

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten
Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten
Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 125 mikrog romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,25 ml liuosta sisältää 125 mikrog romiplostiimia (500 mikrog/ml). Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 125 mikrog romiplostiimia.

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 250 mikrog romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml liuosta sisältää 250 mikrog romiplostiimia (500 mikrog/ml). Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrog romiplostiimia.

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 500 mikrog romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml liuosta sisältää 500 mikrog romiplostiimia (500 mikrog/ml). Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrog romiplostiimia.

Romiplostiimi valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* (*E. coli*) -bakteerissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Jauhe on valkoista.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Nplate on tarkoitettu primaarin immunotrombosytopenian (ITP) hoitoon aikuispotilaille, kun muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Pediatriset potilaat:

Nplate on tarkoitettu kroonisen primaarin immunotrombosytopenian (ITP) hoitoon yhden vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille, kun muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on toteutettava verisairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Nplate annetaan kerran viikossa injektiona ihon alle.

Aloituseros

Romiplostimin aloituseros on 1 mikrog/kg painon mukaan.

Annoksen laskeminen

Annettava romiplostimimäärä lasketaan potilaan painon, tarvittavan annoksen ja valmisteen pitoisuuden perusteella.

Taulukko 1. Ohjeet potilaan yksilöllisen annoksen ja annettavan romiplostimimäärän laskemiseen

Potilaan yksilöllinen annos (mikrog)	Potilaan yksilöllinen annos (mikrog) = paino (kg) x annos (mikrog/kg) Aloituseroksen laskemiseen käytetään aina potilaan painoa hoidon alkaessa. <ul style="list-style-type: none">• Aikuispotilaiden annosta säädetään myöhemmin pelkästään trombosyyttiarvon muutosten perusteella.• Lapsipotilaiden annosta säädetään myöhemmin trombosyyttiarvon muutosten ja potilaan painon muutosten perusteella. Potilaan paino tulisi tarkistaa 12 viikon välein.
Jos potilaan yksilöllinen annos on ≥ 23 mikrog	Liuota kylmäkuivattu valmiste kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Näin saatava pitoisuus on 500 mikrog/ml. Annettava määrä (ml) = Potilaan yksilöllinen annos (mikrog) / 500 mikrog/ml (Pyöristä määrä lähimpään millilitran sadasosaan)
Jos potilaan yksilöllinen annos on < 23 mikrog	Laimentaminen on välttämätöntä täsmälleen oikean annoksen varmistamiseksi. Liuota kylmäkuivattu valmiste ja laimenna sen jälkeen kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Näin saatava pitoisuus on 125 mikrog/ml. Annettava määrä (ml) = Potilaan yksilöllinen annos (mikrog) / 125 mikrog/ml (Pyöristä määrä lähimpään millilitran sadasosaan)
Esimerkki	10 kg painavan potilaan aloituseros on 1 mikrog/kg romiplostimia. Potilaan yksilöllinen annos (mikrog) = 10 kg x 1 mikrog/kg = 10 mikrog Koska annos on < 23 mikrog, laimentaminen on välttämätöntä täsmälleen oikean annoksen saamiseksi. Liuota kylmäkuivattu valmiste ja laimenna sen jälkeen kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Näin saatava pitoisuus on 125 mikrog/ml. Annettava määrä (ml) = 10 mikrog / 125 mikrog/ml = 0,08 ml

Annoksen säätäminen

Annoksen laskemiseen käytetään potilaan painoa hoidon alkaessa. Kerran viikossa annettavaa romiplostiminannosta suurennetaan 1 mikrog/kg kerrallaan, kunnes potilaan trombosyyttiarvo on

$\geq 50 \times 10^9/l$. Trombosyyttiariavo määritetään viikon välein, kunnes se pysyy vakaana ($\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 4 viikon ajan ilman annosmuutoksia). Tämän jälkeen trombosyyttimääritys tehdään kuukauden välein, ja annosta säädetään tarvittaessa taulukossa 2 annettuja ohjeita noudattaen, jotta trombosyyttiaritot pysyvät suositellulla alueella. Ohjeet annoksen säätämisestä ja seurannasta ovat taulukossa 2 alla. Enimmäisannosta, 10 mikrog/kg kerran viikossa, ei saa ylittää.

Taulukko 2. Annoksen säätäminen trombosyyttiarvon perusteella

Trombosyyttiario ($\times 10^9/l$)	Toimenpide
< 50	Kerran viikossa annettavaa annosta suurennetaan 1 mikrog/kg.
> 150 kahden peräkkäisen viikon aikana	Kerran viikossa annettavaa annosta pienennetään 1 mikrog/kg.
> 250	Annosta ei anneta. Trombosyyttiariova seurataan edelleen viikon välein. Kun trombosyyttiario on laskenut tasolle $< 150 \times 10^9/l$, hoito aloitetaan uudelleen 1 mikrog/kg pienemmällä viikkoannoksella.

Trombosyyttivasteen yksilöllisten vaihteluiden vuoksi joidenkin potilaiden trombosyyttiario saattaa laskea äkillisesti tason $50 \times 10^9/l$ alapuolelle annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Näissä tapauksissa voidaan harkita korkeampia trombosyyttipitoisuuden raja-arvoja annoksen pienentämiseksi ($200 \times 10^9/l$) ja hoidon keskeyttämiseksi ($400 \times 10^9/l$) lääkärin arvion mukaan, mikäli se on kliinisesti perusteltua.

Jos hoitovaste häviää tai trombosyyttivastetta ei onnistuta säilyttämään suositelluilla romiplostimiannoksilla, vasteen puuttumisen syyt tulee selvittää (ks. kohta 4.4, romiplostimivasteen häviäminen).

Hoidon keskeyttäminen

Kun romiplostimihoitoa on jatkettu neljä viikkoa suurimmalla sallitulla viikkoannoksella (10 mikrog/kg), hoito lopetetaan, ellei trombosyyttimäärä nouse tasolle, joka riittää estämään kliinisesti merkittävät verenvuodot.

Potilaiden tila arvioidaan kliinisesti säännöllisin välein, ja hoitava lääkäri päättää kunkin potilaan hoidon jatkamisesta yksilöllisesti. Jos potilaan perna on tallella, on arvioitava myös splenektomian tarve. Trombosytopenian uusiutuminen on todennäköistä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (≥ 65 -vuotiaat) potilaat

Hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei ole havaittu yleisiä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja nuorempien potilaiden välillä (ks. kohta 5.1). Näiden tietojen perusteella annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa, mutta varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä toistaiseksi kliinisissä tutkimuksissa on ollut vasta vähän iäkkäitä potilaita.

Pediatriset potilaat

Romiplostimin turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Romiplostimihoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 7), paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski potilailla, jotka ovat saaneet trombopoietinireseptorin (TPO-reseptorin) agonisteja maksan vajaatoimintaan liittyvän trombosytopenian hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jos romiplostimihoidon katsotaan välttämättömäksi, trombosyyttiarvoja on seurattava tarkoin tromboembolisten komplikaatioiden riskin pienentämiseksi.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Näistä potilasryhmistä ei ole tehty varsinaisia kliinisiä tutkimuksia. Nplate:n käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilasryhmiä hoidettaessa.

Antotapa

Ihon alle.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen Nplate-injektioliuos annetaan ihon alle. Injisoitava määrä voi olla hyvin pieni. Nplate-injektioliuosta valmistettaessa on noudatettava huolellisuutta annoksen laskemisessa ja kuiva-aineen liuottamisessa oikeaan määrään steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Jos potilaan yksilöllinen laskettu annos on alle 23 mikrog, laimentaminen säilytysaineettomalla, steriilillä 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksella on välttämätöntä täsmälleen oikean annoksen varmistamiseksi (ks. kohta 6.6). Erityisen huolellisesti on varmistettava, että injektiopullosta vedetään oikea määrä Nplate-injektioliuosta ihonalaista injektiota varten. Tähän on käytettävä ruiskua, jonka asteikon tarkkuus on 0,01 ml.

