdermatitis Trockene Haut Ekzem Erythem Exfoliativer Hautausschlag Ungewöhnliches Haarwachstum Prurigo Purpura Papulöser Hautausschlag Juckender Hautausschlag Hautknötchen Ungewöhnlicher Hautgeruch Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Arthralgie Myalgie Muskelkrämpfe Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen Knochenschmerzen	Anspannung der Muskeln Muskuläre Schwäche Schulterschmerzen Muskelzuckungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginale Hämorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue Periphere Ödeme Influenza-ähnliche Erkrankung Schmerzen Asthenie Pyrexie Schüttelfrost Reaktion an der Injektionsstelle Periphere Schwellungen***	Hämorrhagie an der Injektionsstelle Brustschmerzen Reizbarkeit Malaise Gesichtsödem Hitzegefühl Nervosität

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen			Erhöhter Blutdruck Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut Erhöhte Körpertemperatur Gewichtsabnahme Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion	

* siehe Abschnitt 4.4

** Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Fälle von Hautausschlag, Urtikaria und Angioödem

*** Zusätzliche Nebenwirkungen, die in Studien mit Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden

**** Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten mit bis zu 12 Monate andauernder ITP beobachtet wurden

Erwachsene Patientenpopulation mit bis zu 12 Monate andauernder ITP

Das Sicherheitsprofil von Romiplostim war, unabhängig von der Dauer der ITP, über alle erwachsenen Patienten hinweg ähnlich. In die integrierte Analyse einer ITP, die ≤ 12 Monate bestand ($n = 311$), wurden von den Patienten aus 9 ITP-Studien speziell 277 erwachsene Patienten mit ≤ 12 Monaten andauernder ITP eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Romiplostim erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1). In dieser integrierten Analyse traten die folgenden Nebenwirkungen (Inzidenz von mindestens 5 % und mindestens 5 % häufigeres Auftreten bei Nplate im Vergleich zu Placebo oder zur Standardtherapie) bei Patienten mit bis zu 12 Monate andauernder ITP unter Romiplostim auf, wurden jedoch nicht bei solchen erwachsenen Patienten beobachtet, bei denen die ITP > 12 Monate bestand: Bronchitis, Sinusitis (häufig berichtet $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Kinder und Jugendliche

In Studien mit Kindern und Jugendlichen wurden 282 pädiatrische ITP-Patienten in 2 kontrollierten und 3 nicht-kontrollierten klinischen Studien mit Romiplostim behandelt. Die mediane Expositionsdauer betrug 65,4 Wochen. Das Gesamtsicherheitsprofil war dem von Erwachsenen ähnlich.

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen wurden abgeleitet aus jeweils der Zusammenstellung randomisierter pädiatrischer ITP-Sicherheitsdaten (2 kontrollierte klinische Studien) und der Zusammenstellung pädiatrischer ITP-Sicherheitsdaten (2 kontrollierte und 3 nicht-kontrollierte klinische Studien), bei denen die Inzidenz bei Patienten im Romiplostim-Arm im Vergleich zu Placebo mindestens 5 % höher war und bei den mit Romiplostim behandelten Patienten bei mindestens 5 % lag.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei pädiatrischen ITP-Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter waren Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Hautausschlag, Pyrexie, Kontusion (sehr häufig berichtet $\geq 1/10$) und Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Gastroenteritis, Sinusitis, Purpura, Urtikaria und periphere Schwellung (häufig berichtet $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch, Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Sinusitis und periphere Schwellung waren Nebenwirkungen, die in Studien bei Kindern und Jugendlichen zusätzlich zu den in Studien bei Erwachsenen gesehenen beobachtet wurden.

Einige der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet, wie Husten, Diarrhö, Hautausschlag, Pyrexie und Kontusion, die

bei Kindern und Jugendlichen sehr häufig ($\geq 1/10$) berichtet wurden, und Purpura und Urtikaria, die bei Kindern und Jugendlichen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weiterhin wurden die unten aufgeführten Wirkungen als mit der Romiplostim-Behandlung in Zusammenhang stehend angesehen.

Blutungsereignisse

Über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm bei Erwachsenen mit ITP wurde ein inverses Verhältnis von Blutungsereignissen und Thrombozytenzahlen beobachtet. Alle klinisch signifikanten ($\geq$ Grad 3) Blutungsereignisse traten bei Thrombozytenzahlen von $< 30 \times 10^9/l$ auf. Alle Blutungsereignisse $\geq$ Grad 2 traten bei Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$ auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtinzidenz von Blutungsereignissen zwischen mit Nplate und mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

In beiden Placebo-kontrollierten Studien bei Erwachsenen traten bei 9 Patienten Blutungsereignisse auf, die als schwerwiegend klassifiziert wurden (5 [6,0 %] unter Romiplostim, 4 [9,8 %] unter Placebo; Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,59; 95 % KI: 0,15; 2,31). Blutungsereignisse mit Grad 2 oder höher wurden bei 15 % der mit Romiplostim bzw. bei 34 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,35; 95 % KI: 0,14; 0,85).

In der Phase 3-Studie bei Kindern und Jugendlichen lag die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden (siehe Abschnitt 5.1) bei 1,9 (4,2) im Romiplostim-Arm bzw. bei 4,0 (6,9) im Placebo-Arm.

Thrombozytose

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht-kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, wurde über 3 Fälle von Thrombozytose berichtet (n = 271). Bei keinem der 3 Patienten wurden klinische Spätkomplikationen im Zusammenhang mit den erhöhten Thrombozytenzahlen berichtet.

Eine Thrombozytose trat bei pädiatrischen Patienten gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) und mit einer Patienten-Inzidenz von 1 (0,4 %) auf. Die Patienten-Inzidenz für entweder $\geq$ Grad 3 oder schwerwiegende Thrombozytosen lag bei 1 (0,4 %).

Thrombozytopenie nach Beendigung der Behandlung

Basierend auf einer Analyse aller erwachsenen ITP-Patienten, welche Romiplostim in 4 kontrollierten und 5 nicht-kontrollierten klinischen Studien erhalten haben, wurde über 4 Fälle von Thrombozytopenie nach Beendigung der Behandlung berichtet (n = 271, siehe Abschnitt 4.4).

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei MDS-Patienten wurde aufgrund einer numerischen Häufung von Fällen mit Krankheitsprogression von MDS zu AML sowie vorübergehender Blastenanstiege bei Patienten, die mit Romiplostim im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, die Behandlung mit Romiplostim vorzeitig beendet. In den Fällen, in denen eine Krankheitsprogression von MDS zu AML beobachtet wurde, war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtüberleben war mit dem im Placeboarm vergleichbar.

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Romiplostim bei 4 von 271 Patienten wegen Retikulinablagerungen im Knochenmark abgebrochen. Bei 6 weiteren Patienten wurde Retikulin in Knochenmarkbiopsien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 5.1), bei denen eine im Rahmen der Studie durchgeführte und auswertbare Knochenmarkbiopsie vorlag, entwickelten 5 von 27 Patienten (18,5 %) im 1. Jahr nach der Romiplostim-Exposition (Kohorte 1) erhöhtes Retikulin, während 17 von 36 Patienten (47,2 %) im 2. Jahr nach der Romiplostim-Exposition (Kohorte 2) erhöhtes Retikulin entwickelten. Allerdings zeigte sich bei keinem der Patienten irgendeine Knochenmarkabnormität, die im Gegensatz zur zugrunde liegenden Diagnose der ITP zu Studienbeginn oder während der Behandlung stand.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunisierung. Klinische Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersuchten Antikörper gegen Romiplostim und TPO. Während 5,7 % (60/1 046) bzw. 3,2 % (33/1 046) der Patienten bindende Antikörper gegen Romiplostim bzw. TPO entwickelten, waren lediglich 4 Patienten positiv hinsichtlich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Diese Antikörper zeigten jedoch keine Kreuzreaktion mit endogenem TPO. Von den 4 Patienten wurden zum jeweils letzten Testzeitpunkt 2 Patienten negativ auf neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim getestet (vorübergehend positiv) und 2 Patienten blieben weiterhin positiv (anhaltende Antikörper). Die Inzidenz vorbestehender Antikörper gegen Romiplostim und TPO lag bei 3,3 % (35/1 046) bzw. 3,0 % (31/1 046).

In klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen betrug die Inzidenz für bindende Antikörper gegen Romiplostim zu jeder Zeit 9,6 % (27/282). Von den 27 Patienten wiesen 2 Patienten bereits zu Studienbeginn bindende, nicht-neutralisierende Romiplostim-Antikörper auf. Zusätzlich entwickelten 2,8 % (8/282) neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim. Insgesamt 3,9 % (11/282) der Patienten hatten irgendwann während der Romiplostim-Behandlung bindende Antikörper gegen TPO. Von diesen 11 Patienten wiesen 2 Patienten bereits vorhandene bindende, nicht-neutralisierende Antikörper gegen TPO auf. Ein Patient (0,35 %) mit einem negativen Ergebnis zu Studienbeginn zeigte danach während der Studie ein schwach positives Ergebnis auf neutralisierende Antikörper gegen TPO (anhaltend negativ auf Anti-Romiplostim-Antikörper). Der Patient zeigte eine vorübergehende Antikörperreaktion mit neutralisierenden Antikörpern gegen TPO bei einem negativen Ergebnis zum letzten Testzeitpunkt des Patienten während des Studienzeitraums.

In der Registerstudie nach Markteinführung wurden 19 bestätigte Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Die Inzidenz für bindende Antikörper nach Behandlung gegen Romiplostim lag bei 16 % (3/19). Von diesen waren 5,3 % (1/19) positiv bezüglich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim. Es wurden keine Antikörper gegen TPO nachgewiesen. Insgesamt wurden 184 bestätigte erwachsene Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei diesen Patienten lag die Inzidenz für bindende Antikörper nach der Behandlung gegen Romiplostim bei 3,8 % (7/184), von denen 0,5 % (1/184) positiv bezüglich neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim waren. Insgesamt 2,2 % (4/184) der erwachsenen Patienten entwickelten bindende, nicht-neutralisierende Antikörper gegen TPO.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Ratten wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 1 000 µg/kg oder bei Affen nach wiederholter Anwendung von 500 µg/kg Romiplostim (das 100- bzw. 50-Fache der maximalen klinischen Dosis von 10 µg/kg) keine Nebenwirkungen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung können die Thrombozytenzahlen übermäßig ansteigen und zu thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen führen. Sollte die Thrombozytenzahl übermäßig ansteigen, ist Nplate abzusetzen, und die Thrombozytenzahlen sollten überwacht werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Nplate sollte in Übereinstimmung mit den Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX04

Wirkmechanismus

Romiplostim ist ein Fc-Peptid-Fusionsprotein („Peptibody“), das intrazelluläre Transkriptionsprozesse über den Signalweg des TPO-Rezeptors (auch als cMpl bezeichnet) zur Steigerung der Thrombozytenproduktion aktiviert. Das Peptibody-Molekül besteht aus einer humanen Immunglobulin-IgG1-Fc-Domäne, bei der jede Einzelketten-Untereinheit am C-Terminus kovalent an eine Peptidkette mit zwei TPO-Rezeptor-bindenden Domänen gebunden ist.

Die Aminosäuresequenz von Romiplostim besitzt keine Homologie zu endogenem TPO. In präklinischen und klinischen Studien traten keine Kreuzreaktionen zwischen Antikörpern gegen Romiplostim und endogenem TPO auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden im Rahmen einer Dauerbehandlung von bis zu 3 Jahren untersucht. In klinischen Studien führte die Behandlung mit Romiplostim zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Thrombozytenzahl. Der Zeitraum bis zum Erreichen der maximalen Wirkung auf die Thrombozytenzahl beträgt, unabhängig von der Dosis, etwa 10-14 Tage. Nach einer subkutanen Einzeldosis von 1 bis 10 µg/kg Romiplostim bei ITP-Patienten lagen die Thrombozytenzahlen innerhalb von 2-3 Wochen bei Spitzenwerten vom 1,3- bis 14,9-Fachen des Ausgangswertes, wobei das Ansprechen bei den Patienten variierte. Die Thrombozytenzahlen von ITP-Patienten, welche sechsmal eine jeweils einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 1 oder 3 µg/kg Romiplostim erhielten, lagen bei den meisten Patienten im Bereich von 50 bis 450 x 10⁹/l. Von den 271 Patienten, die im Rahmen von klinischen ITP-Studien Romiplostim erhielten, waren 55 (20 %) im Alter von 65 Jahren und älter und 27 (10 %) waren 75 Jahre und älter. In den Placebo-kontrollierten Studien wurden bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit insgesamt keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden in zwei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien bei erwachsenen ITP-Patienten untersucht, die vor Studienbeginn mindestens eine Behandlung abgeschlossen hatten und für das gesamte Spektrum derartiger ITP-Patienten repräsentativ sind.

In der Studie S1 (20030212) wurden nicht-splenektomierte Patienten untersucht, die gegenüber vorangegangenen Therapien ein ungenügendes Ansprechen zeigten oder diese nicht vertrugen. Bei

Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten im Median 2,1 Jahre (Bereich: 0,1 bis 31,6) zurück. Die Patienten hatten sich vor Studienbeginn im Median 3 ITP-Behandlungen (Bereich: 1 bis 7) unterzogen. Vorangegangene Behandlungen schlossen Kortikosteroide (90 % aller Patienten), Immunglobuline (76 %), Rituximab (29 %), zytotoxische Therapien (21 %), Danazol (11 %) und Azathioprin (5 %) ein. Bei Studienbeginn betrug die mediane Thrombozytenzahl der Patienten $19 \times 10^9/l$.

In der Studie S2 (20030105) wurden splenektomierte Patienten untersucht, bei welchen eine Thrombozytopenie bestehen blieb. Bei Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten im Median 8 Jahre (Bereich: 0,6 bis 44,8) zurück. Zusätzlich zur Splenektomie waren die Patienten bis zum Studienbeginn im Median 6 ITP-Behandlungen (Bereich: 3 bis 10) unterzogen worden. Diese vorangegangenen Behandlungen schlossen Kortikosteroide (98 % aller Patienten), Immunglobuline (97 %), Rituximab (71 %), Danazol (37 %), zytotoxische Therapien (68 %) und Azathioprin (24 %) ein. Bei Studienbeginn betrug die mediane Thrombozytenzahl der Patienten $14 \times 10^9/l$.

Das Studiendesign war für beide Studien ähnlich. Die Patienten (≥ 18 Jahre) wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten eine Anfangsdosis von $1 \mu g/kg$ Romiplostim oder Placebo. Die Patienten erhielten über 24 Wochen einmal pro Woche subkutane Injektionen. Die Dosierung wurde angepasst, um eine Thrombozytenzahl von $50 - 200 \times 10^9/l$ aufrechtzuerhalten. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit anhand der Zunahme des Anteils der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen der Thrombozyten bestimmt. Die mediane durchschnittliche wöchentliche Dosis betrug für splenektomierte Patienten $3 \mu g/kg$ und für nicht-splenektomierte Patienten $2 \mu g/kg$.

Ein signifikant höherer Anteil der mit Romiplostim behandelten Patienten erzielte in beiden Studien ein dauerhaftes Ansprechen der Thrombozyten verglichen mit den mit Placebo behandelten Patienten. Nach den ersten 4 Studienwochen konnte während der 6-monatigen Behandlungsperiode in den Placebo-kontrollierten Studien bei 50 % bis 70 % der Patienten durch Romiplostim eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufrechterhalten werden. In der Placebogruppe konnten 0 % bis 7 % der Patienten während der 6-monatigen Behandlung ein Ansprechen der Thrombozyten erreichen. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeits-Endpunkte ist nachstehend aufgeführt.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit

	Studie 1 nicht-splenektomierte Patienten		Studie 2 splenektomierte Patienten		Studien 1 & 2 kombiniert	
	Romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Anzahl (%) Patienten mit dauerhaftem Thrombozyten- ansprechen^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-Wert	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten mit Gesamt- thrombozyten- ansprechen^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Studie 1 nicht-splenektomierte Patienten		Studie 2 splenektomierte Patienten		Studien 1 & 2 kombiniert	
	Romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	Romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Mittlere Anzahl Wochen mit Thrombozyten- ansprechen^c	15	1	12	0	14	1
SD	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten, die Notfall- Therapien benötigten^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-Wert	0,001		0,0175		< 0,0001	
Anzahl (%) Patienten mit dauerhaftem Thrombozyten- ansprechen bei stabiler Dosis^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-Wert	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Dauerhaftes Thrombozytenansprechen war definiert als wöchentliche Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$, sechsmal oder öfter während der Studienwochen 18-25, ohne jeglichen Einsatz von Notfall-Therapien während der Behandlungsphase.

^b Gesamthrombozytenansprechen war definiert als das Erreichen eines dauerhaften oder vorübergehenden Thrombozytenansprechens. Ein vorübergehendes Thrombozytenansprechen war definiert als wöchentliche Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$, viermal oder öfter während der Studienwochen 2-25, aber ohne ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen zu erreichen. Unter Umständen zeigen die Patienten nach Erhalt von Notfall-Arzneimitteln innerhalb von 8 Wochen kein wöchentliches Thrombozytenansprechen.

^c Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen ist definiert als Anzahl der Wochen mit Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ während der Studienwochen 2-25. Unter Umständen haben die Patienten nach Erhalt von Notfall-Arzneimitteln innerhalb von 8 Wochen kein wöchentliches Thrombozytenansprechen.

^d Notfall-Therapien umfassten alle Therapien, die zur Steigerung der Thrombozytenzahl angewendet wurden. Patienten, die Notfall-Arzneimittel benötigten, wurden für dauerhaftes Thrombozytenansprechen nicht in Betracht gezogen. Die in den Studien erlaubten Notfall-Therapien umfassten IVIG, Thrombozytentransfusionen, Anti-D-Immunglobuline und Kortikosteroide.

^e Stabile Dosis war definiert als Dosis, die während der letzten 8 Behandlungswochen konstant bei $\pm 1 \mu g/kg$ gehalten wurde.

Ergebnisse von Studien bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter und persistierender ITP

Studie S3 (20080435) war eine einarmige, offene Studie bei erwachsenen Patienten, die gegenüber der Erstlinientherapie ein ungenügendes Ansprechen (Thrombozytenzahl von $\leq 30 \times 10^9/l$) zeigten. Die Studie schloss 75 Patienten mit einem medianen Alter von 39 Jahren (Bereich: 19 bis 85) ein, von denen 59 % Frauen waren.

Die mediane Zeit von der ITP-Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie betrug 2,2 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,6). Bei sechzig Prozent der Patienten (n = 45) dauerte die ITP < 3 Monate an, und bei 40 % (n = 30) dauerte die ITP ≥ 3 Monate an. Die mediane Thrombozytenzahl beim Screening lag bei $20 \times 10^9/l$. Vorangegangene ITP-Behandlungen schlossen Kortikosteroide, Immunglobuline und Anti-D-Immunglobuline ein. Patienten, die bereits eine medikamentöse ITP-Therapie nach einem

konstanten Dosierungsschema erhielten, durften diese medikamentöse Behandlung während der Studien weiter erhalten. Notfall-Therapien (d. h. Kortikosteroide, IVIG, Thrombozytentransfusionen, Anti-D-Immunglobuline, Dapson, Danazol und Azathioprin) waren erlaubt.

Die Patienten erhielten Romiplostim über einen 12-monatigen Behandlungszeitraum einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Die Dosierung wurde individuell angepasst, um die Thrombozytenzahlen ($50 \times 10^9/l$ bis $200 \times 10^9/l$) aufrechtzuerhalten. Während der Studie betrug die mediane wöchentliche Romiplostim-Dosis $3 \mu g/kg$ (25.-75. Perzentile: 2 - 4 $\mu g/kg$).

Von den 75 in Studie 20080435 eingeschlossenen Patienten zeigten 70 (93 %) während des 12-monatigen Behandlungszeitraums ein Thrombozytenansprechen von $\geq 50 \times 10^9/l$. Die mittlere Anzahl von Monaten mit einem Thrombozytenansprechen während des 12-monatigen Behandlungszeitraums lag bei 9,2 Monaten (95 % KI: 8,3; 10,1); der Median betrug 11 Monate (95 % KI: 10, 11). Die mediane Zeit bis zum ersten Thrombozytenansprechen betrug 2,1 Wochen (95 % KI: 1,1; 3,0) basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Vierundzwanzig (32 %) Patienten erreichten eine anhaltende behandlungsfreie Remission, definiert als das Aufrechterhalten sämtlicher Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ über mindestens 6 Monate hinweg, ohne die Anwendung von Romiplostim und anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung (Begleit- oder Notfallmedikation). Die mediane Zeit bis zum Aufrechterhalten sämtlicher Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten betrug 27 Wochen (Bereich: 6 bis 57).

In eine integrierte Analyse zur Wirksamkeit wurden von den Patienten aus 9 ITP-Studien (einschließlich Studie S3) 277 erwachsene Patienten mit ≤ 12 Monaten andauernder ITP eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Romiplostim erhielten. Unter den 277 mit Romiplostim behandelten Patienten waren 140 Patienten mit neu diagnostizierter ITP (Krankheitsdauer der ITP < 3 Monate) und 137 Patienten mit persistierender ITP (Krankheitsdauer der ITP ≥ 3 bis ≤ 12 Monate). Der Prozentsatz von Patienten mit einem dauerhaften Thrombozytenansprechen, definiert als das Erreichen von Thrombozytenwerten von $\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 6 Wochen in den Behandlungswochen 18 bis 25, betrug 50 % (95 % KI: 41,4 % bis 58,6 %) bei den 140 Patienten mit neu diagnostizierter ITP und 55 % (95 % KI: 46,7 % bis 64,0 %) bei den 137 Patienten mit persistierender ITP. Der mediane (Q1, Q3) Zeitanteil mit einem Thrombozytenansprechen von $\geq 50 \times 10^9/l$ lag bei Patienten mit neu diagnostizierter ITP bei 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) und bei Patienten mit persistierender ITP bei 93,5 % (72,2 %, 100,0 %). Darüberhinaus betrug der prozentuale Anteil von Patienten, die Notfall-Therapien benötigten, 47,4 % bei Patienten mit neu diagnostizierter ITP und 44,9 % bei Patienten mit persistierender ITP.

Studienergebnisse bei nicht-splenektomierten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie (standard of care, SOC)

Studie S4 (20060131) war eine offene, randomisierte 52-wöchige Studie bei Patienten, die Romiplostim oder eine medizinische Standardbehandlung (SOC) erhielten. Bei Studienbeginn lag die ITP-Diagnose der Patienten im Median 2 Jahre (Bereich: 0,01 bis 44,2) zurück. Diese Studie untersuchte nicht-splenektomierte Patienten mit ITP und Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim wurde bei 157 Patienten einmal wöchentlich als subkutane (s.c.) Injektion angewendet, beginnend mit einer Dosis von $3 \mu g/kg$, die während der Studie innerhalb eines Bereiches von 1-10 $\mu g/kg$ angepasst wurde, um Thrombozytenwerte zwischen 50 und $200 \times 10^9/l$ beizubehalten. 77 Patienten wurden entsprechend den institutionellen Standardverfahren oder therapeutischen Richtlinien mit SOC behandelt.

Die Gesamtinzidenzrate einer Splenektomie betrug in der Romiplostim-Gruppe 8,9 % (14 von 157 Patienten) im Vergleich zu 36,4 % (28 von 77 Patienten) in der SOC-Gruppe mit einer Odds Ratio (Romiplostim versus SOC) von 0,17 (95 % KI: 0,08; 0,35).

Die Gesamtinzidenz eines Therapieversagens lag in der Romiplostim-Gruppe bei 11,5 % (18 von 157 Patienten) im Vergleich zu 29,9 % (23 von 77 Patienten) in der SOC-Gruppe mit einer Odds Ratio (Romiplostim versus SOC) von 0,31 (95 % KI: 0,15; 0,61).

Von den 157 Patienten, die in die Romiplostim-Gruppe randomisiert wurden, erhielten 3 Patienten kein Romiplostim. Unter den 154 Patienten, die Romiplostim erhielten, lag die mediane Gesamtexposition gegenüber Romiplostim bei 52,0 Wochen und reichte von 2 bis 53 Wochen. Die am häufigsten angewendete wöchentliche Dosis lag zwischen 3 und 5 µg/kg (jeweils 25.-75. Perzentile; Median 3 µg/kg).

Von den 77 Patienten, die in die SOC-Gruppe randomisiert wurden, erhielten 2 Patienten keine SOC. Unter den 75 Patienten, die mindestens eine Dosis der SOC erhielten, lag die mediane Gesamtexposition gegenüber SOC bei 51 Wochen und reichte von 0,4 bis 52 Wochen.

Reduktion der erlaubten medizinischen ITP-Begleittherapien

In beiden Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien durften Patienten, die bereits eine medizinische ITP-Therapie nach einem regelmäßigen Dosierungsschema erhielten, diese Arzneimittel während der Studie weiter erhalten (Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin). Bei Studienbeginn erhielten 21 nicht-splenektomierte und 18 splenektomierte Patienten derartige medizinische ITP-Behandlungen (zumeist Kortikosteroide). Bis zum Ende der Behandlungsphase konnten im Vergleich zu 17 % der mit Placebo behandelten Patienten alle (100 %) splenektomierten und mit Romiplostim behandelten Patienten die Dosis dieser medizinischen ITP-Begleittherapien um mehr als 25 % reduzieren oder diese absetzen. Bis zum Ende der Studie konnten im Vergleich zu 50 % der mit Placebo behandelten Patienten 73 % der nicht-splenektomierten und mit Romiplostim behandelten Patienten die Dosis dieser gleichzeitig angewendeten ITP-Arzneimittel um mehr als 25 % reduzieren oder diese absetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Blutungsereignisse

Während des gesamten klinischen Programms mit ITP wurde eine inverse Beziehung zwischen Blutungsereignissen und Thrombozytenzahlen beobachtet. Alle klinisch signifikanten ($\geq$ Grad 3) Blutungsereignisse traten bei Thrombozytenzahlen von $< 30 \times 10^9/l$ auf. Alle Blutungsereignisse $\geq$ Grad 2 traten bei Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$ auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtinzidenz von Blutungsereignissen zwischen mit Romiplostim und mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

In den zwei Placebo-kontrollierten Studien berichteten 9 Patienten über ein Blutungsereignis, das als schwerwiegend eingeschätzt wurde (5 [6,0 %] Romiplostim, 4 [9,8 %] Placebo; Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,59; 95 % KI: 0,15; 2,31). Blutungsereignisse des Grades 2 oder höher wurden bei 15 % der mit Romiplostim behandelten Patienten und 34 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (Odds Ratio [Romiplostim/Placebo] = 0,35; 95 % KI: 0,14; 0,85).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Daten für Kinder < 1 Jahr gewährt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim wurden in zwei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. Studie S5 (20080279) war eine Phase 3-Studie mit einer 24-wöchigen Romiplostim-Behandlung und Studie S6 (20060195) eine Phase 1/2-Studie mit einer 12-wöchigen Romiplostim-Behandlung (bis zu 16 Wochen für geeignete Patienten mit Ansprechen, die in einen 4-wöchigen pharmakokinetischen Untersuchungszeitraum einbezogen wurden).

Beide Studien schlossen Kinder und Jugendliche (im Alter von ≥ 1 bis < 18 Jahre) ein mit Thrombozytopenie (definiert durch einen Mittelwert aus 2 Thrombozytenwerten von $\leq 30 \times 10^9/l$ und keinem Wert von $> 35 \times 10^9/l$ in beiden Studien) mit ITP unabhängig vom Splenektomie-Status.

In Studie S5 wurden 62 Patienten im Verhältnis 2:1 zur Behandlung mit Romiplostim ($n = 42$) oder mit Placebo ($n = 20$) randomisiert und in eine von 3 Alterskohorten stratifiziert. Die Anfangsdosis von Romiplostim betrug 1 µg/kg, und die Dosierungen wurden so angepasst, um die Thrombozytenzahlen

im Zielbereich von 50 und 200 x 10⁹/l zu erhalten. Die häufigste angewandte wöchentliche Dosis lag bei 3-10 µg/kg, die höchste erlaubte Dosis im Rahmen der Studie betrug 10 µg/kg. Die Patienten erhielten einmal wöchentliche subkutane Injektionen für 24 Wochen. Von den 62 Patienten hatten 48 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand (32 Patienten erhielten Romiplostim, und 16 Patienten erhielten Placebo).

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz eines dauerhaften Ansprechens, definiert als das Erreichen eines Thrombozytenwertes von $\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 6 Wochen in den Behandlungswochen 18 bis 25. Im Vergleich zum Placebo-Arm erreichte allgemein ein signifikant größerer Anteil von Patienten im Romiplostim-Arm den primären Endpunkt ($p = 0,0018$). Insgesamt 22 Patienten (52 %) hatten ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen im Romiplostim-Arm im Vergleich zu 2 Patienten (10 %) im Placebo-Arm: 38 % versus 25 % im Alter von ≥ 1 bis < 6 Jahre; 56 % versus 11 % im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre; 56 % versus 0 im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, war die Inzidenz des dauerhaften Ansprechens ebenfalls signifikant größer im Romiplostim-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm ($p = 0,0022$). Im Romiplostim-Arm hatten insgesamt 17 Patienten (53,1 %) ein dauerhaftes Thrombozytenansprechen im Vergleich zu einem Patienten (6,3 %) im Placebo-Arm: 28,6 % versus 25 % im Alter von ≥ 1 bis < 6 Jahre; 63,6 % versus 0 % im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahre; 57,1 % versus 0 % im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre.

Eine zusammengesetzte Blutungsepisode wurde definiert als klinisch signifikantes Blutungsereignis oder als der Einsatz einer Notfallmedikation, um ein klinisch signifikantes Blutungsereignis während der Wochen 2 bis 25 in der Behandlungsphase zu vermeiden. Ein klinisch signifikantes Blutungsereignis wurde definiert als ein Blutungsereignis $\geq$ Grad 2 nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. Die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden lag bei 1,9 (4,2) im Romiplostim-Arm und bei 4,0 (6,9) im Placebo-Arm mit einer medianen (Q1, Q3) Anzahl an Blutungsereignissen von 0,0 (0; 2) im Romiplostim-Arm und 0,5 (0; 4,5) im Placebo-Arm. In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, betrug die mittlere (SD) Anzahl an zusammengesetzten Blutungsepisoden 2,1 (4,7) im Romiplostim-Arm und 4,2 (7,5) im Placebo-Arm mit einer medianen (Q1, Q3) Anzahl an Blutungsereignissen von 0,0 (0; 2) im Romiplostim-Arm und 0,0 (0; 4) im Placebo-Arm. Da die statistische Prüfung der Inzidenz für den Einsatz von Notfallmedikation nicht signifikant war, wurde keine statistische Prüfung für den Endpunkt Anzahl von zusammengesetzten Blutungsepisoden durchgeführt.

In Studie S6 wurden 22 Patienten im Verhältnis 3:1 zur Behandlung mit Romiplostim ($n = 17$) oder mit Placebo ($n = 5$) randomisiert. Die Dosierung wurde alle 2 Wochen in Schritten von 2 µg/kg erhöht, und die Zielthrombozytenzahl lag bei $\geq 50 \times 10^9/l$. Die Romiplostim-Behandlung führte zu einer statistisch signifikant größeren Inzidenz eines Thrombozytenansprechens im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0008$). Von diesen 22 Patienten hatten 17 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand (14 Patienten erhielten Romiplostim, und 3 Patienten erhielten Placebo). Die Romiplostim-Behandlung führte zu einer statistisch signifikant größeren Inzidenz eines Thrombozytenansprechens im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0147$).

Kinder und Jugendliche, die zuvor eine Romiplostim-Studie beendet hatten (einschließlich Studie S5), durften in die Studie S7 (20090340), einer offenen Extensionsstudie zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitdosierung mit Romiplostim bei thrombozytopenischen Kindern und Jugendlichen mit ITP, eingeschlossen werden.

Insgesamt 66 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, einschließlich 54 Patienten (82 %), die Studie S5 beendet hatten. Von diesen erhielten 65 Patienten (98,5 %) mindestens eine Romiplostim-Dosis. Die mediane (Q1, Q3) Behandlungsdauer betrug 135,0 Wochen (95,0 Wochen; 184,0 Wochen). Die mediane (Q1, Q3) mittlere wöchentliche Dosis betrug 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg; 8,79 µg/kg). Die mediane (Q1, Q3) häufigste angewandte Dosis, die Patienten während der Behandlungsphase erhielten, betrug 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg; 10,0 µg/kg). Von den 66 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 63 Patienten eine ITP, die > 12 Monate bestand. Alle 63 Patienten erhielten mindestens 1 Romiplostim-Dosis. Die mediane (Q1, Q3) Behandlungsdauer lag bei 138,0 Wochen

(91,1 Wochen; 186,0 Wochen). Die mediane (Q1, Q3) mittlere wöchentliche Dosis betrug 4,82 µg/kg (1,88 µg/kg; 8,79 µg/kg). Die mediane (Q1, Q3) häufigste angewandte Dosis, die Patienten während der Behandlungsphase erhielten, betrug 5,0 µg/kg (1,0 µg/kg; 10,0 µg/kg).

Über die gesamte Studie gesehen betrug die Gesamtinzidenz eines Thrombozytenansprechens (einmal oder öfters ein Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9/l$ ohne Notfallmedikation) 93,8 % (n = 61) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich. Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl von Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 30,0 Monate (13,0 Monate; 43,0 Monate), und die mediane (Q1, Q3) Zeit in der Studie betrug 34,0 Monate (24,0 Monate; 46,0 Monate). Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, betrug die Gesamtinzidenz eines Thrombozytenansprechens 93,7 % (n = 59) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich. Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 30,0 Monate (13,0 Monate; 43,0 Monate), und die mediane (Q1, Q3) Zeit in der Studie betrug 35,0 Monate (23,0 Monate; 47,0 Monate). Über alle Patienten hinweg betrug die mediane (Q1, Q3) Anzahl an Monaten mit einem Thrombozytenansprechen 93,33 % (67,57 %; 100,00 %) und war über die Altersgruppen hinweg ähnlich.

Insgesamt 31 Patienten (47,7 %) erhielten eine begleitende ITP-Therapie während der Studie, einschließlich 23 Patienten (35,4 %), die eine Notfallmedikation erhielten, sowie 5 Patienten (7,7 %), bei denen zu Studienbeginn eine begleitende ITP-Medikation angewendet wurde. Die Patientenprävalenz einer begleitenden ITP-Medikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 30,8 % (Wochen 1 bis 12) auf < 20,0 % (Wochen 13 bis 240) und schließlich 0 % von Woche 240 bis zum Ende der Studie.

In der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, erhielten 29 Patienten (46,0 %) eine begleitende ITP-Therapie während der Studie, einschließlich 21 Patienten (33,3 %), die eine Notfallmedikation erhielten, sowie 5 Patienten (7,9 %), bei denen zu Studienbeginn eine begleitende ITP-Medikation angewendet wurde. Die Patientenprävalenz der Einnahme einer begleitenden ITP-Medikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 31,7 % (Wochen 1 bis 12) auf < 20,0 % (Wochen 13 bis 240) und schließlich 0 % von Woche 240 bis zum Ende der Studie.

Die Patientenprävalenz des Einsatzes von Notfallmedikation zeigte im Laufe der Studie eine Tendenz zu einer Reduktion: von 24,6 % (Wochen 1 bis 12) auf < 13,0 % (Wochen 13 bis 216) und schließlich 0 % nach Woche 216 bis zum Ende der Studie. Eine ähnliche Reduktion der Patientenprävalenz einer Notfallmedikation wurde im Laufe der Studie in der Untergruppe der Patienten mit einer ITP, die > 12 Monate bestand, beobachtet: von 25,4 % (Wochen 1 bis 12) auf $\leq 13,1$ % (Wochen 13 bis 216) und schließlich 0 % nach Woche 216 bis zum Ende der Studie.

Studie S8 (20101221) war eine einarmige, offene, multizentrische Langzeitstudie der Phase 3 bei 203 pädiatrischen Patienten mit ITP-Diagnose seit mindestens 6 Monaten, die mindestens eine vorangegangene ITP-Therapie (mit Ausnahme von Romiplostim) erhalten hatten oder für andere ITP-Therapien nicht geeignet waren. Romiplostim wurde wöchentlich als subkutane Injektion mit einer Anfangsdosis von 1 µg/kg und schrittweisen wöchentlichen Dosissteigerungen bis zu einer Maximaldosis von 10 µg/kg angewendet, um einen Zielthrombozytenwert zwischen $50 \times 10^9/l$ und $200 \times 10^9/l$ zu erreichen. Das mediane Alter der Patienten betrug 10 Jahre (Bereich: 1 bis 17 Jahre), und die mediane Behandlungsdauer betrug 155,9 Wochen (Bereich: 8,0 bis 163,0).

Der mittlere (*standard deviation*, SD) und mediane Zeitanteil mit einem Thrombozytenansprechen (Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$) innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der Romiplostim-Therapie, ohne Notfallmedikation während der vorangegangenen 4 Wochen, betrug 50,57 % (37,01) bzw. 50,0 %. Insgesamt erhielten sechzig Patienten (29,6 %) Notfall-Therapien. Notfall-Therapien

(d. h. Kortikosteroide, Thrombozytentransfusionen, IVIG, Azathioprin, Anti-D-Immunglobuline und Danazol) waren erlaubt.