Lapsipotilaat eivät saa pistää Nplate-annoksia itse.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai *E. coli* -bakteerissa tuotetuille proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Trombosytopenian uusiutuminen ja verenvuoto hoidon lopettamisen jälkeen

Trombosytopenia ilmaantuu todennäköisesti uudelleen romiplostimihoidon lopettamisen jälkeen. Verenvuotoriski on suurentunut, jos romiplostimihoidon keskeytetään antikoagulanttihoidon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Romiplostimihoidon lopettamisen yhteydessä potilaiden tilaa seurataan tarkoin trombosyyttiarvon laskun havaitsemiseksi ja annetaan asianmukaista hoitoa verenvuotojen välttämiseksi. Jos romiplostimihoidon lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoidon ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Luuytimen retikuliinin lisääntymisen arvellaan johtuvan TPO-reseptorin stimulaatiosta, joka johtaa megakaryosyyttien lisääntymiseen luuytimessä, ja tämä voi puolestaan johtaa sytokiinin vapautumiseen. Morfologiset muutokset perifeerisissä verisoluissa voivat olla merkkejä retikuliinin lisääntymisestä, joka voidaan todeta luuydinbiopsian avulla. Solujen morfologiset poikkeavuudet tulisi tutkia perifeerisen veren sivelyvalmisteesta ja tehdä täydellisen veren kuvan määritykset ennen

romiplostimihoidon ja hoidon aikana. Kohdassa 4.8 on lisätietoa romiplostimin kliinisissä tutkimuksissa havaitusta retikuliinin lisääntymisestä.

Jos hoitoteho häviää ja perifeerisen veren sivelyvalmisteesta havaitaan poikkeavuuksia, romiplostimihoidon on keskeytettävä, tehtävä fysikaalinen tutkimus ja harkittava luuydinbiopsiaa, josta tehdään asianmukainen retikuliinivärväys. Jos aikaisempi luuydinnäyte on käytettävissä, tehdään vertailu aikaisempaan biopsianäytteeseen. Jos hoitoteho säilyy mutta perifeerisen veren sivelyvalmisteesta havaitaan poikkeavuuksia, lääkärin tulee käyttää asianmukaista kliinistä harkintaa ja harkita myös luuydinbiopsian ottamista, ja romiplostimihoidon ja vaihtoehtoisten ITP:n hoitomuotojen riski-hyötysuhde on arvioitava uudelleen.

Tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot

Normaalialueen ylittäviin trombosyyttiarvoihin liittyy tromboottisten/tromboembolisten komplikaatioiden vaara. Kliinisissä tutkimuksissa tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli romiplostimia saaneilla potilailla 6,0 % ja lumehoitoa saaneilla 3,6 %.

Romiplostimihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tunnettuja tromboembolian riskitekijöitä, joita voivat olla muun muassa perinnölliset (esim. tekijä V:n Leiden-mutaatio) tai hankinnaiset (esim. ATIII:n puute, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä) riskitekijät, korkea ikä, pitkään jatkunut immobilisaatio, pahanlaatuiset sairaudet, ehkäisyvalmisteiden käyttö ja hormonikorvaushoito, leikkaus/vamma, lihavuus ja tupakointi.

Tromboembolisia tapahtumia, myös porttilaskimotromboosia, on raportoitu romiplostimia saaneilla potilailla, joilla on krooninen maksasairaus. Romiplostimin käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilasryhmiä hoidettaessa. Annoksen säätämistä koskevia ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Lääkitysvirheet

Nplate-hoidon yhteydessä on raportoitu lääkitysvirheitä, kuten yli- ja aliannostelua. Annoksen laskemista ja säätämistä koskevia ohjeita on noudatettava. Joitakin lapsipotilaita hoidettaessa tarkka annostelu vaatii ylimääräisen laimennusvaiheen kuiva-aineen liuottamisen jälkeen, mikä voi lisätä lääkitysvirheiden vaaraa (ks. kohta 4.2).

Yliannostus voi johtaa liian suureen trombosyyttiarvon nousuun ja tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin. Jos trombosyyttiarvo on kohonnut huomattavasti, Nplate-hoito lopetetaan ja trombosyyttiarvoja seurataan. Nplate-hoito aloitetaan uudelleen annostusta ja antotapaa koskevia suosituksia noudattaen. Aliannostelutapauksissa trombosyyttiarvo voi jäädä odotettua pienemmäksi, mikä voi altistaa verenvuodoille. Potilaiden trombosyyttiarvoja on seurattava Nplate-hoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.9).

Jo olemassa olevien myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) eteneminen

Romiplostimin positiivinen hyöty-riskisuhde on osoitettu vain ITP:hen liittyvän trombosytopenian hoidossa (ks. kohta 4.1), eikä romiplostimia saa käyttää muissa kliinisissä tiloissa, joihin liittyy trombosytopeniaa.

Aikuisten ja iäkkäiden potilaiden ITP-diagnoosi on vahvistettava sulkemalla pois muut kliiniset tilat, joihin liittyy trombosytopeniaa, varsinkin myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) diagnoosi on suljettava pois. Luuydinaspiraatio ja -biopsia on tehtävä normaalisti sairauden ja hoidon aikana, varsinkin jos potilas on yli 60-vuotias tai hänellä on systeemisiä oireita tai poikkeavia löydöksiä, kuten perifeeristen blastisolujen lisääntymistä.

Aikuispotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa romiplostimia annettiin MDS-potilaille, havaittiin blastisolujen ohimenevää lisääntymistä joissakin tapauksissa ja raportoitiin tapauksia, joissa MDS eteni akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML). MDS-potilaiden satunnaistetussa luvemertailututkimuksessa romiplostimihoidon lopetettiin ennenaikaisesti, koska

romiplostimiryhmässä oli enemmän potilaita, joiden tauti eteni AML:ksi, ja potilaita, joiden blastisolujen määrä veressä lisääntyi > 10 %. Havaituissa tapauksissa MDS:n eteneminen AML:ksi oli todennäköisempää potilailla, joilla oli RAEB-1-luokan MDS lähtötilanteessa, kuin niillä, joilla oli pienemmän riskin tauti.

Romiplostimia ei saa käyttää myelodysplastisesta oireyhtymästä johtuvan trombosytopenian eikä minkään muun trombosytopenian aiheuttajan kuin ITP:n hoitoon muutoin kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Romiplostimivasteen häviäminen

Jos hoitovaste häviää tai trombosyyttivaste ei säily suositeltua romiplostimianannosta käytettäessä, tulisi pyrkiä selvittämään taustalla olevat syyt, joita voivat olla esimerkiksi immunogeenisuus (ks. kohta 4.8) ja lisääntynyt luuytimen retikuliini (ks. edellä).

Romiplostimin vaikutukset puna- ja valkosoluihin

Veren punasolu- ja valkosoluarvojen muutoksia (punasolujen vähenemistä ja valkosolujen lisääntymistä) on havaittu eläinkokeissa (rotilla ja apinoilla) ja myös ITP-potilailla. Anemiaa ja leukosytoosia voi esiintyä samanaikaisesti (4 viikon aikaikkunan sisällä) riippumatta siitä, onko perna poistettu vai ei, mutta tämä on ollut yleisempää potilailla, joille on aikaisemmin tehty pernan poisto. Potilaiden puna- ja valkosoluarvojen seuraamista tulisi harkita romiplostimihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka johtuvat sitoutumisesta plasman proteiineihin, ei tunneta romiplostimin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa romiplostimia on annettu yhdessä seuraavien ITP:n hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa: kortikosteroidit, danatsoli ja/tai atsatiopriini, laskimoon annettava immunoglobuliinihoito (IVIG) ja anti-D-immunoglobuliini. Trombosyyttiarvoja on seurattava, kun romiplostimia annetaan yhdessä muiden ITP-lääkkeiden kanssa, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen ulkopuoliset trombosyyttiarvot (ks. kohta 4.2).

Kortikosteroidien, danatsolin ja atsatiopriinin käyttöä voidaan vähentää tai se voidaan keskeyttää, kun romiplostimia lisätään hoitoon (ks. kohta 5.1). Trombosyyttiarvoja on seurattava, kun muiden ITP-lääkkeiden käyttöä vähennetään tai niiden käyttö lopetetaan, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen alittavat trombosyyttiarvot (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja romiplostimin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että romiplostimia läpäisee istukan ja suurentaa sikiön trombosyyttiarvoja. Eläinkokeissa havaittiin myös implantaation jälkeisiä keskenmenoja ja poikasten perinataalikuolleisuuden vähäistä lisääntymistä (ks. kohta 5.3).

Romiplostimin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö romiplostiimi/metaboliitit äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Päätettäessä lopetetaanko imetys vai romiplostiimihoito, on otettava huomioon toisaalta imetyksen hyöty lapselle ja toisaalta hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nplatella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla on esiintynyt lieviä tai kohtalaisia ohimeneviä huimauskohtauksia.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Analyysi kaikista aikuisista ITP-potilaista, jotka saivat romiplostiimia neljässä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidessä ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, osoitti, että 91,5 prosentille (248/271) romiplostiimihoitoa saaneista tutkittavista ilmaantui jokin haittavaikutus. Romiplostiimialtistuksen kesto oli tässä tutkimusjoukossa keskimäärin 50 viikkoa.

Vakavimpia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä Nplate-hoidon aikana, ovat trombositopenian uusiutuminen ja verenvuoto hoidon lopettamisen jälkeen, lisääntynyt luuytimen retikuliini, tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot, lääkitysvirheet ja jo olemassa olevan MDS:n eteneminen AML:ksi. Yleisimpiä havaittuja haittavaikutuksia ovat yliherkkyysoireet (joihin kuuluvat ihottuma-, nokkosihottuma- ja angioedeematapaukset) ja päänsärky.

Haittavaikutustaulukko

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin MedDRA-elinjärjestelmäluokassa ja kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen ilmaantuvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Ylähengitystieinfektio Nuha***	Maha-suolitulehdus Nielutulehdus*** Sidekalvotulehdus*** Korvatulehdus*** Sivuontelotulehdus***/** Keuhkoputkitulehdus****	Influenssa Paikallinen infektio Nenän ja nielun tulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Multipple myelooma Myelofibroosi

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		Luuytimen toimintahäiriö* Trombosytopenia* Anemia	Aplastinen anemia Luuytimen vajaatoiminta Leukosytoosi Splenomegalia Trombosytemia Kohonnut trombosyyttiarvo Poikkeava trombosyyttiarvo
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys**	Angioedeema	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Alkoholi-intoleranssi Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Kuivuminen Kihti
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masennus Poikkeavat unet
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Migreeni Parestesiat	Klonus Makuhäiriöt Heikentynyt tuntoaisti Heikentynyt makuaisti Perifeerinen neuropatia Sinus transversuksen tromboosi
Silmät			Sidekalvon verenvuoto Akkommodaatiohäiriö Sokeutuminen Silmäsairaus Silmien kutina Lisääntynyt kyynelvuoto Näköhermon nystyn turvotus Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin			Pyörrytys
Sydän		Sydämentykytys	Sydäninfarkti Nopeutunut syke
Verisuonisto		Kasvojen ja kaulan punoitus	Syvä laskimotromboosi Hypotensio Perifeerinen embolia Perifeerinen iskemia Laskimotulehdus Pinnallinen tromboflebiitti Verisuonitukos Erytromelalgia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu***	Keuhkoembolia*	Yskä Vetinen nuha Kurkun kuivuminen Hengenahdistus Nenän tukkoisuus Hengityskipu

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsakipu***	Pahoinvointi Ripuli Vatsakipu Ummetus Dyspepsia	Oksentelu Peräsuolen verenvuoto Pahanhajuinen hengitys Nielemisvaikeus Refluksitauti Veriulosteet Suun verenvuoto Vatsavaivat Suutulehdus Hampaiden värjäytyminen
Maksa ja sappi			Porttilaskimotromboosi Kohonneet aminotransferaasiarvot
Iho ja ihonalainen kudosis		Kutina Mustelmat Ihottuma	Hiustenlähtö Valoyliherkkyysoireet Akne Kosketusihottuma Ihon kuivuminen Ekseema Punoitus Kesivä ihottuma Poikkeava karvoituksen kasvu Prurigo Purppura Näppyläinen ihottuma Kutiava ihottuma Ihon kyhmyt Ihon poikkeava haju Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu Lihaskouristukset Raajakipu Selkäkipu Luukipu	Lihaskireys Lihashyppäisyys Hartiakipu Lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatie			Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat			Verenvuoto emättimestä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Perifeerinen edeema Influenssan kaltainen sairaus Kipu Voimattomuus Kuume Vilunväristykset Injektiokohdan reaktiot Perifeerinen turvotus***	Injektiokohdan verenvuoto Rintakipu Ärtyisyys Yleinen huonovointisuus Kasvojen turvotus Kuumotus Hermostuneisuuden tunne
Tutkimukset			Kohonnut verenpaine Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo Lämmön nousu Painon lasku Painon nousu

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Ruhje	

* ks. kohta 4.4

** Yliherkkyysoireet, joihin kuuluvat ihottuma-, nokkosihottuma- ja angioedeematapaukset

*** Pediatriassa tutkimuksissa havaittuja muita haittavaikutuksia

**** Enintään 12 kuukautta ITP:tä sairastaneilla aikuispotilailla havaittuja muita haittavaikutuksia

Aikuispotilaat, joilla ITP on kestänyt enintään 12 kuukautta

Romiplostimin turvallisuusprofiili oli samanlainen kaikilla aikuispotilailla riippumatta ITP:n kestoista. Integroidussa 9 ITP-tutkimuksen analyysissä oli mukana ≤ 12 kuukautta ITP:tä sairastaneita aikuispotilaita ($n = 311$), joista 277 oli saanut vähintään yhden annoksen romiplostimia (ks. myös kohta 5.1). Tässä integroidussa analyysissä romiplostimia saaneilla potilailla, joilla ITP oli kestänyt enintään 12 kuukautta, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia (ilmaantuvuus vähintään 5 % ja ilmaantuvuus vähintään 5 % suurempi Nplate-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta tai tavanomaista hoitoa saaneilla potilailla), joita ei havaittu aikuispotilailla, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta: keuhkoputkitulehdus ja sivuontelotulehdus (raportoitu yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Pediatriiset potilaat

Pediatriassa tutkimuksissa 282 pediatrialle ITP-potilaalle annettiin romiplostimia kahdessa kliinisessä vertailututkimuksessa ja kolmessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa. Altistuksen keston mediaani oli 65,4 viikkoa. Yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla.

Pediatriassa potilailla esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin kummankin pediatrian ITP-tutkimuksen satunnaistetusta turvallisuusaineistosta (2 kliinistä vertailututkimusta) ja pediatrian ITP-tutkimusten turvallisuusaineistosta (2 vertailevaa ja 3 ei-vertailevaa tutkimusta), joissa haittavaikutusten ilmaantuvuus oli vähintään 5 % suurempi romiplostimihäarassa kuin lumevalmistetta saaneissa häarassa ja ilmaantuvuus oli vähintään 5 % romiplostimihäarassa saaneilla potilailla.