Die Studie S8 untersuchte auch bei pädiatrischen Patienten mit ITP, die mit Romiplostim behandelt wurden, das Knochenmark auf Retikulin- und Kollagenbildung sowie Anomalitäten. Retikulin- und Kollagen-Status wurden mittels modifizierter Bauermeister-Skala beurteilt, während für den Nachweis einer Knochenmarkanomalität die Zytogenetik und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH-Analyse) herangezogen wurde. Die Patienten wurden basierend auf der Kohortenzuweisung bei Studieneinschluss auf die Bildung von Retikulin und Kollagen im Knochenmark nach einem Jahr (Kohorte 1) oder nach zwei Jahren (Kohorte 2) verglichen mit dem Knochenmarkausgangswert zu Studienbeginn untersucht. Von den insgesamt 79 in die beiden Studienkohorten eingeschlossenen Patienten lagen bei 27 von 30 Patienten (90 %) in Kohorte 1 und bei 36 von 49 Patienten (73,5 %) in Kohorte 2 auswertbare, während der Studie durchgeführte Knochenmarkbiopsien vor. Bei 18,5 % (5 von 27) Patienten in Kohorte 1 und bei 47,2 % (17 von 36) Patienten in Kohorte 2 wurde eine verstärkte Bildung von Retikulinfasern berichtet. Keiner der Patienten aus den beiden Kohorten entwickelte eine Kollagenfibrose oder eine Knochenmarkanomalität, die nicht konsistent mit der zugrunde liegenden ITP-Diagnose war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Romiplostim beinhaltet eine zielvermittelte Disposition, welche wahrscheinlich durch TPO-Rezeptoren auf Thrombozyten und anderen Zellen der thrombopoetischen Zelllinie, wie z. B. Megakaryozyten, vermittelt ist.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von 3 bis 15 µg/kg Romiplostim wurden maximale Serumkonzentrationen von Romiplostim bei ITP-Patienten nach 7-50 Stunden (im Median 14 Stunden) erreicht. Die Serumkonzentrationen variierten innerhalb der Patientenpopulation und korrelierten nicht mit der angewendeten Dosis. Die Serumkonzentrationen von Romiplostim scheinen invers mit den Thrombozytenzahlen zu korrelieren.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Romiplostim nach intravenöser Anwendung von Romiplostim sank bei gesunden Probanden nicht-linear von 122 über 78,8 auf 48,2 ml/kg bei intravenösen Dosen von 0,3, 1,0 bzw. 10 µg/kg. Dieser nicht-lineare Abfall des Verteilungsvolumens stimmt mit der zielvermittelten Bindung von Romiplostim (an Megakaryozyten und Thrombozyten) überein, welche bei Anwendung höherer Dosen gesättigt sein könnte.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit von Romiplostim bei ITP-Patienten variierte von 1 bis 34 Tagen (im Median 3,5 Tage).

Die Ausscheidung von Serum-Romiplostim hängt teilweise vom TPO-Rezeptor auf den Thrombozyten ab. Als Ergebnis für eine angewendete Dosis weisen Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen niedrige Serumkonzentrationen auf und *umgekehrt*. In einer anderen klinischen ITP-Studie konnte nach 6 wöchentlichen Dosen von Romiplostim (3 µg/kg) keine Akkumulation bzgl. der Serumkonzentration festgestellt werden.

Besondere Populationen

Die Pharmakokinetik von Romiplostim bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Romiplostim scheint nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß durch Alter, Gewicht und Geschlecht beeinflusst zu werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Romiplostim bei wiederholter Gabe wurden an Ratten über 4 Wochen und an Affen über bis zu 6 Monate durchgeführt. Im Allgemeinen konnten die während dieser Studien beobachteten Effekte auf die thrombopoetische Aktivität von Romiplostim zurückgeführt werden und fielen unabhängig von der Studiendauer ähnlich aus. Reaktionen an der Einstichstelle waren ebenfalls auf die Anwendung von Romiplostim zurückzuführen. Im Knochenmark von Ratten wurde bei allen getesteten Dosierungen eine Myelofibrose beobachtet. In diesen Studien wurde nach einer 4-wöchigen Erholungsphase nach Beendigung der Behandlung keine Myelofibrose mehr bei den Tieren beobachtet, was auf eine Reversibilität hinweist.

In 1-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten und Affen konnte eine milde Reduktion der Anzahl der roten Blutzellen, des Hämatokrits und des Hämoglobins beobachtet werden. Ebenfalls zeigte sich ein stimulierender Effekt auf die Leukozytenproduktion, da die Anzahl der peripheren Blutzellen wie der Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen leicht erhöht war. In der länger andauernden chronischen Studie an Affen, in der Romiplostim für 6 Monate angewendet wurde und in der die Anwendung von Romiplostim von dreimal pro Woche auf einmal pro Woche reduziert wurde, war keine Wirkung auf die erythroiden und leukozytären Zelllinien zu sehen. Zusätzlich zeigte Romiplostim in den Zulassungsstudien der Phase 3 im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten keinerlei Auswirkungen auf die Zelllinien der roten und weißen Blutkörperchen.

Aufgrund der Bildung neutralisierender Antikörper bei Ratten verringerten sich bei verlängerter Anwendungsdauer häufig die pharmakodynamischen Wirkungen von Romiplostim. In toxikokinetischen Studien zeigte sich keine Wechselwirkung zwischen Antikörpern und den gemessenen Konzentrationen. Obwohl hohe Dosen in den tierexperimentellen Studien untersucht worden sind, konnte aufgrund der Unterschiede zwischen den Labortieren und dem Menschen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber der pharmakodynamischen Wirkung von Romiplostim und dem Effekt neutralisierender Antikörper ein Sicherheitsbereich nicht verlässlich abgeschätzt werden.

Karzinogenese

Das karzinogene Potenzial von Romiplostim wurde nicht untersucht. Daher bleibt das Risiko einer möglichen Karzinogenität von Romiplostim beim Menschen unbekannt.

Reproduktionstoxikologie

In allen Entwicklungsstudien wurden neutralisierende Antikörper gebildet, die die Wirkung von Romiplostim gehemmt haben könnten. In embryo-fetalen Entwicklungsstudien mit Mäusen und Ratten trat nur bei Mäusen ein verringertes Gewicht der Muttertiere auf. Bei Mäusen gab es Hinweise auf erhöhte Post-Implantationsverluste. In einer pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten traten eine Verlängerung der Gestationsdauer sowie eine geringe Erhöhung der Inzidenz der perinatalen Sterblichkeit des Nachwuchses auf. Bei Ratten überwindet Romiplostim bekannterweise die Plazentaschranke und kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen und die fetale Thrombozytenproduktion anregen. Romiplostim zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Sucrose
Histidin
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Polysorbat 20

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution: Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 25 °C für 24 Stunden sowie bei 2 °C – 8 °C für 24 Stunden nachgewiesen, wenn sie vor Licht geschützt und in der Original-Durchstechflasche aufbewahrt wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C), vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann für einen Zeitraum von 30 Tagen aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden, sofern es in der Originalverpackung aufbewahrt wird.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver:

5 ml Durchstechflasche (Glas Typ I, klar) für eine Einzeldosis, mit einem Stopfen (Chlorobutylgummi), einem Siegel (Aluminium) und einem Abzieh-Schnappdeckel (Polypropylen).

Lösungsmittel:

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fertigspritze (Glas Typ I, klar, mit Kolben aus Bromobutylgummi) mit 0,72 ml Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution.

Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fertigspritze (Glas Typ I, klar, mit Kolben aus Bromobutylgummi) mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution.

Packungsgröße:

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Nplate ist als Einzelpackung oder Bündelpackung mit 4 Einzelpackungen erhältlich. Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit 250 Mikrogramm Romiplostim.

1 Fertigspritze mit 0,72 ml Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution.

1 Kolbenstange für die Fertigspritze.

1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.

1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
 1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
 4 Alkoholtupfer.

Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:
 Nplate ist als Einzelpackung oder Bündelpackung mit 4 Einzelpackungen erhältlich. Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit 500 Mikrogramm Romiplostim.
 1 Fertigspritze mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution.
 1 Kolbenstange für die Fertigspritze.
 1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.
 1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
 1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
 4 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nplate ist ein steriles, aber nicht konserviertes Arzneimittel und ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nplate sollte gemäß guter aseptischer Praxis rekonstituiert werden.

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 0,72 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,5 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

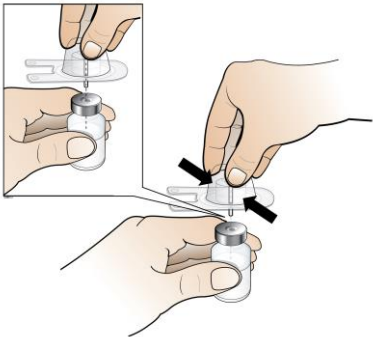
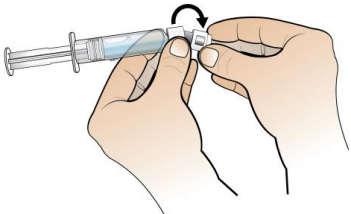
Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

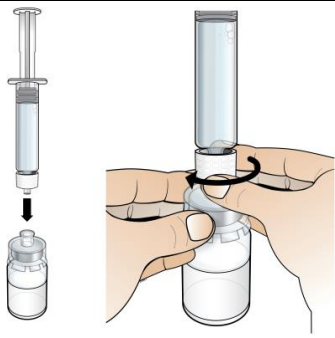
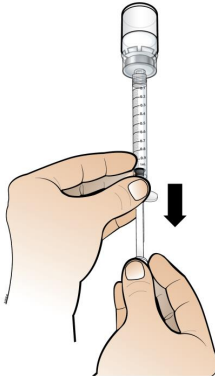
Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 1 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

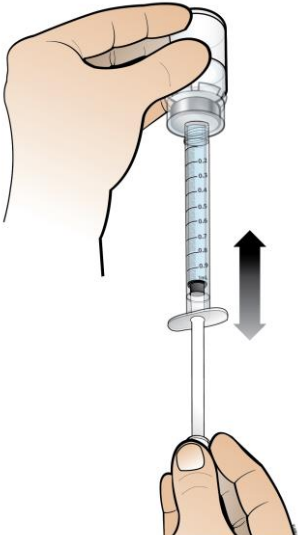
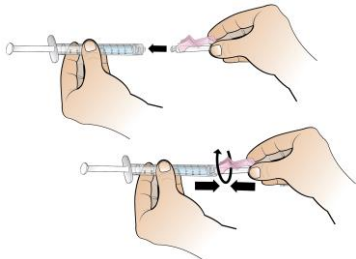
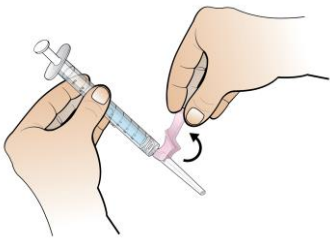
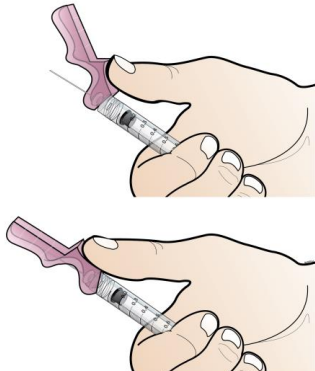
Inhalt der Durchstechflasche:

Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch	Gesamtmenge Romiplostim in der Durchstechflasche		Volumen sterilen Wassers für Injektionszwecke		Entnehmbares Arzneimittel und Volumen	Endkonzentration
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg in 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg in 1,00 ml	500 µg/ml

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C), vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

1. Entfernen Sie den Schnappdeckel aus Plastik der Nplate-Pulver-Durchstechflasche und reinigen Sie den Gummistopfen mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer.	
2. Setzen Sie den Adapter für die Durchstechflasche auf die Nplate-Durchstechflasche auf, indem Sie die Papierabdeckung der Verpackung des Adapters für die Durchstechflasche abziehen; belassen Sie dabei den Adapter für die Durchstechflasche in seiner Verpackung. Stellen Sie die <u>Durchstechflasche</u> auf eine Arbeitsfläche und drücken Sie den Adapter für die Durchstechflasche so lange senkrecht auf die Mitte der Durchstechflasche, bis er fest sitzt. Hinweis: Berühren Sie nicht den Dorn des Adapters für die Durchstechflasche oder den Luer-Lock-Ansatz, um eine Kontamination des Arzneimittels zu vermeiden.	
3. Entfernen und entsorgen Sie die Verpackung des Adapters für die Durchstechflasche.	
4. Stecken Sie die Kolbenstange in die Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke und drehen Sie die Kolbenstange im Uhrzeigersinn in den Gummistopfen in der Spritze, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.	
5. Halten Sie die Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke in einer Hand, während Sie die Spitze der weißen Plastikabdeckung mit der anderen Hand nach unten biegen. Damit wird das Siegel der weißen Plastikabdeckung aufgebrochen. Sobald das Siegel aufgebrochen ist, entfernen Sie die Abdeckung, um den grauen Gummiaufsatz von der durchsichtigen Plastikspitze der Spritze zu trennen.	

6. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine Arbeitsfläche und befestigen Sie die Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke an dem vorbereiteten Adapter für die Durchstechflasche: Halten Sie das äußere Ende des Adapters für die Durchstechflasche mit einer Hand fest und drehen Sie die Spritze am unteren Ende mit der anderen Hand im Uhrzeigersinn in den Adapter für die Durchstechflasche, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.	
7. <u>Entleeren Sie das gesamte Wasser sehr langsam und vorsichtig</u> in die Pulver-Durchstechflasche, damit es langsam auf das Pulver fließt. Schwenken Sie die Durchstechflasche VORSICHTIG, bis sich das gesamte Pulver gelöst hat und die Flüssigkeit in der Durchstechflasche klar und farblos ist. <u>Die Durchstechflasche nicht schütteln.</u> Hinweis: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach der Rekonstitution verwendet werden. Falls das rekonstituierte Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, sollte die Spritze nicht vom Adapter für die Durchstechflasche entfernt werden, um die mikrobiologische Reinheit zu erhalten.	 Hinweis: Die vollständige Auflösung des Pulvers kann bis zu 2 Minuten dauern.
Bevor Sie fortfahren: Prüfen Sie die rekonstituierte Lösung optisch auf Partikel und/oder Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung sollte klar und farblos sein und sollte nicht angewendet werden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig aufgelöst ist, bevor Sie die Spritze entfernen.	
8. Entfernen Sie die leere Fertigspritze von dem Adapter für die Durchstechflasche.	
9. Entnehmen Sie eine 1 ml-Injektionsspritze aus der Verpackung. Bringen Sie diese Spritze für die Anwendung an dem Adapter für die Durchstechflasche mit <u>rekonstituierter Lösung</u> an, indem Sie die Spitze der Spritze so lange in den Adapter für die Durchstechflasche drehen, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.	
10. Drehen Sie die zusammengesetzte Einheit aus Spritze und Durchstechflasche auf den Kopf, sodass sich die Durchstechflasche mit rekonstituiertem Arzneimittel über der Spritze befindet. Ziehen Sie die gesamte Lösung des Arzneimittels in die Spritze für die Anwendung auf. Achten Sie darauf, dass die Kolbenstange in der Spritze verbleibt.	

11. Stellen Sie sicher, dass sich die korrekte Menge an Lösung für die Patientendosis in der Spritze für die Anwendung befindet, indem Sie überschüssige Lösung in die Durchstechflasche zurückinjizieren. Hinweis: Entfernen Sie alle Luftblasen aus der Spritze, um sicherzustellen, dass sich die exakte Menge an Lösung in der Spritze befindet.	
12. Schrauben Sie die Spritze für die Anwendung vom Adapter für die Durchstechflasche ab. Befestigen Sie die Injektionsnadel mit Sicherheitssystem an der gefüllten Spritze für die Anwendung, indem Sie die Nadel im Uhrzeigersinn auf den Luer-Lock-Ansatz der Spritze drehen.	
13. Bereiten Sie die Injektionsstelle mit einem neuen Alkoholtupfer vor. Ziehen Sie die rosafarbene Schutzhülle in Richtung Spritze und von der Nadel weg. Entfernen Sie den durchsichtigen Nadelschutz von der vorbereiteten Nadel, indem Sie die Spritze in der einen Hand halten und den Nadelschutz vorsichtig mit der anderen Hand abziehen.	
14. Nehmen Sie die subkutane Injektion unter Einhaltung der üblichen Standards und gemäß guter aseptischer Techniken vor.	
15. Bringen Sie die rosafarbene Schutzhülle nach der Injektion zum Einsatz, indem Sie die Hülle mit derselben Hand nach vorne drücken, bis Sie ein Klicken/Einrasten hören und/oder fühlen.	
16. Entsorgen Sie Spritze und Nadel sofort in einem zugelassenen durchstichsicheren Behälter.	

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt PSURs für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss Details des folgenden Lehrmaterials mit den nationalen Zulassungsbehörden abstimmen und dieses Programm national implementieren.

Dosiskalkulator

- Ärzte, die Romiplostim verschreiben, erhalten einen Dosiskalkulator zur Vereinfachung der Berechnung der korrekten Dosis und als Anleitung zur korrekten Rekonstitution, Verdünnung (falls erforderlich) und Anwendung.

Trainingspaket für die Anwendung zu Hause

- Ärzte, die die Selbstinjektion für bestimmte Patienten initiieren wollen, erhalten ein Trainingspaket für die Anwendung zu Hause für diese Patienten. Das Trainingspaket für die Anwendung zu Hause enthält Materialien für medizinisches Fachpersonal, wie die Patienten für die Selbstinjektion von Romiplostim ausgewählt und trainiert werden sollen, sowie für Patienten, um diese bei der Vorbereitung und Selbstinjektion der korrekten Romiplostim-Dosis zu unterstützen.
- Da die Selbstinjektion für Kinder und Jugendliche nicht zulässig ist, ist das Trainingspaket für die Anwendung zu Hause zur Anwendung für erwachsene Patienten und nicht für Kinder und Jugendliche bestimmt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 125 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,25 ml entnehmbares Volumen der Lösung 125 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche.

4 Durchstechflaschen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/497/009

EU/1/08/497/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 125 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Nplate 125 µg Pulver zur Herstellung einer Injektion
Romiplostim
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

125 µg

6. WEITERE ANGABEN

Amgen Europe B.V.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 250 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml entnehmbares Volumen der Lösung 250 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche.

4 Durchstechflaschen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Niederlande

12. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/08/497/001

EU/1/08/497/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 250 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Nplate 250 µg Pulver zur Herstellung einer Injektion
Romiplostim
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 µg

6. WEITERE ANGABEN

Amgen Europe B.V.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 500 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml entnehmbares Volumen der Lösung 500 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche.

4 Durchstechflaschen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/497/002

EU/1/08/497/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 500 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Nplate 500 µg Pulver zur Herstellung einer Injektion
Romiplostim
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 µg

6. WEITERE ANGABEN

Amgen Europe B.V.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON FÜR DAS REKONSTITUTIONSKIT OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 250 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml entnehmbares Volumen der Lösung 250 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
1 Packung enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 0,72 ml Lösungsmittel.
1 Kolbenstange für die Fertigspritze.
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.
1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
4 Alkoholtupfer.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/497/006 - Einzelpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 250 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON FÜR DAS REKONSTITUTIONSKIT MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 250 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml entnehmbares Volumen der Lösung 250 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Packung enthält:

Bündelpackung: enthält 4 Einzelpackungen

Jede Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
- 1 Fertigspritze mit 0,72 ml Lösungsmittel.
- 1 Kolbenstange für die Fertigspritze.
- 1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.
- 1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
- 1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
- 4 Alkoholtupfer.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/497/005 - Einzelpackung
EU/1/08/497/006 - 4er-Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 250 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DAS WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Nplate
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,72 ml

6. WEITERE ANGABEN

Für das 250 µg-Kit

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER KARTON FÜR DAS REKONSTITUTIONSKIT OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 500 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml entnehmbares Volumen der Lösung 500 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
1 Packung enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 1,2 ml Lösungsmittel.
1 Kolbenstange für die Fertigspritze.
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.
1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
4 Alkoholtupfer.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/497/008 - Einzelpackung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 500 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON FÜR DAS REKONSTITUTIONSKIT MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Romiplostim

2. WIRKSTOFF

Durchstechflasche mit 500 Mikrogramm Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml entnehmbares Volumen der Lösung 500 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Packung enthält:

Bündelpackung: enthält 4 Einzelpackungen

Jede Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
- 1 Fertigspritze mit 1,2 ml Lösungsmittel.
- 1 Kolbenstange für die Fertigspritze.
- 1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.
- 1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
- 1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
- 4 Alkoholtupfer.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution: 24 Stunden, wenn bei 25 °C oder im Kühlschrank gelagert (2 °C – 8 °C) sowie in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt aufbewahrt wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/497/007 - Einzelpackung

EU/1/08/497/008 - 4er-Packung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nplate 500 Mikrogramm

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DAS WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Nplate
Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

Für das 500 µg-Kit

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Romiplostim

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nplate und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nplate beachten?
3. Wie ist Nplate anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nplate aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nplate und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Nplate ist Romiplostim. Dies ist ein Protein, das angewendet wird, um niedrige Blutplättchenzahlen bei Patienten mit primärer Immuntrombozytopenie (ITP) zu behandeln. ITP ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem Ihres Körpers die eigenen Blutplättchen zerstört. Blutplättchen sind die Zellen in Ihrem Blut, die dabei helfen, Wunden zu verschließen und Blut gerinnen zu lassen. Sehr niedrige Blutplättchenzahlen können zu Blutergüssen und schweren Blutungen führen.

Nplate wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ITP angewendet, bei denen die Milz entfernt oder nicht entfernt wurde und die bereits mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, ohne dass diese Behandlungen anschlugen. Nplate wird auch zur Behandlung von Kindern mit chronischer ITP im Alter von 1 Jahr und älter angewendet, bei denen die Milz entfernt oder nicht entfernt wurde und die bereits mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, ohne dass diese Behandlungen anschlugen.

Nplate stimuliert das Knochenmark (der Teil des Knochens, der Blutzellen bildet), mehr Blutplättchen zu produzieren. Dies soll dabei helfen, der Bildung von Blutergüssen und Blutungen, die mit der ITP zusammenhängen, vorzubeugen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nplate beachten?

Nplate darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Romiplostim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel sind, die durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *Escherichia coli* (*E. coli*) hergestellt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Wenn Sie die Therapie mit Nplate nicht fortsetzen, ist es wahrscheinlich, dass eine niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) wieder auftritt. Wenn Sie Nplate absetzen, muss Ihre Blutplättchenzahl überwacht werden, und Ihr Arzt wird mit Ihnen die geeigneten Vorsichtsmaßnahmen besprechen.
- Wenn bei Ihnen ein Risiko für Blutgerinnsel besteht oder wenn Blutgerinnsel in Ihrer Familie häufig vorkommen. Das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln kann ebenfalls erhöht sein, wenn Sie:
 - Probleme mit der Leber haben;
 - eine ältere Person sind (65 Jahre und älter);
 - bettlägerig sind;
 - Krebs haben;
 - die Pille zur Empfängnisverhütung einnehmen oder eine Hormonersatztherapie durchführen;
 - kürzlich einer Operation unterzogen wurden oder eine Verletzung erlitten haben;
 - adipös (übergewichtig) sind;
 - Raucher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nplate anwenden.

Wenn Sie eine sehr hohe Blutplättchenzahl haben, kann dies das Risiko eines Blutgerinnsels erhöhen. Ihr Arzt wird Ihre Dosis von Nplate anpassen, um zu gewährleisten, dass Ihre Blutplättchenzahl nicht zu hoch wird.

Veränderungen des Knochenmarks (erhöhtes Retikulin und mögliche Knochenmarkfibrose)

Die Langzeitanwendung von Nplate kann Veränderungen in Ihrem Knochenmark hervorrufen. Diese Veränderungen können dazu führen, dass abnorme Blutzellen entstehen oder Ihr Körper geringere Mengen an Blutzellen produziert. Die milde Form dieser Veränderungen im Knochenmark wird als „erhöhtes Retikulin“ bezeichnet und wurde in klinischen Studien mit Nplate beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob sich diese Veränderungen zu einer schwereren Form namens „Fibrose“ entwickeln können. Zeichen für eine Veränderung des Knochenmarks können abnorme Werte in Ihrem Blutbild sein. Ihr Arzt wird entscheiden, ob abnorme Blutbilder bei Ihnen bedeuten, dass Ihr Knochenmark untersucht oder ob die Behandlung mit Nplate beendet werden soll.

Verschlechterung von Blutkrebserkrankungen

Ihr Arzt wird möglicherweise beschließen, eine Knochenmarkbiopsie vorzunehmen, sofern entschieden wird, dass dies zur Sicherung der Diagnose einer ITP und zum Ausschluss einer anderen Erkrankung, wie z. B. des Myelodysplastischen Syndroms (MDS), notwendig ist. Wenn Sie unter MDS leiden und Nplate erhalten, könnte sich Ihre Blastenzellanzahl erhöhen, und der Status Ihres MDS könnte sich so verschlechtern, dass sich daraus eine akute myeloische Leukämie, eine Form von Blutkrebs, entwickelt.

Verlust des Ansprechens auf Romiplostim

Sollten Sie mit einer Romiplostim-Behandlung einen Verlust des Ansprechens erfahren oder sollte das Aufrechterhalten des Thrombozytenansprechens ausbleiben, wird Ihr Arzt nach der Ursache suchen. Er wird dabei überprüfen, ob bei Ihnen eine Zunahme von Knochenmarkfasern (Retikulin) vorliegt oder ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Romiplostim neutralisieren.

Kinder und Jugendliche

Nplate ist zur Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr nicht empfohlen.

Anwendung von Nplate zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn Sie auch Arzneimittel anwenden, die Blutgerinnsel verhindern (Antikoagulanzen oder Antiplättchentherapie), ist das Risiko einer Blutung höher. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin anwenden, welche Sie möglicherweise zur Behandlung Ihrer ITP erhalten, können diese bei gleichzeitiger Anwendung von Nplate möglicherweise reduziert oder abgesetzt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Nplate wird für die Anwendung während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, es wurde von Ihrem Arzt verordnet.

Es ist nicht bekannt, ob Romiplostim in die Muttermilch übertritt. Wenn Sie stillen, wird die Anwendung von Nplate nicht empfohlen. Die Entscheidung, ob das Stillen abgebrochen werden soll oder ob die Behandlung mit Romiplostim abgebrochen werden soll, sollte unter Beachtung des Nutzens des Stillens für Ihr Kind und unter Beachtung des Nutzens der Romiplostim-Behandlung für Sie getroffen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen, da manche Nebenwirkungen (z. B. vorübergehende Schwindelanfälle) Ihre Fähigkeit, dies sicher zu tun, beeinträchtigen könnten.

3. Wie ist Nplate anzuwenden?

Erwachsene und Kinder (1 bis 17 Jahre):

Nplate wird unter der direkten Aufsicht Ihres Arztes angewendet. Er wird die bei Ihnen angewendete Menge Nplate genau kontrollieren.

Nplate wird einmal wöchentlich als Injektion unter die Haut (subkutan) gegeben.

Ihre Anfangsdosis ist 1 Mikrogramm Nplate pro Kilogramm Ihres Körpergewichtes einmal pro Woche. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viel Sie anwenden müssen. Nplate sollte einmal pro Woche injiziert werden, um Ihre Blutplättchenzahl hoch zu halten. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutproben nehmen, um zu messen, wie Ihre Blutplättchen ansprechen, und wird Ihre Dosis gegebenenfalls anpassen.

Sobald Ihre Blutplättchenzahl unter Kontrolle ist, wird Ihr Arzt fortfahren, Ihr Blut regelmäßig zu kontrollieren. Ihre Dosis wird möglicherweise weiter angepasst, um eine langfristige Kontrolle Ihrer Blutplättchenzahl aufrechtzuerhalten.

Kinder (im Alter von 1 bis 17 Jahre): Zusätzlich zur Anpassung Ihrer Dosis basierend auf den Blutplättchenzahlen wird Ihr Arzt auch Ihr Körpergewicht regelmäßig messen, um Ihre Dosis anzupassen.

Wenn Sie eine größere Menge von Nplate angewendet haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Sie die richtige Menge Nplate erhalten. Wenn Ihnen eine größere Menge Nplate gegeben wurde als vorgesehen, werden Sie möglicherweise keine körperlichen Symptome verspüren. Allerdings kann die Anzahl Ihrer Blutplättchen einen sehr hohen Wert erreichen und somit zu einem erhöhten Risiko für Blutgerinnsel führen. Sollte Ihr Arzt vermuten, dass Sie eine größere Menge Nplate erhalten haben als vorgesehen, wird empfohlen, dass Sie auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und dass Sie umgehend eine angemessene Behandlung erhalten.

Wenn Sie eine kleinere Menge von Nplate angewendet haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Sie die richtige Menge an Nplate erhalten. Wenn Sie weniger Nplate erhalten haben, als Sie sollten, werden Sie möglicherweise keinerlei körperliche Symptome verspüren. Allerdings kann sich die Anzahl Ihrer Blutplättchen verringern, und dies kann das Risiko für Blutungen erhöhen. Deshalb wird empfohlen, dass Sie bezüglich jeglicher Zeichen oder Symptome für Nebenwirkungen überwacht werden und eine sofortige angemessene Behandlung erhalten, wenn Ihr Arzt den Verdacht hat, dass Sie weniger Nplate erhalten haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Anwendung von Nplate vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis Nplate vergessen haben, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, wann Sie die nächste Dosis erhalten sollen.

Wenn Sie die Anwendung von Nplate abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von Nplate abbrechen, ist es wahrscheinlich, dass die niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) wieder auftritt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Anwendung von Nplate beenden sollten.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche Nebenwirkungen bei Erwachsenen mit ITP

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen;
- Allergische Reaktion;
- Infektion der oberen Atemwege.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Störungen des Knochenmarks, inklusive der Vermehrung von Fasern im Knochenmark (Retikulin);
- Schlafstörungen (Insomnie);
- Schwindelgefühl;
- Kribbeln oder Taubheit der Hände oder Füße (Parästhesien);
- Migräne;
- Plötzlich auftretende Rötungen der Haut;
- Blutgerinnsel in einer Lungenarterie (Lungenembolie);
- Übelkeit;
- Durchfall;
- Bauchschmerzen;
- Magenverstimmung (Dyspepsie);

- Verstopfung;
- Jucken der Haut (Pruritus);
- Unterhautblutungen (Ekchymose);
- Blutergüsse (Quetschungen);
- Hautausschlag;
- Gelenkschmerzen (Arthralgie);
- Muskelschmerzen oder -schwäche (Myalgie);
- Schmerzen in den Händen und Füßen;
- Muskelkrämpfe;
- Rückenschmerzen;
- Knochenschmerzen;
- Müdigkeit (Fatigue);
- Reaktionen an der Einstichstelle;
- Schwellung der Hände und Füße (periphere Ödeme);
- Grippeähnliche Symptome (Influenza-ähnliche Erkrankung);
- Schmerzen;
- Schwäche (Asthenie);
- Fieber (Pyrexie);
- Schüttelfrost;
- Prellungen;
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, was zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann (Angioödem);
- Gastroenteritis;
- Herzklopfen;
- Entzündung der Nebenhöhlen (Sinusitis);
- Entzündung der oberen Atemwege (Bronchitis);
- Blutgerinnsel in den Venen (tiefe Venenthrombose).

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen (kann sich bei Blut- oder Urinuntersuchungen zeigen)

- Niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) und niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) nach Absetzen von Nplate;
- Über das Normalmaß hinaus erhöhte Blutplättchenzahl (Thrombozytose);
- Anämie.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Knochenmarkversagen; Knochenmarkstörung, die Vernerbung verursacht (Myelofibrose); vergrößerte Milz (Splenomegalie); Blutung der Vagina (vaginale Hämorrhagie); Blutung im Enddarm (rektale Hämorrhagie); blutender Mund (Hämorrhagie im Mund); Blutung an der Injektionsstelle (Hämorrhagie an der Injektionsstelle);
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt); erhöhte Herzfrequenz;
- Schwindelgefühl oder ein Drehschwindel (Vertigo);
- Probleme mit den Augen, einschließlich: Blutung in den Augen (konjunktivale Hämorrhagie); Schwierigkeiten bei der Fokussierung oder verschwommenes Sehen (Störungen der Akkommodation, Stauungspapille oder Augenfunktionsstörung); Blindheit; juckende Augen (Augenpruritus); verstärkter Tränenfluss (gesteigerte Tränensekretion); Sehstörungen;
- Probleme mit dem Verdauungssystem, einschließlich: Erbrechen; Mundgeruch (schlechter Atem); Schwierigkeiten beim Schlucken (Dysphagie); Verdauungsstörung oder Sodbrennen (gastroösophagealer Reflux); Blut im Stuhl (Hämatochezie); Magenbeschwerden; Geschwüre im Mund oder Blasen im Mund (Stomatitis); verfärbte Zähne (Zahnverfärbungen);
- Gewichtsabnahme; Gewichtszunahme; Alkoholintoleranz; Appetitverlust (Anorexie oder verringerter Appetit); Dehydratation;
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise); Brustschmerzen; Reizbarkeit; Schwellung des Gesichtes (Gesichtsödem); Hitzegefühl; erhöhte Körpertemperatur; Nervosität;

- Virusgrippe; örtlich begrenzte Infektion; Entzündung der Nasen- und Rachenräume (Nasopharyngitis);
- Probleme mit der Nase und dem Rachen, einschließlich: Husten; laufende Nase (Rhinorrhö); trockener Hals; Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten bei der Atmung (Dyspnoe); Verstopfung der Nase; schmerzhafte Atmung (schmerzhafte Respiration);
- Schmerzhafte geschwollene Gelenke, verursacht durch Harnsäure (Produkt der Nahrungsverwertung) (Gicht);
- Anspannung der Muskeln; Muskelschwäche; Schulterschmerzen; Muskelzuckungen;
- Probleme mit Ihrem Nervensystem, einschließlich unfreiwilliger Muskelkontraktionen (Klonus); Schmeckstörung (Dysgeusie); herabgesetzte Schmeckempfindung (Hypogeusie); herabgesetzte Empfindung auf Sinnesreize, speziell in der Haut (Hypästhesie); Veränderung der Nervenfunktion in den Armen und Beinen (periphere Neuropathie); Blutgerinnsel in venösen Hirngefäßen (Sinus-transversus-Thrombose);
- Depression; Alpträume;
- Haarausfall (Alopezie); Lichtempfindlichkeit (Photosensitivitätsreaktion); Akne; allergische Reaktion in der Haut nach Kontakt mit dem Allergen (Kontaktdermatitis); Manifestation an der Haut mit Ausschlag und Blasen (Ekzem); trockene Haut; Rötung der Haut (Erythem); schwerer schuppiger oder schälender Hautausschlag (exfoliativer Hautausschlag); ungewöhnliches Haarwachstum; Verdickung und Jucken der Haut aufgrund wiederholten Kratzens (Prurigo); Blutung unter der Hautoberfläche oder Bluterguss unter der Haut (Purpura); knötchenförmiger Hautausschlag (papulöser Hautausschlag); juckender Hautausschlag (pruritischer Hautausschlag); generalisierter juckender Hautausschlag (Urtikaria); Knötchen auf der Haut (Noduli auf der Haut); ungewöhnlicher Geruch der Haut (abnormer Hautgeruch);
- Kreislaufprobleme, einschließlich Blutgerinnsel in der Lebervene (Pfortaderthrombose); niedriger Blutdruck (Hypotonie); erhöhter Blutdruck; Verstopfung eines Blutgefäßes (periphere Embolie); verminderter Blutfluss in Händen, Knöcheln oder Füßen (periphere Ischämie); Schwellung und Gerinnsel in einer Vene, die möglicherweise äußerst empfindlich ist, wenn sie berührt wird (Phlebitis oder oberflächliche Thrombophlebitis); Blutgerinnsel (Thrombose);
- Ein seltenes Krankheitsbild, das durch Episoden von brennendem Schmerz, Rötung und Wärme in den Füßen und Händen charakterisiert ist (Erythromelalgie).

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen (kann sich bei Blut- oder Urinuntersuchungen zeigen)

- Eine seltene Art der Anämie, bei der sowohl rote Blutzellen, weiße Blutzellen als auch Plättchen in ihrer Zahl vermindert sind (aplastische Anämie);
- Erhöhte Anzahl weißer Blutzellen (Leukozytose);
- Exzessive Plättchenproduktion (Thrombozythämie); erhöhte Plättchenzahl; abnorme Zahl der Zellen im Blut, die Blutungen verhindern (abnorme Plättchenzahl);
- Veränderung in manchen Blutuntersuchungen (Erhöhung der Transaminase; Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Blut);
- Oder Krebs der weißen Blutzellen (Multiples Myelom);
- Proteine im Urin.