Yleisimmät haittavaikutukset 1-vuotiailla ja sitä vanhemmilla pediatriassa ITP-potilailla olivat ylähengitystieinfektio, nuha, yskä, suunielun kipu, ylävatsakipu, ripuli, ihottuma, kuume, ruhje (raportoitu hyvin yleisesti ($\geq 1/10$)) sekä nielutulehdus, sidekalvotulehdus, korvatulehdus, maha-suolitulehdus, sivuontelotulehdus, purppura, nokkosihottuma ja perifeerinen turvotus (raportoitu yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Suunielun kipu, ylävatsakipu, nuha, nielutulehdus, sidekalvotulehdus, korvatulehdus, sivuontelotulehdus ja perifeerinen turvotus olivat haittavaikutuksia, joita esiintyi pediatrian potilaiden tutkimuksissa mutta ei aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Joitakin aikuisilla havaittuja haittavaikutuksia esiintyi yleisemmin pediatriassa potilailla. Tällaisia olivat esimerkiksi yskä, ripuli, ihottuma, kuume ja ruhje, joita raportoitiin pediatriassa potilailla hyvin yleisesti ($\geq 1/10$), sekä purppura ja nokkosihottuma, joita raportoitiin pediatriassa potilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Myös seuraavien vaikutusten on katsottu liittyneen romiplostimihäarassa.

Verenvuototapahtumat

Aikuisten ITP-potilaiden kliinisessä tutkimusohjelmassa verenvuototapahtumien määrä oli kaikissa tutkimuksissa kääntäen verrannollinen trombosyyttiarvoihin. Kaikki kliinisesti merkittävät

(≥ 3 . asteen) verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyytti-arvo oli $< 30 \times 10^9/l$. Kaikki ≥ 2 . asteen verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyytti-arvo oli $< 50 \times 10^9/l$. Verenvuototapahtumien kokonaismäärässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa Nplate-hoitoa ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden välillä.

Kahdessa aikuispotilaiden lumevertailututkimuksessa vakavaksi luokiteltu verenvuototapahtuma todettiin 9 potilaalla (viidellä (6,0 %) romiplostimiryhmässä ja neljällä (9,8 %) lumeryhmässä, ristitulosuhde (odds ratio, OR) (romiplostim/lume) = 0,59; 95 % CI = (0,15–2,31)). Vähintään 2. asteen verenvuototapahtumia raportoitiin 15 prosentilla romiplostimia saaneista ja 34 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (OR (romiplostim/lume) = 0,35; 95 % CI = (0,14–0,85)).

Vaiheen 3 pediatriassa tutkimuksessa yhdistettyjen verenvuotoepisodien (ks. kohta 5.1) määrä (keskiarvo (SD)) oli romiplostimihäärassa 1,9 (4,2) ja lumevalmistetta saaneissa haarassa 4,0 (6,9).

Trombosytoosi

Analyysi kaikista aikuisista ITP-potilaista, jotka saivat romiplostimia neljässä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidessä ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, osoitti, että tutkimuksessa raportoitiin kolme trombosytoositapausta, $n = 271$. Kohonneisiin trombosyytti-arvoihin liittyviä kliinisiä jälkiseurauksia ei raportoitu yhdelläkään näistä kolmesta potilaasta.

Trombosytoosia esiintyi pediatriassa potilailla melko harvoin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ja sen ilmaantuvuus oli 1 (0,4 %). Joko ≥ 3 . asteen tai vakavan trombosytoosin ilmaantuvuus oli 1 (0,4 %).

Trombosytopenia hoidon päättymisen jälkeen

Analyysi kaikista aikuisista ITP-potilaista, jotka saivat romiplostimia neljässä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidessä ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, osoitti, että hoidon päättymisen jälkeen raportoitiin neljä trombosytopeniatapausta, $n = 271$ (ks. kohta 4.4).

Jo olemassa olevien myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) eteneminen

Aikuisten MDS-potilaiden satunnaistetussa kliinisessä lumevertailututkimuksessa romiplostimihoidon lopetettiin ennen aikaisesta, koska MDS:n etenemistä akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi (AML) ja blastisolujen ohimenevää lisääntymistä esiintyi enemmän romiplostimiryhmässä kuin lumeryhmässä. Havaituissa tapauksissa MDS:n eteneminen AML:ksi oli todennäköisempää potilailla, joilla oli RAEB-1-luokan MDS lähtötilanteessa (ks. kohta 4.4). Kokonaiselinaika oli samanlainen kuin lumeryhmässä.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Aikuispotilaiden kliinisissä tutkimuksissa 271 potilaasta neljällä romiplostimihoidon keskeytettiin luuytimen retikuliinikertymän vuoksi. Lisäksi kuudella potilaalla todettiin retikuliinia luuydinbiopsiassa (ks. kohta 4.4).

Pediatrien potilaiden kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) niistä potilaista, joilta saatiin arvioitavissa oleva luuydinnäyte tutkimuksen aikana, viidellä 27 potilaasta (18,5 %) kohortissa 1 havaittiin retikuliinin lisääntymistä 1 vuoden kohdalla romiplostimihoidon alusta ja seitsemällätoista 36 potilaasta (47,2 %) kohortissa 2 havaittiin retikuliinin lisääntymistä 2 vuoden kohdalla romiplostimihoidon alusta. Yhdelläkään potilaalla ei kuitenkaan todettu lähtötilanteessa eikä hoidon aikana sellaisia luuydinmuutoksia, jotka eivät olisi sopineet ITP:n perusdiagnoosiin.

Immunogeenisuus

Aikuisilla ITP-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa määritettiin romiplostimin ja trombopoietinin vasta-aineet. Potilaista 5,7 prosentille (60/1 046) kehittyi sitoutuvia romiplostimin vasta-aineita ja 3,2 prosentille (33/1 046) sitoutuvia trombopoietinin vasta-aineita, mutta vain neljällä

potilaalla todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita, jotka eivät kuitenkaan reagoineet ristiin endogeenisen trombopoietiin kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella ei tavattu neutraloivia romiplostimin vasta-aineita potilaan viimeisessä aikapisteessä (ohimenevä positiivinen) ja potilaista kahdella todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita vielä potilaan viimeisessä aikapisteessä (pysyvät vasta-aineet). Ennen hoidon alkua romiplostimin vasta-aineita todettiin 3,3 prosentilla (35/1 046) ja trombopoietiin vasta-aineita 3,0 prosentilla (31/1 046) potilaista.

Pediatriassa tutkimuksissa sitoutuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus ajankohdasta riippumatta oli 9,6 % (27/282). Näistä 27 potilaasta kahdella oli sitoutuvia ei-neutraloivia romiplostimin vasta-aineita jo lähtötilanteessa. Lisäksi 2,8 prosentille (8/282) kehittyi neutraloivia romiplostimin vasta-aineita. Yhteensä 3,9 prosentilla (11/282) potilaista oli sitoutuvia trombopoietiin vasta-aineita ajankohdasta riippumatta romiplostimihoidon aikana. Näistä 11 potilaasta kahdella oli jo aikaisemmin todettu sitoutuvia ei-neutraloivia trombopoietiin vasta-aineita. Yhdellä potilaalla (0,35 %) lähtötilanteen jälkeinen neutraloivia trombopoietiin vasta-aineita mittaava tulos oli heikosti positiivinen tutkimuksen aikana (missään vaiheessa ei todettu romiplostimin vasta-aineita), kun tulos lähtötilanteessa oli negatiivinen. Potilaalla todettiin ohimenevä trombopoietinia neutraloivien vasta-aineiden vaste testauksen tuloksen ollessa negatiivinen potilaan viimeisessä aikapisteessä tutkimusjakson aikana.