Mögliche Nebenwirkungen bei Kindern mit ITP

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Infektion der oberen Atemwege;
- Schmerzen in Mund und Rachen (oropharyngeale Schmerzen);
- Juckende, laufende oder verstopfte Nase (Rhinitis);
- Husten;
- Schmerzen im Oberbauch;
- Durchfall;
- Hautausschlag;
- Fieber (Pyrexie);
- Blutergüsse (Quetschungen).

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Gastroenteritis;
- Halsschmerzen und Beschwerden beim Schlucken (Pharyngitis);
- Entzündung der Augen (Konjunktivitis);
- Infektion der Ohren;
- Entzündung der Nebenhöhlen (Sinusitis);
- Schwellungen der Gliedmaßen/Hände/Füße;
- Blutung unter der Hautoberfläche oder Bluterguss unter der Haut (Purpura);
- Juckender Hautausschlag (Urtikaria).

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Über das Normalmaß hinaus erhöhte Blutplättchenzahl (Thrombozytose).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nplate aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel kann, sofern in der Originalverpackung aufbewahrt, für einen Zeitraum von 30 Tagen aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Nplate enthält**

- Der Wirkstoff ist Romiplostim.

Jede Durchstechflasche Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält insgesamt 230 Mikrogramm Romiplostim. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125 Mikrogramm Romiplostim entnommen werden können. Nach Auflösung enthalten 0,25 ml entnehmbare Menge der Injektionslösung 125 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

Jede Durchstechflasche Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält insgesamt 375 Mikrogramm Romiplostim. Jede Durchstechflasche enthält eine

zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 Mikrogramm Romiplostim entnommen werden können. Nach Auflösung enthalten 0,5 ml entnehmbare Menge der Injektionslösung 250 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

Jede Durchstechflasche Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält insgesamt 625 Mikrogramm Romiplostim. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 Mikrogramm Romiplostim entnommen werden können. Nach Auflösung enthält 1 ml entnehmbare Menge der Injektionslösung 500 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.

Wie Nplate aussieht und Inhalt der Packung

Nplate ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und wird in einer Durchstechflasche aus Glas für eine Einzeldosis bereitgestellt.

Der Karton enthält 1 oder 4 Durchstechflasche(n) mit entweder 125 Mikrogramm (beigefarbener Deckel), 250 Mikrogramm (roter Deckel) oder 500 Mikrogramm (blauer Deckel) Romiplostim.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Hersteller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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 Vilnius 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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.
Italia
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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rekonstitution:

Nplate ist ein steriles, aber nicht konserviertes Arzneimittel und nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nplate sollte gemäß guter aseptischer Praxis rekonstituiert werden.

- **Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung** sollte mit 0,44 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,25 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

oder

- **Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung** sollte mit 0,72 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 0,5 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

oder

- **Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung** sollte mit 1,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden, um ein entnehmbares Volumen von 1 ml zu erzielen. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 µg Romiplostim entnommen werden können (siehe untenstehende Tabelle „Inhalt der Durchstechflasche“).

Inhalt der Durchstechflasche:

Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch	Gesamtmenge Romiplostim in der Durchstechflasche		Volumen sterilen Wassers für Injektionszwecke		Entnehmbares Arzneimittel und Volumen	Endkonzentration
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg in 0,25 ml	500 µg/ml
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg in 0,50 ml	500 µg/ml
500 µg	625 µg	+	1,20 ml	=	500 µg in 1,00 ml	500 µg/ml

Es sollte nur steriles Wasser für Injektionszwecke zur Rekonstitution des Arzneimittels verwendet werden. Natriumchlorid-Lösungen oder bakteriostatisches Wasser sollten zur Rekonstitution des Arzneimittels nicht verwendet werden.

Das Wasser für Injektionszwecke wird in die Durchstechflasche injiziert. Der Inhalt der Durchstechflasche kann während der Auflösung vorsichtig geschwenkt und gewendet werden. **Die Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt oder heftig bewegt werden.** Im Allgemeinen dauert die

Auflösung von Nplate weniger als 2 Minuten. Untersuchen Sie die Lösung vor der Anwendung optisch auf Partikel und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung sollte klar und farblos sein und sollte nicht angewendet werden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C), vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Verdünnung (notwendig, falls die berechnete individuelle Patientendosis weniger als 23 µg beträgt)

Die anfängliche Rekonstitution von Romiplostim mit den entsprechenden Volumina an sterilem Wasser für Injektionszwecke führt zu einer Konzentration von 500 µg/ml für alle Durchstechflaschengrößen. Falls die berechnete individuelle Patientendosis weniger als 23 µg beträgt, ist ein zusätzlicher Verdünnungsschritt auf 125 µg/ml mit **konservierungsmittelfreier, steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion** notwendig, um ein korrektes Volumen sicherzustellen (siehe untenstehende Tabelle).

Anweisungen zur Verdünnung:

Nplate-Durchstechflasche zum Einmalgebrauch	Volumen konservierungsmittelfreier, steriler isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion zum Hinzufügen zur rekonstituierten Durchstechflasche	Konzentration nach der Verdünnung
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
500 µg	3,75 ml	125 µg/ml

Es darf nur konservierungsmittelfreie, sterile isotonische Natriumchloridlösung zur Injektion zur Verdünnung verwendet werden. Glucose (5 %) in Wasser oder steriles Wasser zur Injektion dürfen nicht zur Verdünnung verwendet werden. Es wurden keine anderen Verdünnungsmittel getestet.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Rekonstitution bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 4 Stunden bei 25 °C in Einmalspritzen, oder 4 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) in der Original-Durchstechflasche und vor Licht geschützt, nicht überschreiten sollte.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Nplate 250 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Nplate 500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Romiplostim

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nplate und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nplate beachten?
3. Wie ist Nplate anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nplate aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anleitung zur Vorbereitung und Injektion von Nplate

1. Was ist Nplate und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Nplate ist Romiplostim. Dies ist ein Protein, das angewendet wird, um niedrige Blutplättchenzahlen bei Patienten mit primärer Immuntrombozytopenie (ITP) zu behandeln. ITP ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem Ihres Körpers die eigenen Blutplättchen zerstört. Blutplättchen sind die Zellen in Ihrem Blut, die dabei helfen, Wunden zu verschließen und Blut gerinnen zu lassen. Sehr niedrige Blutplättchenzahlen können zu Blutergüssen und schweren Blutungen führen.

Nplate wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit ITP angewendet, bei denen die Milz entfernt oder nicht entfernt wurde und die bereits mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, ohne dass diese Behandlungen anschlugen.

Nplate stimuliert das Knochenmark (der Teil des Knochens, der Blutzellen bildet), mehr Blutplättchen zu produzieren. Dies soll dabei helfen, der Bildung von Blutergüssen und Blutungen, die mit der ITP zusammenhängen, vorzubeugen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nplate beachten?

Nplate darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Romiplostim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel sind, die durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *Escherichia coli* (*E. coli*) hergestellt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Wenn Sie die Therapie mit Nplate nicht fortsetzen, ist es wahrscheinlich, dass eine niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) wieder auftritt. Wenn Sie Nplate absetzen, muss Ihre Blutplättchenzahl überwacht werden, und Ihr Arzt wird mit Ihnen die geeigneten Vorsichtsmaßnahmen besprechen.
- Wenn bei Ihnen ein Risiko für Blutgerinnsel besteht oder wenn Blutgerinnsel in Ihrer Familie häufig vorkommen. Das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln kann ebenfalls erhöht sein, wenn Sie:
 - Probleme mit der Leber haben;
 - eine ältere Person sind (65 Jahre und älter);
 - bettlägerig sind;
 - Krebs haben;
 - die Pille zur Empfängnisverhütung einnehmen oder eine Hormonersatztherapie durchführen;
 - kürzlich einer Operation unterzogen wurden oder eine Verletzung erlitten haben;
 - adipös (übergewichtig) sind;
 - Raucher sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nplate anwenden.

Wenn Sie eine sehr hohe Blutplättchenzahl haben, kann dies das Risiko eines Blutgerinnsels erhöhen. Ihr Arzt wird Ihre Dosis von Nplate anpassen, um zu gewährleisten, dass Ihre Blutplättchenzahl nicht zu hoch wird.

Veränderungen des Knochenmarks (erhöhtes Retikulin und mögliche Knochenmarkfibrose)

Die Langzeitanwendung von Nplate kann Veränderungen in Ihrem Knochenmark hervorrufen. Diese Veränderungen können dazu führen, dass abnorme Blutzellen entstehen oder Ihr Körper geringere Mengen an Blutzellen produziert. Die milde Form dieser Veränderungen im Knochenmark wird als „erhöhtes Retikulin“ bezeichnet und wurde in klinischen Studien mit Nplate beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob sich diese Veränderungen zu einer schwereren Form namens „Fibrose“ entwickeln können. Zeichen für eine Veränderung des Knochenmarks können abnorme Werte in Ihrem Blutbild sein. Ihr Arzt wird entscheiden, ob abnorme Blutbilder bei Ihnen bedeuten, dass Ihr Knochenmark untersucht oder ob die Behandlung mit Nplate beendet werden soll.

Verschlechterung von Blutkrebserkrankungen

Ihr Arzt wird möglicherweise beschließen, eine Knochenmarkbiopsie vorzunehmen, sofern entschieden wird, dass dies zur Sicherung der Diagnose einer ITP und zum Ausschluss einer anderen Erkrankung, wie z. B. des Myelodysplastischen Syndroms (MDS), notwendig ist. Wenn Sie unter MDS leiden und Nplate erhalten, könnte sich Ihre Blastenzellanzahl erhöhen, und der Status Ihres MDS könnte sich so verschlechtern, dass sich daraus eine akute myeloische Leukämie, eine Form von Blutkrebs, entwickelt.

Verlust des Ansprechens auf Romiplostim

Sollten Sie mit einer Romiplostim-Behandlung einen Verlust des Ansprechens erfahren oder sollte das Aufrechterhalten des Thrombozytenansprechens ausbleiben, wird Ihr Arzt nach der Ursache suchen. Er wird dabei überprüfen, ob bei Ihnen eine Zunahme von Knochenmarkfasern (Retikulin) vorliegt oder ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Romiplostim neutralisieren.

Kinder und Jugendliche

Nplate ist zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Nplate zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn Sie auch Arzneimittel anwenden, die Blutgerinnsel verhindern (Antikoagulanzen oder Antiplättchentherapie), ist das Risiko einer Blutung höher. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin anwenden, welche Sie möglicherweise zur Behandlung Ihrer ITP erhalten, können diese bei gleichzeitiger Anwendung von Nplate möglicherweise reduziert oder abgesetzt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Nplate wird für die Anwendung während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, es wurde von Ihrem Arzt verordnet.

Es ist nicht bekannt, ob Romiplostim in die Muttermilch übertritt. Wenn Sie stillen, wird die Anwendung von Nplate nicht empfohlen. Die Entscheidung, ob das Stillen abgebrochen werden soll oder ob die Behandlung mit Romiplostim abgebrochen werden soll, sollte unter Beachtung des Nutzens des Stillens für Ihr Kind und unter Beachtung des Nutzens der Romiplostim-Behandlung für Sie getroffen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen, da manche Nebenwirkungen (z. B. vorübergehende Schwindelanfälle) Ihre Fähigkeit, dies sicher zu tun, beeinträchtigen könnten.

3. Wie ist Nplate anzuwenden?

Nplate wird unter der direkten Aufsicht Ihres Arztes angewendet. Er wird die bei Ihnen angewendete Menge Nplate genau kontrollieren.

Nplate wird einmal wöchentlich als Injektion unter die Haut (subkutan) gegeben.

Ihre Anfangsdosis ist 1 Mikrogramm Nplate pro Kilogramm Ihres Körpergewichtes einmal pro Woche. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viel Sie anwenden müssen. Nplate sollte einmal pro Woche injiziert werden, um Ihre Blutplättchenzahl hoch zu halten. Ihr Arzt wird regelmäßig Blutproben nehmen, um zu messen, wie Ihre Blutplättchen ansprechen, und wird Ihre Dosis gegebenenfalls anpassen.

Sobald Ihre Blutplättchenzahl unter Kontrolle ist, wird Ihr Arzt fortfahren, Ihr Blut regelmäßig zu kontrollieren. Ihre Dosis wird möglicherweise weiter angepasst, um eine langfristige Kontrolle Ihrer Blutplättchenzahl aufrechtzuerhalten.

Wenden Sie Nplate immer exakt so an, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat. Sie sollten bei Ihrem Arzt oder Apotheker nachfragen, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Nplate anzuwenden ist.

Anleitung zur Vorbereitung und Injektion von Nplate

Nach einem angemessenen Training wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise erlauben, dass Sie sich Nplate selbst injizieren. Bitte lesen Sie, wie mit Ihrem Arzt besprochen, die Anleitung zur Injektion von Nplate am Ende der Packungsbeilage durch. Wenn Ihnen Ihr Arzt die Selbstinjektion erlaubt hat,

sollten Sie monatlich bei Ihrem Arzt vorstellig werden, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob Nplate bei Ihnen wirkt oder ob eine Therapiealternative in Erwägung gezogen werden sollte.

Nach dem ersten Monat der Selbstinjektion von Nplate werden Sie nachweisen müssen, dass Sie Nplate immer noch korrekt vorbereiten und injizieren können.

Wenn Sie eine größere Menge von Nplate angewendet haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Sie die richtige Menge Nplate erhalten. Wenn Ihnen eine größere Menge Nplate gegeben wurde als vorgesehen, werden Sie möglicherweise keine körperlichen Symptome verspüren. Allerdings kann die Anzahl Ihrer Blutplättchen einen sehr hohen Wert erreichen und somit zu einem erhöhten Risiko für Blutgerinnsel führen. Sollte Ihr Arzt vermuten, dass Sie eine größere Menge Nplate erhalten haben als vorgesehen, wird empfohlen, dass Sie auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und dass Sie umgehend eine angemessene Behandlung erhalten.

Wenn Ihr Arzt Ihnen erlaubt hat, dass Sie Nplate selbst injizieren dürfen, und Sie mehr Nplate angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie eine kleinere Menge von Nplate angewendet haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Sie die richtige Menge an Nplate erhalten. Wenn Sie weniger Nplate erhalten haben, als Sie sollten, werden Sie möglicherweise keinerlei körperliche Symptome verspüren. Allerdings kann sich die Anzahl Ihrer Blutplättchen verringern, und dies kann das Risiko für Blutungen erhöhen. Deshalb wird empfohlen, dass Sie bezüglich jeglicher Zeichen oder Symptome für Nebenwirkungen überwacht werden und eine sofortige angemessene Behandlung erhalten, wenn Ihr Arzt den Verdacht hat, dass Sie weniger Nplate erhalten haben, als Sie sollten.

Wenn Ihr Arzt Ihnen erlaubt hat, dass Sie Nplate selbst injizieren dürfen, und Sie weniger Nplate angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Nplate vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis Nplate vergessen haben, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, wann Sie die nächste Dosis erhalten sollen.

Wenn Ihnen Ihr Arzt die Selbstinjektion erlaubt hat und Sie vergessen haben, sich eine Injektion zu geben, sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren.

Wenn Sie die Anwendung von Nplate abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von Nplate abbrechen, ist es wahrscheinlich, dass die niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) wieder auftritt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Anwendung von Nplate beenden sollten.

Selbstinjektion von Nplate

Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, dass es für Sie am besten ist, Nplate selbst zu injizieren. Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker werden Ihnen zeigen, wie Sie Nplate selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, sich selbst zu injizieren, wenn Sie nicht trainiert worden sind. Es ist sehr wichtig, dass Sie Nplate richtig vorbereiten und die richtige Dosis anwenden (siehe Abschnitt 7., Anleitung zur Vorbereitung und Injektion von Nplate, am Ende dieser Packungsbeilage).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen;
- Allergische Reaktion;
- Infektion der oberen Atemwege.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Störungen des Knochenmarks, inklusive der Vermehrung von Fasern im Knochenmark (Retikulin);
- Schlafstörungen (Insomnie);
- Schwindelgefühl;
- Kribbeln oder Taubheit der Hände oder Füße (Parästhesien);
- Migräne;
- Plötzlich auftretende Rötungen der Haut;
- Blutgerinnsel in einer Lungenarterie (Lungenembolie);
- Übelkeit;
- Durchfall;
- Bauchschmerzen;
- Magenverstimmung (Dyspepsie);
- Verstopfung;
- Jucken der Haut (Pruritus);
- Unterhautblutungen (Ekchymose);
- Blutergüsse (Quetschungen);
- Hautausschlag;
- Gelenkschmerzen (Arthralgie);
- Muskelschmerzen oder -schwäche (Myalgie);
- Schmerzen in den Händen und Füßen;
- Muskelkrämpfe;
- Rückenschmerzen;
- Knochenschmerzen;
- Müdigkeit (Fatigue);
- Reaktionen an der Einstichstelle;
- Schwellung der Hände und Füße (periphere Ödeme);
- Grippeähnliche Symptome (Influenza-ähnliche Erkrankung);
- Schmerzen;
- Schwäche (Asthenie);
- Fieber (Pyrexie);
- Schüttelfrost;
- Prellungen;
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, was zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann (Angioödem);
- Gastroenteritis;
- Herzklopfen;
- Entzündung der Nebenhöhlen (Sinusitis);
- Entzündung der oberen Atemwege (Bronchitis);
- Blutgerinnsel in den Venen (tiefe Venenthrombose).