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä rekisteritutkimuksessa oli mukana 19 iältään pediatriiseksi varmistettua potilasta. Sitoutuvien romiplostimin vasta-aineiden ilmaantuvuus hoidon jälkeen oli 16 % (3/19), ja näistä potilaista 5,3 prosentilla (1/19) todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita. Trombopoietiin vasta-aineita ei todettu. Tässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä 184 iältään aikuiseksi varmistettua potilasta. Näillä potilailla sitoutuvien romiplostimin vasta-aineiden ilmaantuvuus hoidon jälkeen oli 3,8 % (7/184), ja 0,5 prosentilla (1/184) todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita. Aikuispotilaista 2,2 prosentille (4/184) kehittyi sitoutuvia, ei-neutraloivia trombopoietiin vasta-aineita.

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Jos neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä epäillään, pyydämme ottamaan yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan (ks. pakkausselosteen kohta 6) vasta-ainemäärityksiä varten.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutuksia ei esiintynyt, kun romiplostimia annettiin rotille kerta-annoksena 1 000 mikrog/kg (100-kertainen annos verrattuna kliiniseen enimmäisannokseen, 10 mikrog/kg) ja apinoille toistuvina annoksina 500 mikrog/kg (50-kertainen annos kliiniseen enimmäisannokseen verrattuna).

Yliannostustapauksissa trombosyyttiarvo saattaa nousta huomattavasti, mikä voi johtaa tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin. Jos trombosyyttiarvo on kohonnut huomattavasti, Nplate-hoito lopetetaan ja trombosyyttiarvoja seurataan. Nplate-hoito aloitetaan uudelleen annostusta ja antotapaa koskevia suosituksia noudattaen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, muut systemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX04

Vaikutusmekanismi

Romiplostim on peptidi-Fc-fuusioproteiini (peptibody), joka TPO-reseptorin (tunnetaan myös nimellä cMpl) välittämänä aktivoi solunsisäisiä transkriptioon vaikuttavia signaalireittejä trombosyyttien tuotannon lisäämiseksi. Tämä peptibody-molekyylillä koostuu ihmisen immunoglobuliini IgG1:n Fc-domeenista, jonka kumpikin yksiketjuinen alayksikkö on C-terminaalista päästään kovalenttisesti kiinnittyneenä kaksi TPO-reseptoria sitovaa domeenia sisältävään peptidiketjuun.

Romiplostimin aminohappojärjestys ei ole homologinen endogeenisen trombopoietinin aminohappojärjestyksen kanssa. Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa yksikään romiplostimin vasta-aine ei reagoi ristien endogeenisen trombopoietinin kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Romiplostimin turvallisuutta ja tehoa on seurattu enintään 3 vuotta kestäneen jatkuvan hoidon aikana. Kliinisissä tutkimuksissa romiplostimihoido lisäsi trombosyyttien määrää annoksesta riippuvasti. Vaikutus trombosyyttimäärään on voimakkaimmillaan noin 10–14 vuorokauden kuluttua. Tämä maksimivaikutuksen saavuttamiseen kuluva aika on annoksesta riippumaton. Kun ITP-potilaille annettiin romiplostimia 1–10 mikrog/kg kerta-annoksena ihon alle, trombosyyttien huippuarvo, joka saavutettiin 2–3 viikon kuluessa, oli 1,3–14,9 kertaa suurempi kuin lähtöarvo, ja vaste vaihteli potilaiden välillä. Kun romiplostimia annettiin ITP-potilaille 1 tai 3 mikrog/kg viikossa 6 viikon ajan, useimpien potilaiden trombosyytti-arvo oli $50\text{--}450 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa romiplostimia saaneista 271:stä ITP-potilaasta 55 (20 %) oli yli 65-vuotiaita ja 27 (10 %) yli 75-vuotiaita. Lumevertailututkimuksissa ei havaittu yleisiä eroja hoidon turvallisuudessa tai tehossa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Keskeisten lumevertailututkimusten tulokset

Kahdessa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa arvioitiin romiplostimin turvallisuutta ja tehoa aikuisilla ITP-potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhden hoidon ennen tutkimukseen osallistumista ja jotka edustavat tällaisten ITP-potilaiden koko kirjoa.

Tutkimukseen S1 (20030212) osallistui potilaita, joiden perna oli tallella ja joille aikaisemmat hoidot eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta tai he eivät olleet sietäneet niitä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa mediaaniaika ITP-diagnoosista oli 2,1 vuotta (vaihteluväli 0,1–31,6 vuotta). Potilaat olivat saaneet kolmea (mediaani, vaihteluväli 1–7) eri ITP-hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Aikaisempia hoitoja olivat kortikosteroidit (90 % kaikista potilaista), immunoglobuliinit (76 %), rituksimabi (29 %), solunsalpaajat (21 %), danatsoli (11 %) ja atsatiopriini (5 %). Potilaiden trombosyytti-arvojen mediaani tutkimukseen tullessa oli $19 \times 10^9/l$.

Tutkimukseen S2 (20030105) osallistui potilaita, joiden perna oli poistettu mutta joilla oli edelleen trombosytopenia. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa mediaaniaika ITP-diagnoosista oli 8 vuotta (vaihteluväli 0,6–44,8 vuotta). Pernan poiston lisäksi potilaat olivat saaneet kuutta (mediaani, vaihteluväli 3–10) eri ITP-hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Aikaisempia hoitoja olivat kortikosteroidit (98 % kaikista potilaista), immunoglobuliinit (97 %), rituksimabi (71 %), danatsoli (37 %), solunsalpaajat (68 %) ja atsatiopriini (24 %). Potilaiden trombosyytti-arvojen mediaani tutkimukseen tullessa oli $14 \times 10^9/l$.

Tutkimusasetelma oli molemmissa tutkimuksissa sama. Potilaat (ikä ≥ 18 vuotta) satunnaistettiin suhteessa 2:1 romiplostimiryhmään, joka sai aloitusannosta 1 mikrog/kg, ja lumeryhmään. Potilaille annettiin yksi injektio ihon alle kerran viikossa 24 viikon ajan. Annoksia säädettiin trombosyyttimäärän ($50\text{--}200 \times 10^9/l$) ylläpitämiseksi. Molemmissa tutkimuksissa tehon kriteerinä oli kestävä trombosyyttivasteen saavuttaneiden potilaiden suhteellisen osuuden suureneminen. Viikkoannoksen mediaani oli 3 mikrog/kg potilailla, joiden perna oli poistettu, ja 2 mikrog/kg potilailla, joiden perna oli tallella.

Kestävän trombosyyttivasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli molemmissa tutkimuksissa merkittävästi suurempi romiplostimia saaneessa ryhmässä kuin lumeryhmässä. Lumevertailututkimuksissa neljän ensimmäisen tutkimusviikon jälkeen trombosyyttimäärä pysyi tasolla $\geq 50 \times 10^9/l$ kuuden kuukauden hoitajakson loppuun asti 50–70 prosentilla romiplostimia saaneista potilaista. Lumeryhmässä 0–7 % potilaista saavutti trombosyyttivasteen kuuden kuukauden hoitajakson aikana. Alla on yhteenveto tärkeimmistä tehoa mittaavista päätetapahtumista.

Yhteenveto lumevertailututkimusten tärkeimmistä tehoa mittaavista tuloksista

	Tutkimus 1 potilaat, joilla perna tallella		Tutkimus 2 potilaat, joilta perna poistettu		Yhdistetyt tulokset tutkimukset 1 & 2	
	romiplostimii (n = 41)	lume (n = 21)	romiplostimii (n = 42)	lume (n = 21)	romiplostimii (n = 83)	lume (n = 42)
Kestävä trombosyyttivaste, potilaiden lkm (%)^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 %:n luottamusväli (CI))	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-arvo	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Trombosyyttivaste, potilaiden lkm (%)^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Trombosyyttivasteen kesto, viikkoa (keskiarvo)^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Varahoitoa tarvinneiden potilaiden lkm (%)^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-arvo	0,001		0,0175		< 0,0001	
Kestävä trombosyyttivaste annoksen pysyessä vakaana, potilaiden lkm (%)^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-arvo	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Kestävän trombosyyttivasteen kriteerit olivat: viikoittainen trombosyytti-arvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kertaa tutkimusviikoilla 18–25 eikä varahoitoja missään vaiheessa koko hoitajakson aikana.