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen (kann sich bei Blut- oder Urinuntersuchungen zeigen)

- Niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) und niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) nach Absetzen von Nplate;

- Über das Normalmaß hinaus erhöhte Blutplättchenzahl (Thrombozytose);
- Anämie.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Knochenmarkversagen; Knochenmarkstörung, die Vernerbung verursacht (Myelofibrose); vergrößerte Milz (Splenomegalie); Blutung der Vagina (vaginale Hämorrhagie); Blutung im Enddarm (rektale Hämorrhagie); blutender Mund (Hämorrhagie im Mund); Blutung an der Injektionsstelle (Hämorrhagie an der Injektionsstelle);
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt); erhöhte Herzfrequenz;
- Schwindelgefühl oder ein Drehschwindel (Vertigo);
- Probleme mit den Augen, einschließlich: Blutung in den Augen (konjunktivale Hämorrhagie); Schwierigkeiten bei der Fokussierung oder verschwommenes Sehen (Störungen der Akkommodation, Stauungspapille oder Augenfunktionsstörung); Blindheit; juckende Augen (Augenpruritus); verstärkter Tränenfluss (gesteigerte Tränensekretion); Sehstörungen;
- Probleme mit dem Verdauungssystem, einschließlich: Erbrechen; Mundgeruch (schlechter Atem); Schwierigkeiten beim Schlucken (Dysphagie); Verdauungsstörung oder Sodbrennen (gastroösophagealer Reflux); Blut im Stuhl (Hämatochezie); Magenbeschwerden; Geschwüre im Mund oder Blasen im Mund (Stomatitis); verfärbte Zähne (Zahnverfärbungen);
- Gewichtsabnahme; Gewichtszunahme; Alkoholintoleranz; Appetitverlust (Anorexie oder verringerter Appetit); Dehydratation;
- Allgemeines Unwohlsein (Malaise); Brustschmerzen; Reizbarkeit; Schwellung des Gesichtes (Gesichtsödem); Hitzegefühl; erhöhte Körpertemperatur; Nervosität;
- Virusgrippe; örtlich begrenzte Infektion; Entzündung der Nasen- und Rachenräume (Nasopharyngitis);
- Probleme mit der Nase und dem Rachen, einschließlich: Husten; laufende Nase (Rhinorrhö); trockener Hals; Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten bei der Atmung (Dyspnoe); Verstopfung der Nase; schmerzhaftes Atmen (schmerzhaftes Respiration);
- Schmerzhaft geschwollene Gelenke, verursacht durch Harnsäure (Produkt der Nahrungsverwertung) (Gicht);
- Anspannung der Muskeln; Muskelschwäche; Schulterschmerzen; Muskelzuckungen;
- Probleme mit Ihrem Nervensystem, einschließlich unfreiwilliger Muskelkontraktionen (Klonus); Schmeckstörung (Dysgeusie); herabgesetzte Schmeckempfindung (Hypogeusie); herabgesetzte Empfindung auf Sinnesreize, speziell in der Haut (Hypästhesie); Veränderung der Nervenfunktion in den Armen und Beinen (periphere Neuropathie); Blutgerinnsel in venösen Hirngefäßen (Sinus-transversus-Thrombose);
- Depression; Alpträume;
- Haarausfall (Alopezie); Lichtempfindlichkeit (Photosensitivitätsreaktion); Akne; allergische Reaktion in der Haut nach Kontakt mit dem Allergen (Kontaktdermatitis); Manifestation an der Haut mit Ausschlag und Blasen (Ekzem); trockene Haut; Rötung der Haut (Erythem); schwerer schuppiger oder schälender Hautausschlag (exfoliativer Hautausschlag); ungewöhnliches Haarwachstum; Verdickung und Jucken der Haut aufgrund wiederholten Kratzens (Prurigo); Blutung unter der Hautoberfläche oder Bluterguss unter der Haut (Purpura); knötchenförmiger Hautausschlag (papulöser Hautausschlag); juckender Hautausschlag (pruritischer Hautausschlag); generalisierter juckender Hautausschlag (Urtikaria); Knötchen auf der Haut (Noduli auf der Haut); ungewöhnlicher Geruch der Haut (abnormer Hautgeruch);
- Kreislaufprobleme, einschließlich Blutgerinnsel in der Lebervene (Pfortaderthrombose); niedriger Blutdruck (Hypotonie); erhöhter Blutdruck; Verstopfung eines Blutgefäßes (periphere Embolie); verminderter Blutfluss in Händen, Knöcheln oder Füßen (periphere Ischämie); Schwellung und Gerinnsel in einer Vene, die möglicherweise äußerst empfindlich ist, wenn sie berührt wird (Phlebitis oder oberflächliche Thrombophlebitis); Blutgerinnsel (Thrombose).
- Ein seltenes Krankheitsbild, das durch Episoden von brennendem Schmerz, Rötung und Wärme in den Füßen und Händen charakterisiert ist (Erythromelalgie).

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen (kann sich bei Blut- oder Urinuntersuchungen zeigen)

- Eine seltene Art der Anämie, bei der sowohl rote Blutzellen, weiße Blutzellen als auch Plättchen in ihrer Zahl vermindert sind (aplastische Anämie);
- Erhöhte Anzahl weißer Blutzellen (Leukozytose);
- Exzessive Plättchenproduktion (Thrombozythämie); erhöhte Plättchenzahl; abnorme Zahl der Zellen im Blut, die Blutungen verhindern (abnorme Plättchenzahl);
- Veränderung in manchen Blutuntersuchungen (Erhöhung der Transaminase; Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Blut);
- Oder Krebs der weißen Blutzellen (Multiples Myelom);
- Proteine im Urin.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nplate aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel kann, sofern in der Originalverpackung aufbewahrt, für einen Zeitraum von 30 Tagen aus dem Kühlschrank entnommen und bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nplate enthält

- Der Wirkstoff ist Romiplostim.

Jede Durchstechflasche Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält insgesamt 375 Mikrogramm Romiplostim. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 250 Mikrogramm Romiplostim entnommen werden können. Nach dem Auflösen enthalten 0,5 ml entnehmbare Menge der Injektionslösung 250 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

Jede Durchstechflasche Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält insgesamt 625 Mikrogramm Romiplostim. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 500 Mikrogramm Romiplostim entnommen

werden können. Nach dem Auflösen enthält 1 ml entnehmbare Menge der Injektionslösung 500 Mikrogramm Romiplostim (500 Mikrogramm/ml).

- Die sonstigen Bestandteile sind:
Pulver: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Polysorbat 20.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Wie Nplate aussieht und Inhalt der Packung

Nplate ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und wird in einer 5 ml Durchstechflasche aus Glas für eine Einzeldosis bereitgestellt.

Nplate ist als Einzelpackung oder Bündelpackung mit 4 Einzelpackungen erhältlich. Jede Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche mit 250 Mikrogramm oder 500 Mikrogramm Romiplostim.
- 1 Fertigspritze mit 0,72 ml oder 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke.
- 1 Kolbenstange für die Fertigspritze.
- 1 steriler Adapter für die Durchstechflasche.
- 1 sterile 1 ml Luer-Lock-Spritze.
- 1 sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.
- 4 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Hersteller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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 Vilnius 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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.
Italia
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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

7. Anleitung zur Vorbereitung und Injektion von Nplate

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich selbst Nplate injizieren. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst die Injektion zu geben, bevor Sie ein Training durch Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker erhalten haben. Bitten Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker um Hilfe, wenn Sie Fragen haben, wie Sie injizieren sollen. Es ist sehr wichtig, dass das Arzneimittel korrekt vorbereitet und die richtige Dosis angewendet wird.

Dieser Abschnitt ist in die folgenden Unterabschnitte aufgeteilt:

Bevor Sie beginnen

Schritt 1. Legen Sie die Gegenstände für eine Injektion bereit

Schritt 2. Bereiten Sie die Durchstechflasche für die Anwendung vor, bringen Sie den Adapter für die Durchstechflasche an

Schritt 3. Bereiten Sie die Spritze mit sterilem Wasser vor

Schritt 4. Lösen Sie Nplate durch Injektion von Wasser in die Durchstechflasche auf

Schritt 5. Bereiten Sie eine neue Spritze für die Injektion vor

Schritt 6. Bereiten Sie die Injektionsnadel vor

Schritt 7. Wählen Sie eine Stelle für die Injektion aus und bereiten Sie diese vor

Schritt 8. Injizieren Sie die Nplate-Flüssigkeit

Schritt 9. Entsorgen Sie die Materialien

Bevor Sie beginnen

Lesen Sie die komplette Gebrauchsanleitung sorgfältig durch. Diese Anleitung ist für Patienten gedacht, die bereits durch Angehörige von Gesundheitsberufen, wie z. B. deren Arzt, medizinisches Fachpersonal oder Apotheker, in der Selbstinjektion trainiert wurden. Bitte wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal, falls Sie noch nicht trainiert wurden.

Das Nplate-Kit zur Selbstinjektion muss bis zum Gebrauch in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um die Nplate-Durchstechflasche vor Licht zu schützen. Bewahren Sie das Nplate-Kit zur Selbstinjektion kühl bei 2 °C bis 8 °C auf.

Nplate muss nach Auflösung sofort injiziert werden.

Möglicherweise bleibt überschüssiges Nplate nach der Anwendung der verschriebenen Dosis übrig. Wenden Sie Nplate nicht erneut an! Überschüssiges gelöstes Nplate muss sofort nach Beendigung der Injektion verworfen werden. Restliches Nplate in der Durchstechflasche darf NIEMALS für eine weitere Injektion wiederverwendet werden.

Schritt 1. Legen Sie die Gegenstände für eine Injektion bereit

Gehen Sie wie folgt vor:

- Wählen Sie eine gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche, wie z. B. einen Tisch, aus.
- Nehmen Sie das Nplate-Kit zur Selbstinjektion aus dem Kühlschrank. **Verwenden Sie es nicht, wenn es gefroren ist.** Wenn Sie Fragen zur Aufbewahrung haben, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal für weitere Anweisungen. **Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Kit zur Selbstinjektion. Verwenden Sie dieses nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.** Stellen Sie die Vorbereitungen ein und kontaktieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal.
- **Hinweis:** Wenn Ihr medizinisches Fachpersonal Sie darauf hingewiesen hat, dass für Ihre Nplate-Dosis mehr als eine Nplate-Injektion erforderlich ist, benötigen Sie mehr als ein Kit zur Selbstinjektion. Befolgen Sie die Schritte, wie in dieser Packungsbeilage beschrieben, und benutzen Sie so viele Kits zur Selbstinjektion wie erforderlich, um Ihre verschriebene Nplate-Dosis zu erreichen.
- **Stellen Sie sicher, dass folgende Gegenstände bereitliegen:**

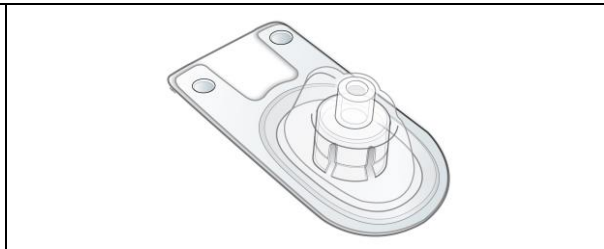
4 x Alkoholtupfer



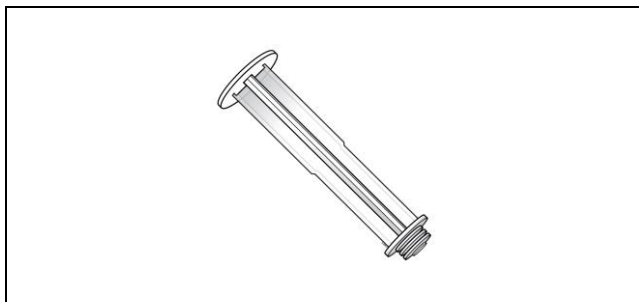
1 x Durchstechflasche mit Pulver, entweder 250 Mikrogramm ODER 500 Mikrogramm



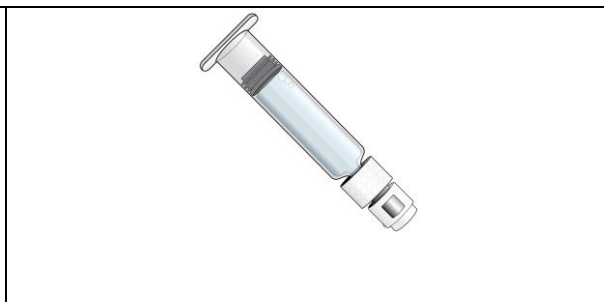
1 x 13 mm Adapter für die Durchstechflasche



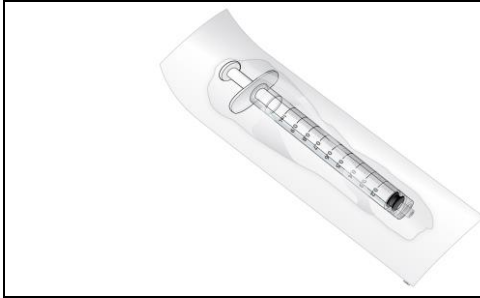
1 x Kolbenstange für die Fertigspritze mit sterilem Wasser



1 x Fertigspritze mit sterilem Wasser



1 x 1 ml Luer-Lock-Spritze



1 x Injektionsnadel mit Sicherheitssystem



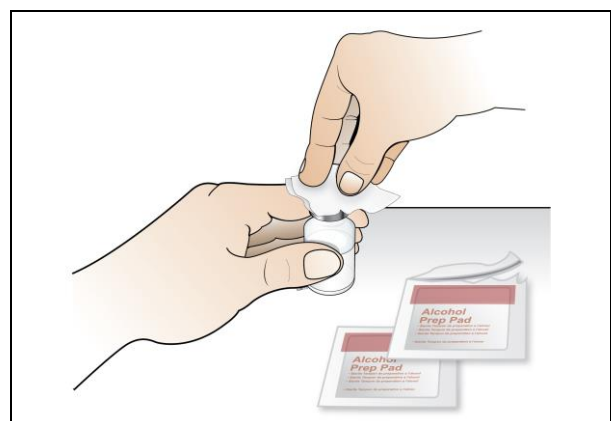
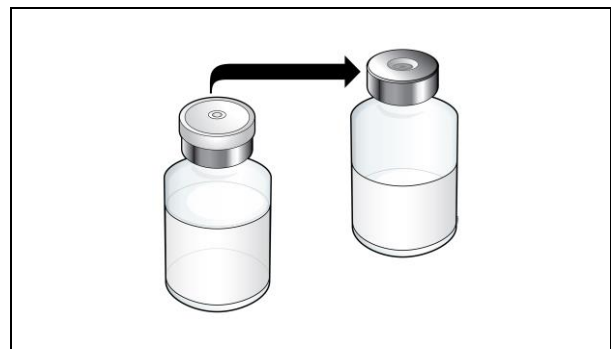
- Öffnen Sie die Packungen **erst**, wenn in der Anleitung angegeben.
- Benutzen Sie **keines** der Einzelteile bei Hinweisen auf Fälschung oder Beschädigung.
- Verwenden Sie **keinen** der Gegenstände erneut.

Schritt 2. Bereiten Sie die Durchstechflasche für die Anwendung vor, bringen Sie den Adapter für die Durchstechflasche an

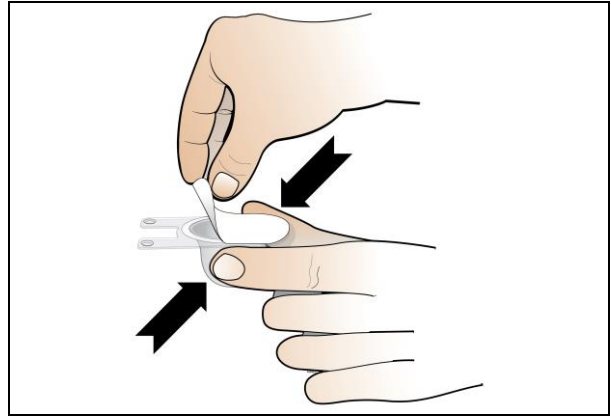
Sie benötigen: 2 Packungen Alkoholtupfer, 1 Durchstechflasche und 1 Packung mit einem Adapter für die Durchstechflasche.

Gehen Sie wie folgt vor:

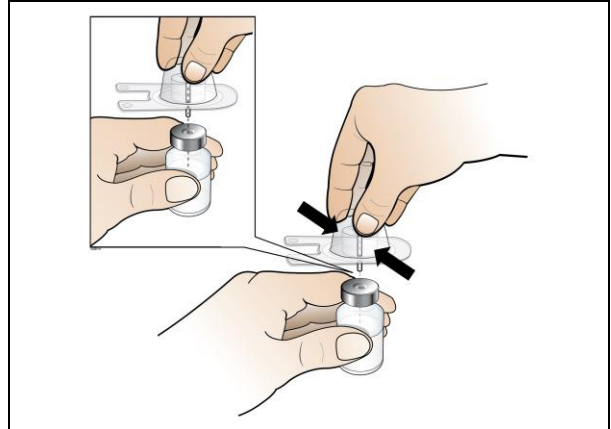
- **Waschen Sie Ihre Hände** mit Seife und warmem Wasser.
- **Reinigen Sie die flache Arbeitsfläche mit einem frischen Alkoholtupfer.**
- **Entfernen Sie den roten (250 Mikrogramm) oder blauen (500 Mikrogramm) Plastikschnappdeckel von der Durchstechflasche.**
- **Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche** mit einem frischen Alkoholtupfer.
- Berühren Sie nach der Reinigung **nicht mehr** den Stopfen der Durchstechflasche.



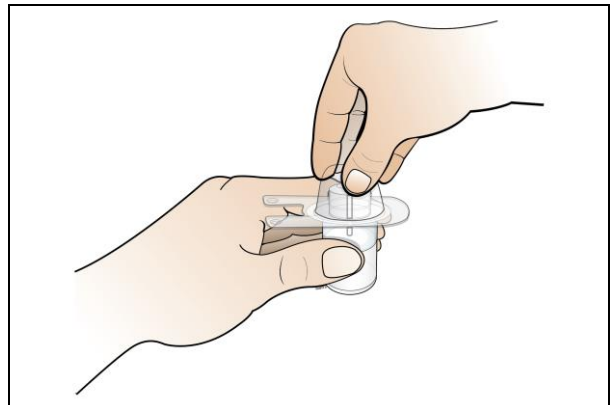
- **Ziehen Sie die Papierabdeckung langsam vom Adapter für die Durchstechflasche. Belassen Sie dabei den Adapter für die Durchstechflasche in der Plastikpackung.**
- **Berühren Sie nicht** den Stopfen der Durchstechflasche oder den Dorn des Adapters für die Durchstechflasche. Belassen Sie dabei den Adapter für die Durchstechflasche in der Plastikverpackung.



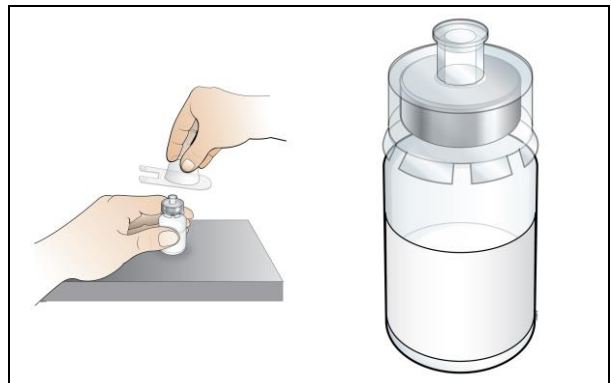
- **Stellen Sie die Durchstechflasche auf den Tisch und positionieren Sie den Dorn des Adapters für die Durchstechflasche mittig auf dem Stopfen der Durchstechflasche. Belassen Sie dabei den Adapter für die Durchstechflasche in der Plastikverpackung.**



- **Drücken Sie den Adapter für die Durchstechflasche so lange auf die Durchstechflasche, bis er fest sitzt und Sie ihn nicht weiter herunterdrücken können.**



- **Entfernen Sie die Plastikverpackung des Adapters für die Durchstechflasche. Belassen Sie dabei den Adapter für die Durchstechflasche auf der Durchstechflasche.**
- **Berühren Sie nicht** das obere Ende des Adapters für die Durchstechflasche.