^b Trombosyyttivasteen kriteeri on kestävän tai tilapäisen trombosyyttivasteen saavuttaminen. Tilapäisen trombosyyttivasteen kriteerit olivat: viikoittainen trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 4 kertaa tutkimusviikoilla 2–25 mutta ei kestävää trombosyyttivastetta. Jos potilas sai jotakin varahoitoa, häntä ei voitu määrittellä viikoittaisen vasteen saavuttaneeksi 8 seuraavan viikon aikana.

^c Trombosyyttivasteen kesto viikkoina on niiden viikkojen lukumäärä, joiden aikana trombosyyttiarvo oli $\geq 50 \times 10^9/l$, tutkimusviikoilla 2–25. Jos potilas sai jotakin varahoitoa, häntä ei voitu määrittellä viikoittaisen vasteen saavuttaneeksi 8 seuraavan viikon aikana.

^d Varahoidolla tarkoitetaan mitä tahansa hoitoa, jolla pyritään suurentamaan trombosyyttimäärää. Varahoitoa tarvinneiden potilaiden ei katsottu saavuttaneen kestävää trombosyyttivastetta. Tutkimuksessa sallittuja varahoitoja olivat laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIG), trombosyyttisiirrot, anti-D-immunoglobuliini ja kortikosteroidit.

^e Vakaa annos tarkoittaa, että annos on muuttunut enintään ± 1 mikrog/kg edellisten 8 hoitoviikon aikana.

Tutkimustulokset aikuispotilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu tai persistoiva ITP

Tutkimus S3 (20080435) oli yhden hoitohaaran avoin tutkimus aikuispotilailla, joiden vaste ensilinjan hoitoon oli jäänyt riittämättömäksi (trombosyyttimäärä $\leq 30 \times 10^9/l$). Tutkimukseen osallistui 75 potilasta, joiden mediaani-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli 19–85 vuotta) ja joista 59 % oli naisia.

Mediaaniaika ITP-diagnoosista tutkimukseen osallistumiseen oli 2,2 kuukautta (vaihteluväli 0,1–6,6 kuukautta). Kuudellakymmenellä prosentilla potilaista ($n = 45$) ITP oli kestänyt < 3 kuukautta ja neljälläkymmenellä prosentilla ($n = 30$) ≥ 3 kuukautta. Trombosyyttiarvojen mediaani seulonnan aikaan oli $20 \times 10^9/l$. Aikaisempia ITP-hoitoja olivat kortikosteroidit, immunoglobuliinit ja anti-D-immunoglobuliinit. Muita ITP-lääkkeitä käyttäneet potilaat, joiden annostusohjelma oli vakaa, saivat jatkaa samaa lääkitystä koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksessa sallittiin varahoidot, kuten kortikosteroidit, laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIG), trombosyyttisiirrot, anti-D-immunoglobuliini, dapsoni, danatsoli ja atsatiopriini.

Potilaat saivat romiplostimia injektiona ihon alle kerran viikossa 12 kuukauden ajan. Annosta säädettiin yksilöllisesti siten, että trombosyyttimäärä pysyi tasolla $50\text{--}200 \times 10^9/l$. Romiplostimin viikoittaisen annoksen mediaani oli tutkimuksen aikana 3 mikrog/kg (25.–75. persentiili: 2–4 mikrog/kg).

Tutkimukseen 20080435 osallistuneista 75 potilaasta 70 (93 %) saavutti 12 kuukauden hoitajakson aikana trombosyyttivasteen $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombosyyttivasteen keston keskiarvo 12 kuukauden hoitajakson aikana oli 9,2 kuukautta (95 % CI: 8,3–10,1 kuukautta) ja mediaani 11 kuukautta (95 % CI: 10–11 kuukautta). Kaplan-Meierin estimaatti ensimmäisen trombosyyttivasteen saavuttamiseen kuluvan ajan mediaanille oli 2,1 viikkoa (95 % CI: 1,1–3,0 viikkoa). Kaksikymmentäneljä potilasta (32 %) saavutti ilman hoitoa kestävän remission, jonka määritelmänä oli kaikkien mitattujen trombosyyttimäärien pysyminen tasolla $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kuukauden ajan ilman romiplostimia tai muuta samanaikaista ITP-lääkehoitoa tai varahoitoa. Mediaaniaika siihen, että kaikki mitatut trombosyyttimäärät pysyivät tasolla $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kuukautta, oli 27 viikkoa (vaihteluväli 6–57 viikkoa).

Integroitu 9 ITP-tutkimuksen (mukaan lukien tutkimus S3) tehoanalyysi kattoi 277 aikuispotilasta, joilla ITP oli kestänyt ≤ 12 kuukautta ja jotka saivat vähintään yhden annoksen romiplostimia. Kaikkiaan 277:stä romiplostimihoitoa saaneesta potilaasta 140:llä oli äskettäin diagnosoitu ITP (ITP kestänyt < 3 kuukautta) ja 137:llä oli persistoiva ITP (ITP kestänyt ≥ 3 kuukautta, mutta ≤ 12 kuukautta). Kestävän trombosyyttivasteen, jonka määritelmänä oli viikoittainen trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kertaa hoitoviikoilla 18–25, saavutti 50 % (95 % CI: 41,4–58,6 %) niistä 140 potilaasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ITP ja 55 % (95 % CI: 46,7–64,0 %) niistä 137 potilaasta, joilla oli persistoiva ITP. Trombosyyttivasteen $\geq 50 \times 10^9/l$ keston prosenttiosuuden mediaani (Q1, Q3) oli 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu ITP ja 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) potilailla, joilla oli persistoiva ITP. Tämän lisäksi varahoitoa tarvitsi 47,4 % potilaista, joilla oli äskettäin diagnosoitu ITP ja 44,9 % potilaista, joilla oli persistoiva ITP.

Tutkimustulokset verrattuna tavanomaiseen hoitoon potilailla, joiden perna on tallella

Tutkimus S4 (20060131) oli aikuispotilailla tehty avoin satunnaistettu 52 viikon tutkimus, jossa potilaat saivat romiplostimia tai tavanomaisen hoitokäytännön mukaista lääkettä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa mediaaniaika ITP-diagnoosista oli 2 vuotta (vaihteluväli 0,01–44,2 vuotta). Tutkimuksessa oli mukana ITP-potilaita, joiden perna oli tallella ja joiden trombosyyttiarvo oli $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostimia annettiin 157 potilaalle injektiona ihon alle kerran viikossa. Aloitusannos oli 3 mikrog/kg, ja annosta sovitettiin koko tutkimuksen ajan alueella 1–10 mikrog/kg siten, että trombosyyttipitoisuus pysyi välillä $50\text{--}200 \times 10^9/l$. Tavanomaista lääkettä annettiin 77 potilaalle laitoksen omaa hoitokäytäntöä tai yleisiä hoitosuosituksia noudattaen.

Pernan poisto tehtiin kaiken kaikkiaan 8,9 prosentille (14 potilaalle 157:stä) romiplostimiryhmän potilaista ja 36,4 prosentille (28/77) tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, ja ristitulosuhde (odds ratio, OR) (romiplostimia / tavanomainen hoito) oli 0,17 (95 % CI: 0,08–0,35).