Schritt 3. Bereiten Sie die Spritze mit sterilem Wasser vor

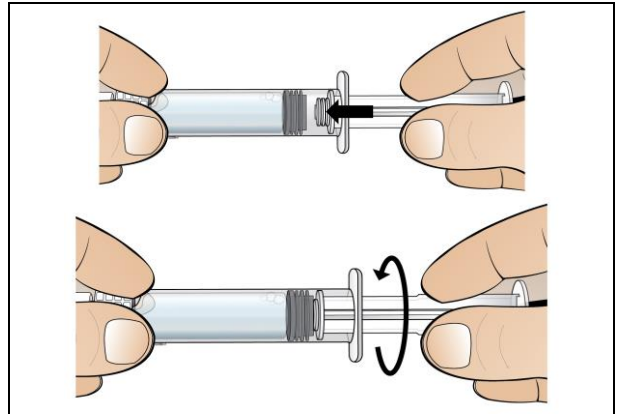
Sie benötigen: Fertigspritze mit Wasser und Kolbenstange.

Bitte beachten Sie Folgendes, bevor Sie mit Schritt 3 beginnen:

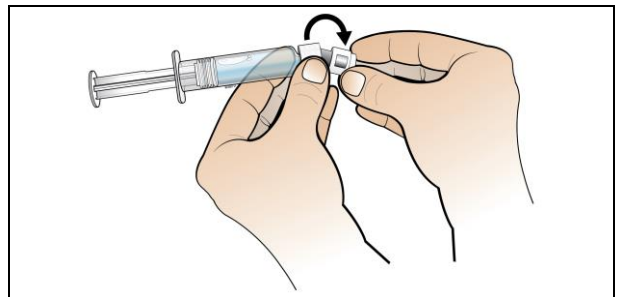
- Die durchsichtige Plastikkolbenstange MUSS immer zuerst befestigt werden, bevor die weiße Spitze der Fertigspritze mit Wasser abgebrochen wird. Führen Sie Schritt 3a vor Schritt 3b durch.

Gehen Sie wie folgt vor:

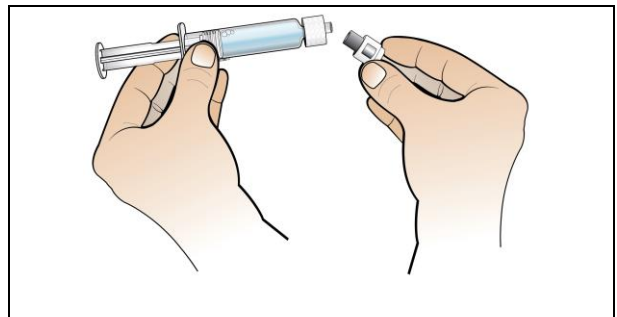
- Schritt 3a: Befestigen Sie die durchsichtige Plastikkolbenstange an der Fertigspritze mit sterilem Wasser**, indem Sie das Ende der Kolbenstange mit dem Gewinde in die Spritze stecken und die Stange vorsichtig im Uhrzeigersinn auf den grauen Kolben der Spritze drehen, bis Sie einen leichten Widerstand spüren. Ziehen Sie nicht zu fest an.



- Schritt 3b: Halten Sie die Spritze mit der einen Hand, während Sie die Spitze der weißen Plastikabdeckung mit der anderen Hand nach unten biegen.** Damit wird das Siegel der weißen Plastikabdeckung aufgebrochen.



- Sobald das Siegel aufgebrochen ist, **reißen Sie die weiße Plastikabdeckung ab.** Sie werden grauen Gummi in der Plastikabdeckung erkennen.



Schritt 4. Lösen Sie Nplate durch Injektion von Wasser in die Durchstechflasche auf

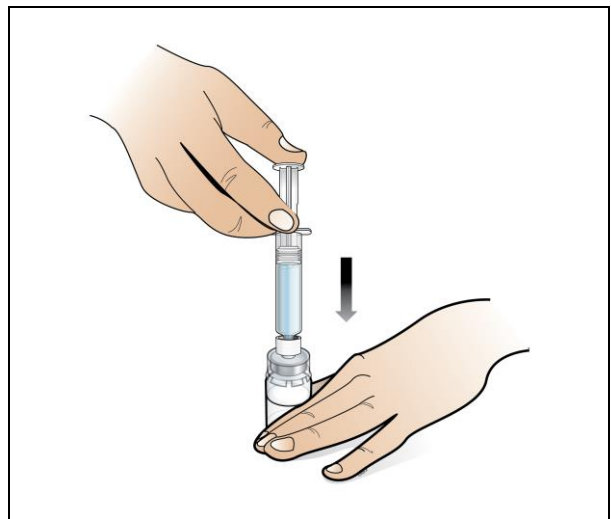
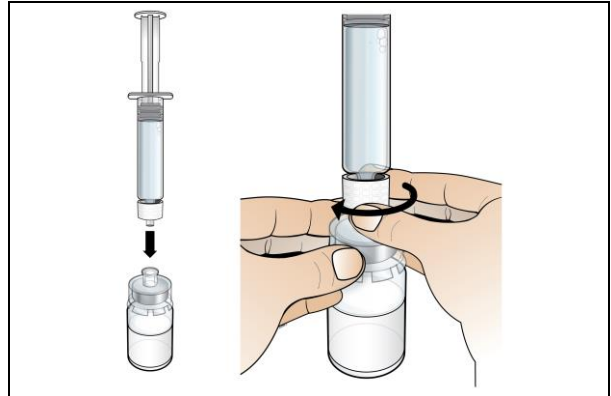
Sie benötigen: Fertigspritze mit sterilem Wasser und Durchstechflasche mit befestigtem Adapter.

Bitte beachten Sie Folgendes, bevor Sie mit Schritt 4 beginnen:

- Vorsichtig und langsam **aflösen**. Dies ist ein Produkt aus Protein, und Proteine können leicht durch unsachgemäßes Mischen und zu starkes Schütteln beschädigt werden.

Gehen Sie wie folgt vor:

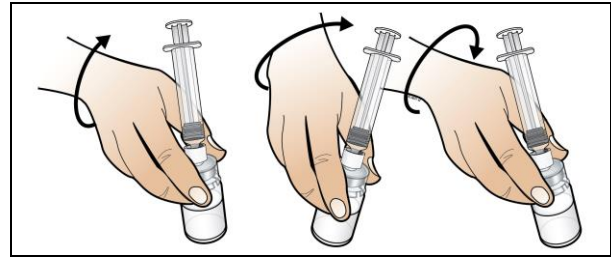
- **Während Sie die Durchstechflasche auf dem Tisch belassen, befestigen Sie die mit Wasser gefüllte Spritze am Adapter für die Durchstechflasche**, indem Sie den Adapter der Durchstechflasche seitlich mit einer Hand festhalten und die Spitze der Spritze mit der anderen Hand im Uhrzeigersinn auf den Adapter drehen, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.
- **Drücken Sie die Kolbenstange sehr langsam und behutsam nach unten, um das gesamte Wasser aus der Spritze in die Durchstechflasche zu injizieren.** Das Wasser muss langsam auf das Pulver fließen.
- Drücken Sie das Wasser **nicht** mit zu viel Kraft in die Durchstechflasche.
- **Hinweis:** Es ist normal, dass sich die Kolbenstange nach der Injektion des Wassers in die Durchstechflasche wieder nach oben bewegt. Sie müssen keinen dauerhaften Druck auf den Kolben ausüben, während Sie Schritt 4 beenden.



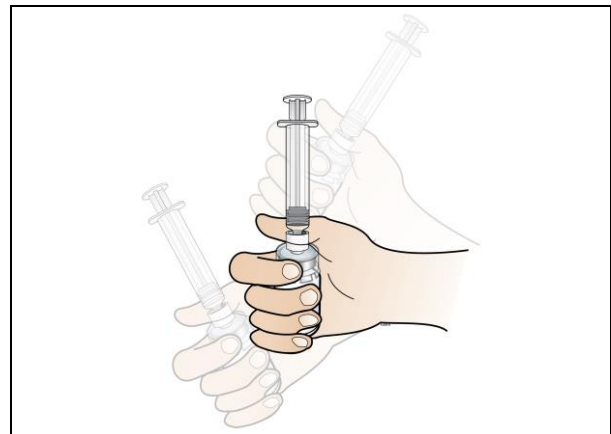
Drücken Sie langsam und behutsam

Bevor Sie fortfahren:

- **Stellen Sie** vor dem Auflösen **sicher**, dass das gesamte Wasser aus der Spritze in die Durchstechflasche injiziert wurde.
- **Halten Sie die Verbindungsstelle zwischen der Durchstechflasche und dem Adapter für die Durchstechflasche mit den Fingern fest und schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam, indem Sie Ihr Handgelenk hin und her bewegen, bis das gesamte Pulver aufgelöst und die Lösung in der Durchstechflasche klar und farblos ist.**
- **Schwenken** Sie die Durchstechflasche behutsam.
- Schütteln Sie die Durchstechflasche **nicht**.
- Rollen Sie die Durchstechflasche **nicht** zwischen den Handflächen.
- **Hinweis:** Es kann bis zu 2 Minuten dauern, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.



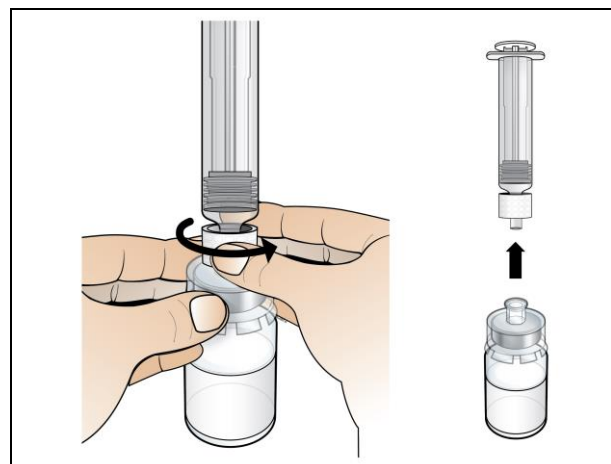
Richtig



Falsch

Bevor Sie fortfahren:

- **Prüfen Sie** die gelöste Flüssigkeit optisch auf Partikel und/oder Verfärbungen. Sie muss klar, farblos und vollständig aufgelöst sein.
- **Hinweis:** Kontaktieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, sollten **Verfärbungen oder Partikel in der Flüssigkeit erkennbar sein**.
- **Stellen Sie sicher**, dass das Pulver vollständig aufgelöst ist, bevor Sie die Spritze entfernen.
- **Sobald Nplate vollständig aufgelöst ist, entfernen Sie die leere Spritze, indem Sie diese gegen den Uhrzeigersinn vom Adapter für die Durchstechflasche drehen.**



- **Entsorgen Sie die leere Spritze** in einem Sicherheitsbehälter für scharfe oder gefährliche Gegenstände. Bewahren Sie die Durchstechflasche mit gelöstem Nplate auf. Bereiten Sie unverzüglich eine neue Spritze für die Injektion vor.
- Verzögern Sie die Injektion von Nplate **nicht**.

Schritt 5. Bereiten Sie eine neue Spritze für die Injektion vor

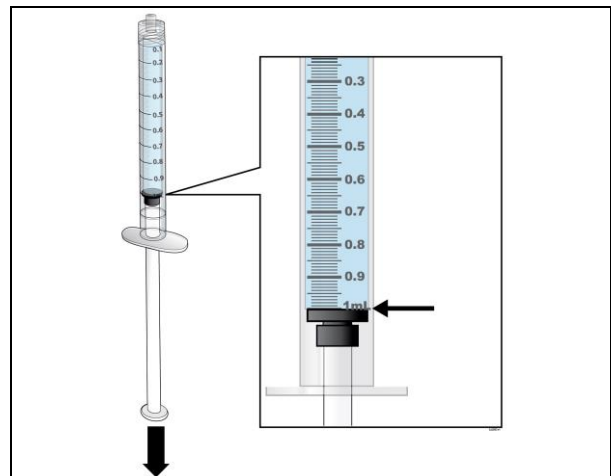
Sie benötigen: eine Packung mit einer neuen 1 ml-Spritze und die Durchstechflasche mit gelöstem, klarem Nplate.

Bevor Sie fortfahren:

- **Überprüfen Sie Ihre Dosis**, bevor Sie mit diesem Schritt beginnen.
- **Hinweis:** Da die Nplate-Flüssigkeit hochwirksam ist, sind Genauigkeit und Dosisbestimmung wichtig.
- **Stellen Sie sicher**, dass alle Luftblasen vor der Injektion entfernt werden.

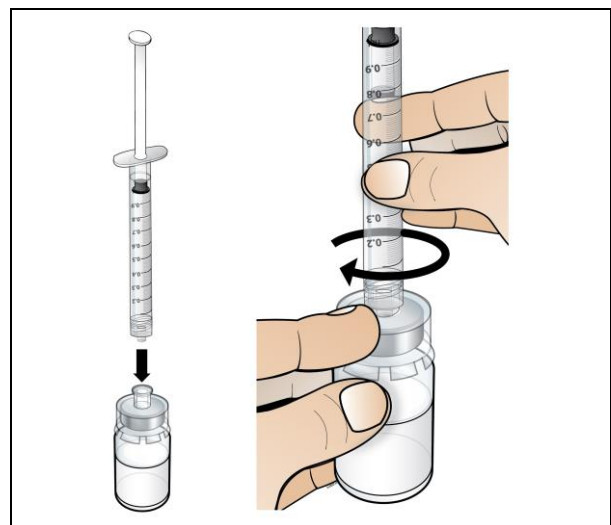
Gehen Sie wie folgt vor:

- **Entnehmen Sie die 1 ml-Spritze aus der Verpackung.**
- **Ziehen Sie bis zur 1 ml-Markierung Luft in die Spritze.**
- Ziehen Sie die Kolbenstange **nicht** über 1 ml hinaus.

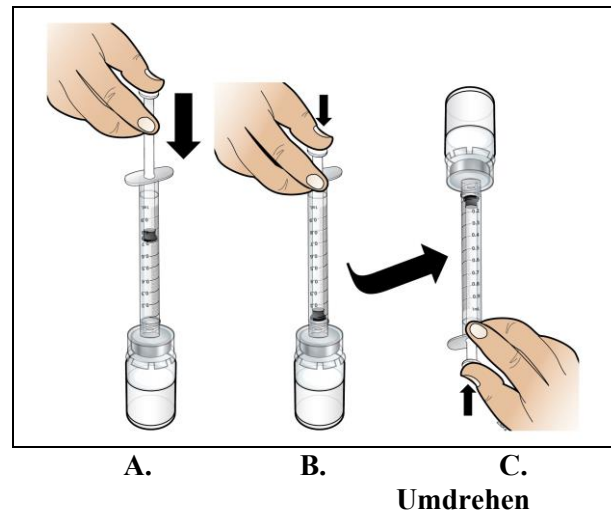


Ziehen Sie bis zur 1 ml-Markierung Luft in die Spritze

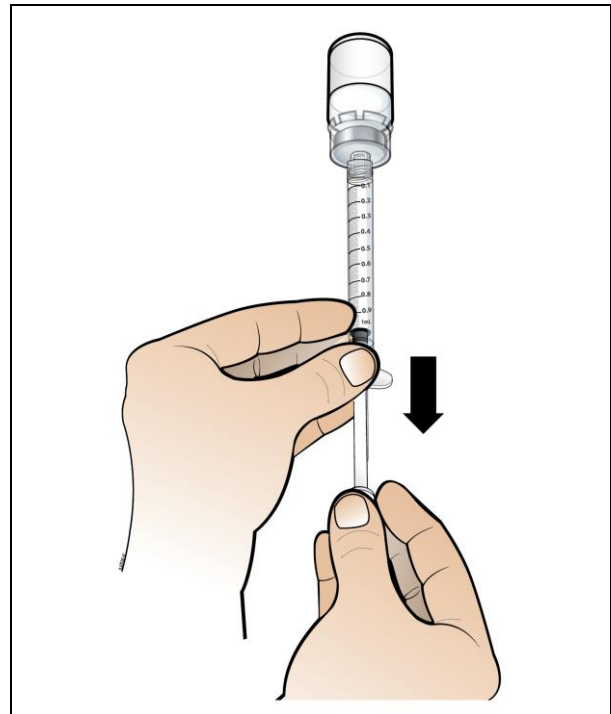
- **Befestigen Sie die 1 ml-Spritze an dem Adapter für die Durchstechflasche** mit gelöstem Nplate, indem Sie die Spitze der Spritze im Uhrzeigersinn auf den Adapter der Durchstechflasche drehen, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.



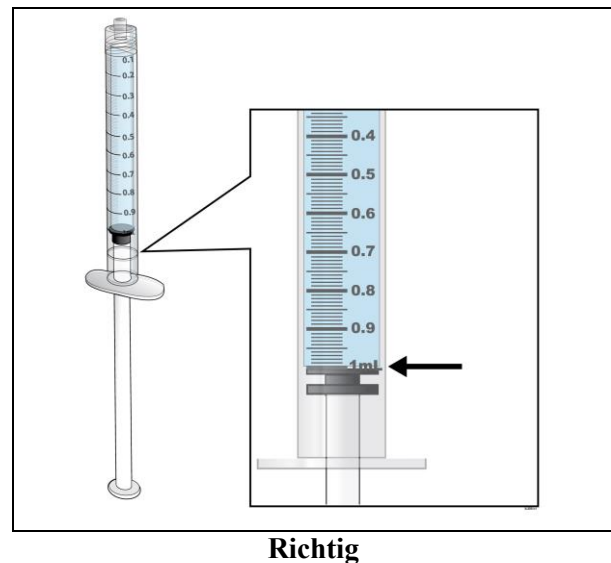
- A. Drücken Sie die Luft in die Durchstechflasche.
- B. Üben Sie weiter Druck auf die Kolbenstange aus.
- C. Drehen Sie die Einheit aus Durchstechflasche und Spritze auf den Kopf, so dass sich die Durchstechflasche direkt über der Spritze befindet.



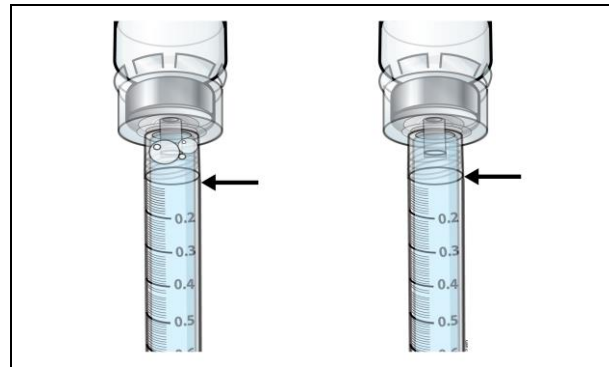
- Ziehen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Spritze auf.
 - Das maximal entnehmbare Volumen beträgt 0,5 ml bei der 250 Mikrogramm-Durchstechflasche und 1 ml bei der 500 Mikrogramm-Durchstechflasche.
- Ziehen Sie die Kolbenstange **nicht** aus der Spritze **heraus**.



- Stellen Sie sicher, dass die Kolbenstange in der Spritze verbleibt.



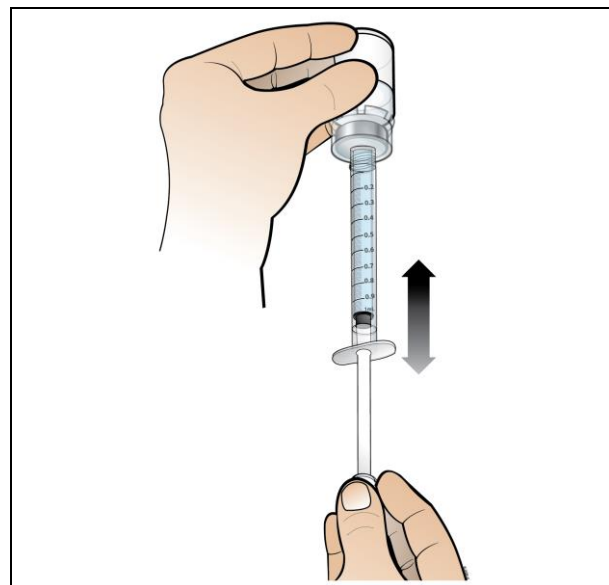
- **Überprüfen und entfernen Sie alle Luftblasen aus der Spritze.**
 - Klopfen Sie vorsichtig mit den Fingern gegen die Spritze, um die Luftblasen von der Flüssigkeit zu trennen.
 - **Drücken Sie die Kolbenstange langsam hoch**, um die Luftblasen aus der Spritze zu drücken.



Luftblasen: Falsch

Richtig

- **Bewegen Sie die Kolbenstange langsam, um nur die Menge zu behalten, die von Ihrem Arzt verschrieben wurde.**
- **Stellen Sie sicher, dass das obere Ende der Kolbenstange mit der Spritzenmarkierung übereinstimmt, die Ihrer verschriebenen Dosis entspricht.** Falls nötig, drücken Sie Flüssigkeit zurück in die Durchstechflasche, um ihre gewünschte Dosis zu erhalten.



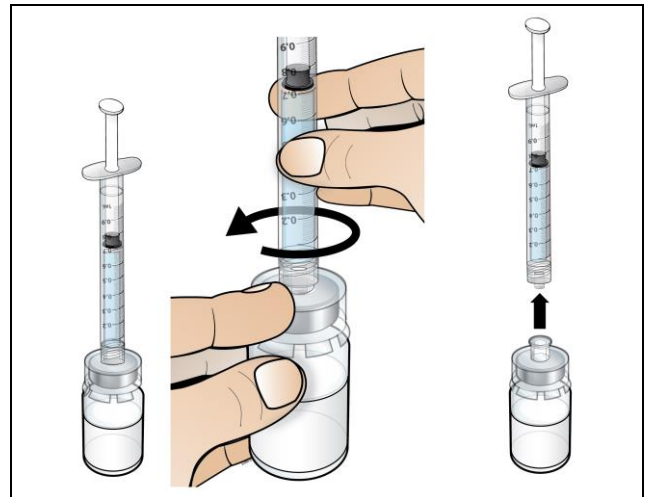
Passen Sie die Menge an Ihre verschriebene Dosis an

- **Stellen Sie durch eine letzte Überprüfung sicher, dass die Ihrer Dosis entsprechende Menge an Flüssigkeit in der Spritze ist und alle Luftblasen entfernt worden sind.**

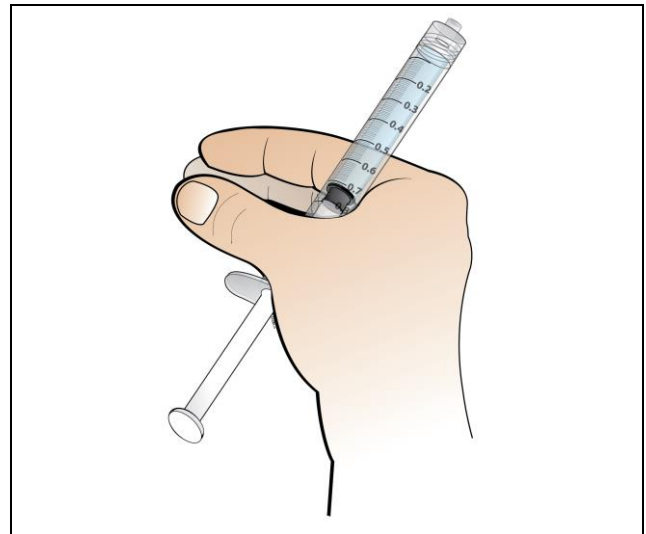
Bevor Sie fortfahren:

- **Stellen Sie sicher**, dass die Ihrer Dosis entsprechende richtige Menge an Flüssigkeit in der Spritze verbleibt.
- **Stellen Sie sicher**, dass alle Luftblasen aus der Spritze entfernt wurden.

- Sobald alle Luftblasen entfernt sind und die Spritze mit der richtigen Dosis gefüllt ist, **drehen Sie die Spritze vom Adapter für die Durchstechflasche ab.**



- **Behalten Sie die gefüllte Spritze in der Hand und berühren Sie nicht die Spitze der Spritze.**
- Legen Sie die Spritze **nicht** ab, nachdem Sie sie von der Durchstechflasche gelöst haben.

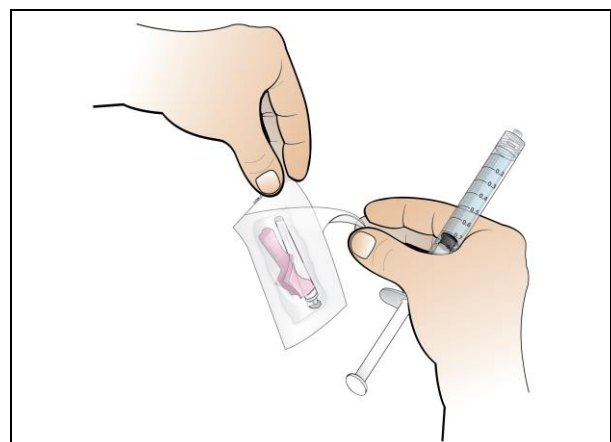


Schritt 6. Bereiten Sie die Injektionsnadel vor

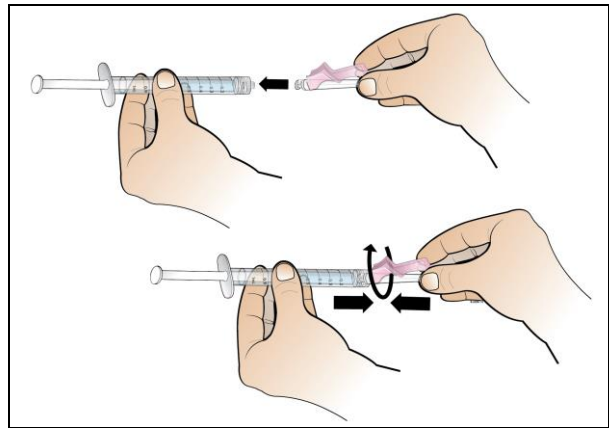
Sie benötigen: Gefüllte Spritze mit der abgemessenen Nplate-Dosis und Injektionsnadel mit Sicherheitssystem.

Gehen Sie wie folgt vor:

- Halten Sie die Spritze so in der Handfläche, dass die Spitze nach oben zeigt. **Entnehmen Sie die Injektionsnadel mit Sicherheitssystem aus der Verpackung.**



- **Befestigen Sie die Injektionsnadel mit Sicherheitssystem an der gefüllten Spritze. Üben Sie starken Druck aus, während Sie drehen, um die Injektionsnadel mit Sicherheitssystem an der Spritze zu befestigen. Zum Einrasten im Uhrzeigersinn in die Luer-Lock-Verbindung drehen.**
- Das Arzneimittel ist jetzt zur Injektion bereit. Fahren Sie UNVERZÜGLICH mit Schritt 7 fort.

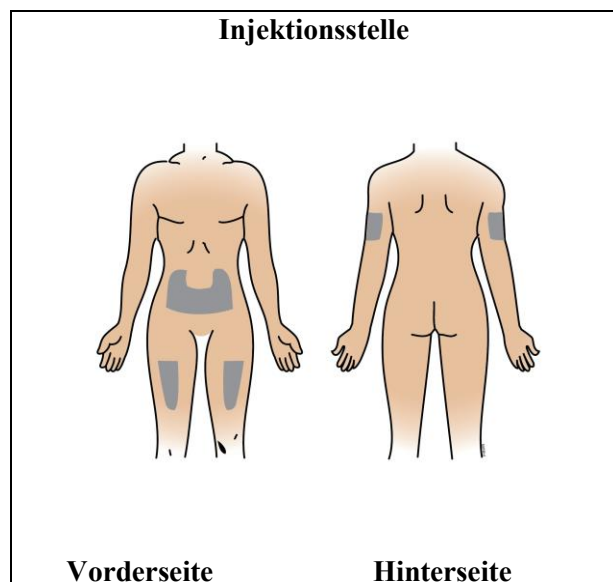


Schritt 7. Wählen Sie eine Stelle für die Injektion aus und bereiten Sie diese vor

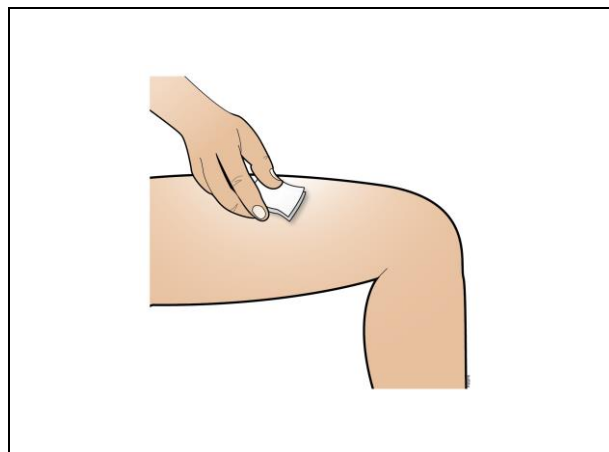
Sie benötigen: frische Alkoholtupfer.

Gehen Sie wie folgt vor:

- **Wählen Sie eine Injektionsstelle aus.** Die drei empfohlenen Injektionsstellen für Nplate sind:
 - Vorderseite des mittleren Bereiches der Oberschenkel
 - Bauchraum, mit Ausnahme der Region 5 cm rund um den Bauchnabel
 - Wenn Ihnen eine andere Person die Injektion gibt, kann diese auch die Außenseite der Oberarme benutzen.
- **Wechseln Sie die Stelle bei jeder Injektion.**



- **Injizieren Sie nicht in Stellen, an denen die Haut empfindlich, geschwollen oder hart ist.**
- **Injizieren Sie nicht** in Stellen mit Narben oder Dehnungsstreifen.
- Wischen Sie mit einem Alkoholtupfer in einer kreisenden Bewegung über die Stelle, an der Nplate injiziert werden soll.
- **Berühren Sie nicht** erneut diese Stelle, bevor Sie die Injektion gegeben haben.

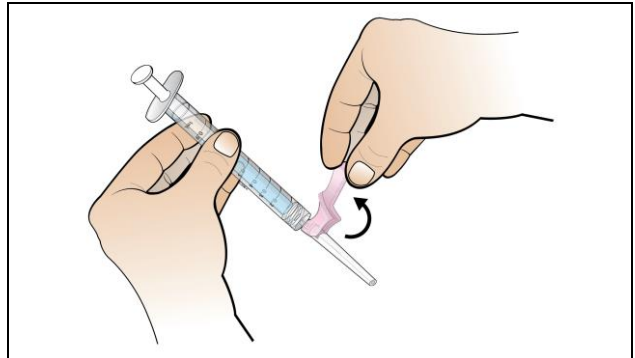


Schritt 8. Injizieren Sie die Nplate-Flüssigkeit

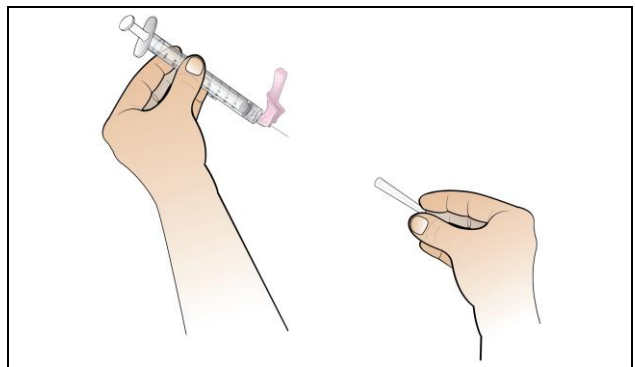
Sie benötigen: Gefüllte Spritze mit befestigter Injektionsnadel.

Gehen Sie wie folgt vor:

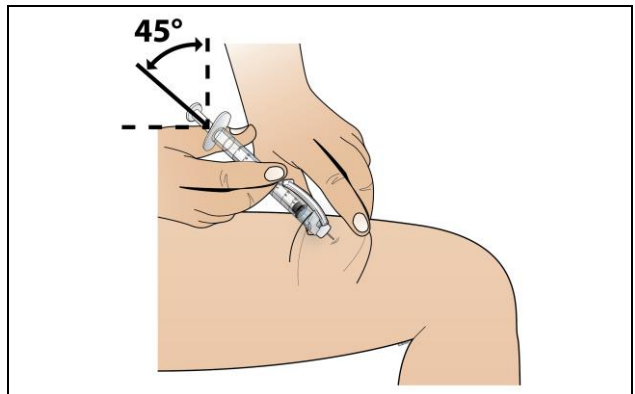
- **Ziehen Sie die rosafarbene Schutzhülle zurück** (in Richtung Spritze und weg von der Nadel).



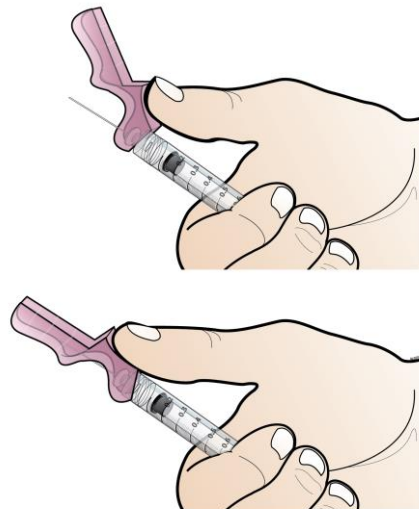
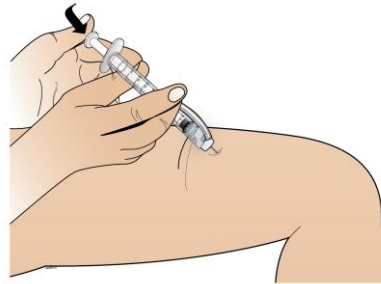
- **Entfernen Sie den durchsichtigen Nadelschutz**, indem Sie die Spritze in der einen Hand halten und den Nadelschutz vorsichtig mit der anderen Hand gerade abziehen.
- **Entfernen Sie den durchsichtigen Nadelschutz vor der Injektion.**



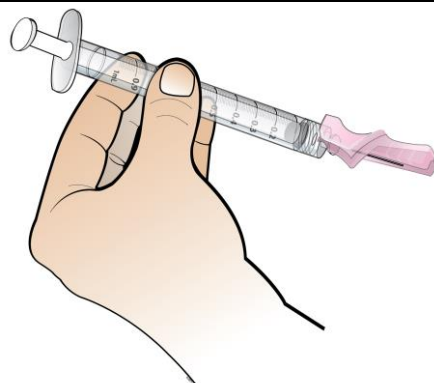
- **Drücken Sie mit der einen Hand behutsam die gereinigte Hautstelle zusammen** und halten Sie diese fest. **Halten Sie die Spritze mit der anderen Hand (wie einen Stift) in einem 45°-Winkel zur Haut.**
- **Stechen Sie die Nadel mit einer kurzen und schnellen Bewegung in die Haut.**



- Injizieren Sie die verschriebene Dosis subkutan entsprechend der Anleitung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder des Apothekers.
- Sobald die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Haut. **Achten Sie darauf, dass Sie dabei den gleichen Winkel wie bei der Injektion beibehalten.**
- Es kann zu einer kleinen Blutung an der Injektionsstelle kommen. Sie können einen Wattebausch oder Verbandsmull für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle drücken.
- **Reiben Sie die Injektionsstelle nicht.** Falls notwendig, können Sie die Injektionsstelle mit einem Pflaster abdecken.
- **Benutzen Sie nach der Injektion Ihren Daumen (oder die Fingerspitze), um die rosafarbene Schutzhülle zu aktivieren,** indem Sie die Schutzhülle mit derselben Hand nach vorne drücken, bis Sie ein Klicken und Einrasten über der Nadel hören und/oder fühlen.



- **Überprüfen Sie visuell,** ob die Nadelspitze abgedeckt ist. Decken Sie die Nadel vor der Entsorgung immer mit der rosafarbenen Schutzhülle ab.



Schritt 9. Entsorgen Sie die Materialien

Gehen Sie wie folgt vor:

- **Entsorgen Sie die mit der Schutzhülle abgedeckte Spritze sofort** in einem Sicherheitsbehälter.
- **Entsorgen Sie die benutzte Nplate-Durchstechflasche sofort** in einem geeigneten Abfallbehälter.
- **Stellen Sie sicher, dass alle anderen Materialien in geeigneten Behältnissen entsorgt werden.**

Die Injektionseinheit und die Nplate-Durchstechflasche dürfen **NIEMALS** wiederverwendet werden.

- **Entsorgen Sie** die gebrauchte Nadel und die Spritze in einem durchstichsicheren Behältnis.
- **Entsorgen Sie** restliches Nplate in einem geeigneten Abfallbehälter. **In der Durchstechflasche verbliebenes Nplate darf NIEMALS für eine andere Injektion wiederverwendet werden.**