Hoito osoittautui tehottomaksi kaiken kaikkiaan 11,5 prosentilla potilaista (18/157) romiplostimiryhmässä ja 29,9 prosentilla (23/77) tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, ja ristitulosuhde (romiplostimia / tavanomainen hoito) oli 0,31 (95 % CI: 0,15–0,61).

Romiplostimiryhmään satunnaistetuista 157 potilaasta kolme ei saanut romiplostimia. Romiplostimia saaneiden 154 potilaan ryhmässä romiplostimialtistuksen kesto oli keskimäärin 52,0 viikkoa (mediaani) ja vaihteluväli oli 2–53 viikkoa. Yleisimmin käytetty viikoittainen annos oli 3–5 mikrog/kg (25.–75. persentiili, mediaani 3 mikrog/kg).

Tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään satunnaistetuista 77 potilaasta kaksi ei saanut mitään tavanomaista hoitoa. Niiden 75 potilaan ryhmässä, jotka saivat vähintään yhden annoksen tavanomaista hoitoa, hoidon kesto oli keskimäärin 51 viikkoa (mediaani) ja vaihteluväli oli 0,4–52 viikkoa.

Sallitun muun samanaikaisen ITP-lääkityksen väheneminen

Molemmissa aikuispotilailla tehdyissä kaksoissokkoutetuissa lumevertailututkimuksissa muita ITP-lääkkeitä käyttäneet potilaat, joiden annostusohjelma oli vakaa, saivat jatkaa samaa lääkitystä koko tutkimuksen ajan (kortikosteroideja, danatsolia ja/tai atsatiopriinia). Yhteensä 21 potilasta, joiden perna oli tallella, ja 18 potilasta, joilta perna oli poistettu, sai tutkimuksessa käytettäviä ITP-lääkkeitä (pääasiassa kortikosteroideja) tutkimuksen alkaessa. Niistä potilaista, joiden perna oli poistettu, kaikkien romiplostimia saaneiden potilaiden (100 %) muun samanaikaisen ITP-lääkityksen annosta voitiin pienentää yli 25 % tai se voitiin lopettaa kokonaan hoitojakson loppuun mennessä. Lumeryhmässä tämä onnistui 17 prosentilla potilaista. Niistä potilaista, joiden perna oli tallella, 73 prosentilla romiplostimia saaneista potilaista muun samanaikaisen ITP-lääkityksen annosta voitiin pienentää yli 25 % tai se voitiin lopettaa kokonaan tutkimuksen loppuun mennessä. Lumeryhmässä tämä onnistui 50 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.5).

Verenvuototapahtumat

Aikuisten ITP-potilaiden kliinisessä tutkimusohjelmassa verenvuototapahtumien määrä oli kaikissa tutkimuksissa kääntäen verrannollinen trombosyyttiarvoihin. Kaikki kliinisesti merkittävät (≥ 3 . asteen) verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyyttiarvo oli $< 30 \times 10^9/l$. Kaikki ≥ 2 . asteen verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyyttiarvo oli $< 50 \times 10^9/l$. Verenvuototapahtumien kokonaismäärässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa romiplostimihoidon ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden välillä.

Kahdessa aikuispotilaiden lumevertailututkimuksessa vakavaksi luokiteltu verenvuototapahtuma todettiin 9 potilaalla (viidellä (6,0 %) romiplostimiryhmässä ja neljällä (9,8 %) lumeryhmässä, ristitulosuhde (odds ratio, OR) (romiplostimia/lume) = 0,59; 95 % CI = (0,15–2,31)). Vähintään 2. asteen verenvuototapahtumia raportoitiin 15 prosentilla romiplostimia saaneista ja 34 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (OR (romiplostimia/lume) = 0,35; 95 % CI = (0,14–0,85)).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset käytöstä alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa.

Romiplostimin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa. Tutkimus S5 (20080279) oli vaiheen 3 tutkimus, jossa romiplostimia annettiin 24 viikon ajan, ja tutkimus S6 (20060195) oli vaiheen 1/2 tutkimus, jossa romiplostimia annettiin 12 viikon ajan (enintään 16 viikon ajan niille hoitovasteen saavuttaneille potilaille, jotka valittiin 4 viikkoa kestäväälle farmakokineettiselle arviointijaksolle).

Molempiin tutkimuksiin otettiin pediatria potilaita (ikäjakauma ≥ 1 - < 18 vuotta), joilla oli trombosytopenia (kriteerinä molemmissa tutkimuksissa oli kahden trombosyyttiärvon keskiarvo $\leq 30 \times 10^9/l$, eikä kumpikaan lukema saanut olla $> 35 \times 10^9/l$) ja siihen liittyvä ITP, riippumatta siitä, oliko perna poistettu vai ei.

S5-tutkimuksessa 62 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 romiplostimia ($n = 42$) tai lumevalmistetta ($n = 20$) saavaan ryhmään ja ositettiin johonkin kolmesta ikäkohortista. Romiplostimin aloitusannos oli 1 mikrog/kg, ja annokset säädettiin siten, että trombosyyttiärvon pysyvä vakaana ($50\text{--}200 \times 10^9/l$). Yleisin käytetty viikkoannos oli 3–10 mikrog/kg, ja suurin sallittu annos tutkimuksessa oli 10 mikrog/kg. Potilaille annettiin yksi injektio ihon alle kerran viikossa 24 viikon ajan. Tutkimuksen 62 potilaasta 48:lla ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta (32 potilasta sai romiplostimia ja 16 potilasta sai lumevalmistetta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kestävä hoitovaste, jonka määritelmänä oli viikoittainen trombosyyttiärvon $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kertaa hoitoviikoilla 18–25. Ensisijaisen päätetapahtuman saavutti merkittävästi suurempi osa potilaista romiplostimia kuin lumevalmistetta saaneessa haarassa ($p = 0,0018$). Romiplostimia saaneessa haarassa yhteensä 22 potilaalla (52 %) oli kestävä trombosyyttivaste ja lumevalmistetta saaneessa haarassa 2 potilaalla (10 %): vastaavat luvut olivat ≥ 1 - < 6 -vuotiaiden ikäryhmässä 38 % ja 25 %, ≥ 6 - < 12 -vuotiaiden ikäryhmässä 56 % ja 11 %, ≥ 12 - < 18 -vuotiaiden ikäryhmässä 56 % ja 0 %.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta, kestävä vasteen saavutti myös merkittävästi suurempi osa romiplostimiahaaran kuin lumehaaran potilaista ($p = 0,0022$). Romiplostimia saaneessa haarassa yhteensä 17 potilaalla (53,1 %) oli kestävä trombosyyttivaste ja lumevalmistetta saaneessa haarassa 1 potilaalla (6,3 %): vastaavat luvut olivat ≥ 1 - < 6 -vuotiaiden ikäryhmässä 28,6 % ja 25 %, ≥ 6 - < 12 -vuotiaiden ikäryhmässä 63,6 % ja 0 %, ≥ 12 - < 18 -vuotiaiden ikäryhmässä 57,1 % ja 0 %.

Yhdistettyjen verenvuotoepisodien määritelmä oli kliinisesti merkittäviä verenvuototapahtumia tai varahoidon käyttö kliinisesti merkittävän verenvuototapahtuman ehkäisemiseksi hoitojakson viikoilla 2–25. Kliinisesti merkittäväksi verenvuototapahtumaksi katsottiin ≥ 2 . asteen verenvuototapahtuma CTCAE-kriteeristön (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 3.0) mukaan. Yhdistettyjen verenvuotoepisodien määrä (keskiarvo (SD)) oli romiplostimiahaaran 1,9 (4,2) ja lumehaaran 4,0 (6,9), ja verenvuototapahtumien lukumäärän mediaani (Q1, Q3) oli romiplostimiahaaran 0,0 (0, 2) ja lumehaaran 0,5 (0, 4,5). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta, yhdistettyjen verenvuotoepisodien määrä (keskiarvo (SD)) oli romiplostimiahaaran 2,1 (4,7) ja lumehaaran 4,2 (7,5), ja verenvuototapahtumien lukumäärän mediaani (Q1, Q3) oli romiplostimiahaaran 0,0 (0, 2) ja lumehaaran 0,0 (0, 4). Koska tilastollinen testaus varahoidon käytön yleisyydestä ei ollut merkitsevä, yhdistettyjen verenvuotoepisodien määrän päätetapahtumasta ei tehty tilastollista testiä.

S6-tutkimuksessa 22 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:1 romiplostimia ($n = 17$) tai lumevalmistetta ($n = 5$) saavaan ryhmään. Annoksia suurennettiin 2 mikrog/kg kerrallaan kahden viikon välein, ja trombosyyttipitoisuuden tavoitearvo oli $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombosyyttivasteen ilmaantuvuus oli romiplostimiryhmässä tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin lumeryhmässä

($p = 0,0008$). Tutkimuksen 22 potilaasta 17:llä ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta (14 potilasta sai romiploistiimia ja 3 potilasta sai lumevalmistetta). Trombosyyttivasteen ilmaantuvuus oli romiploistiimiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä ($p = 0,0147$).

Pediatriset potilaat, jotka olivat aiemmin olleet mukana romiploistiimitutkimuksessa (S5-tutkimus mukaan lukien) tutkimuksen loppuun asti, voivat osallistua S7 (20090340) -tutkimukseen. Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa arvioitiin pitkäaikaisen romiploistiimihoidon turvallisuutta ja tehoa pediatristen ITP-potilaiden trombosytopenian hoidossa.

Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 66 potilasta, joista 54 (82 %) oli ollut mukana S5-tutkimuksessa sen loppuun asti. Näistä 66 potilaasta 65 (98,5 %) sai vähintään yhden annoksen romiploistiimia. Hoidon keston mediaani (Q1, Q3) oli 135,0 viikkoa (95,0 viikkoa, 184,0 viikkoa). Keskimääräisen viikkoannoksen mediaani (Q1, Q3) oli 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Hoitajakson aikana potilaille yleisimmin annetun annoksen mediaani (Q1, Q3) oli 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Tutkimukseen tulleista 66 potilaasta 63:lla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta. Kaikki nämä 63 potilasta saivat vähintään yhden annoksen romiploistiimia. Hoidon keston mediaani (Q1, Q3) oli 138,0 viikkoa (91,1 viikkoa, 186,0 viikkoa). Keskimääräisen viikkoannoksen mediaani (Q1, Q3) oli 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Hoitajakson aikana potilaille yleisimmin annetun annoksen mediaani (Q1, Q3) oli 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

Koko tutkimuksessa trombosyyttivasteen (vähintään yksi trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ ilman varahoitoa) kokonaisilmaantuvuus oli 93,8 % ($n = 61$), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä. Koko potilasjoukossa trombosyyttivasteen keston mediaani (Q1, Q3) kuukausina oli 30,0 kuukautta (13,0 kuukautta, 43,0 kuukautta) ja tutkimukseen osallistumisajan mediaani (Q1, Q3) oli 34,0 kuukautta (24,0 kuukautta, 46,0 kuukautta). Koko potilasjoukossa niiden kuukausien prosentuaalisen osuuden mediaani (Q1, Q3), joina potilailla todettiin trombosyyttivaste, oli 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta, trombosyyttivasteen kokonaisilmaantuvuus oli 93,7 % ($n = 59$), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä. Koko potilasjoukossa trombosyyttivasteen keston mediaani (Q1, Q3) kuukausina oli 30,0 kuukautta (13,0 kuukautta, 43,0 kuukautta) ja tutkimukseen osallistumisajan mediaani (Q1, Q3) oli 35,0 kuukautta (23,0 kuukautta, 47,0 kuukautta). Koko potilasjoukossa niiden kuukausien prosentuaalisen osuuden mediaani (Q1, Q3), joina potilailla todettiin trombosyyttivaste, oli 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä.

Yhteensä 31 potilasta (47,7 %) sai samanaikaisesti muuta ITP-hoitoa tutkimuksen aikana. Näihin kuului 23 potilasta (35,4 %), jotka saivat varahoitoa, ja 5 potilasta (7,7 %), jotka käyttivät muuta samanaikaista ITP-lääkitystä lähtötilanteessa. Muuta samanaikaista ITP-lääkitystä käyttäneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa vähenemistä tutkimuksen aikana: 30,8 prosentista (viikoilla 1–12) < 20,0 prosenttiin (viikoilla 13–240), ja sen jälkeen 0 % viikosta 240 tutkimuksen loppuun.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta, 29 potilasta (46,0 %) sai samanaikaisesti muuta ITP-hoitoa tutkimuksen aikana. Näihin kuului 21 potilasta (33,3 %), jotka saivat varahoitoa, ja 5 potilasta (7,9 %), jotka käyttivät muuta samanaikaista ITP-lääkitystä lähtötilanteessa. Muuta samanaikaista ITP-lääkitystä käyttäneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa vähenemistä tutkimuksen aikana: 31,7 prosentista (viikoilla 1–12) < 20,0 prosenttiin (viikoilla 13–240), ja sen jälkeen 0 % viikosta 240 tutkimuksen loppuun.

Varahoitoa saaneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa vähenemistä tutkimuksen aikana: 24,6 prosentista (viikoilla 1–12) < 13,0 prosenttiin (viikoilla 13–216), ja sen jälkeen 0 % viikosta 216 tutkimuksen loppuun. Vastaava väheneminen varahoitoa saaneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa tutkimuksen aikana niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta: 25,4 prosentista (viikoilla 1–12) \leq 13,1 prosenttiin (viikoilla 13–216), ja sen jälkeen 0 % viikosta 216 tutkimuksen loppuun.

Tutkimus S8 (20101221) oli vaiheen 3 pitkäkestoinen yhden hoitohaaran avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 203 pediatria potilasta, joiden ITP-diagnoosista oli vähintään 6 kuukautta ja jotka olivat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä ITP-hoitoa (mutta ei romiplostimia) tai joille muut ITP-hoidot eivät sopineet. Romiplostimia annettiin injektiona ihon alle kerran viikossa. Aloitusannos oli 1 mikrog/kg, ja sitä nostettiin viikoittain enintään annokseen 10 mikrog/kg, jotta saavutettaisiin trombosyyttimäärän tavoitetaso $50\text{--}200 \times 10^9/l$. Potilaiden mediaani-ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli 1–17 vuotta), ja hoidon keston mediaani oli 155,9 viikkoa (vaihteluväli 8,0–163,0 viikkoa).

Sen ajan prosentuaalisen osuuden keskiarvo (SD), jona potilailla todettiin trombosyyttivaste (trombosyyttimäärä $\geq 50 \times 10^9/l$) ensimmäisten 6 kuukauden aikana romiplostimihoidon aloittamisesta ilman varahoidon käyttöä edellisen 4 viikon aikana, oli 50,57 % (37,01) ja mediaani 50,0 %. Kaikkiaan 60 potilasta (29,6 %) sai varahoitoa. Tutkimuksessa sallittiin varahoidot, kuten kortikosteroidit, trombosyyttisiirrot, laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIG), anti-D-immunoglobuliini ja danatsoli.

Lisäksi S8-tutkimuksessa arvioitiin romiplostimihoidoa saavien pediatrien ITP-potilaiden luuydinnäytteistä retikuliinin ja kollageenin muodostumista ja muita poikkeavuuksia. Retikuliini- ja kollageeniarvioihin käytettiin muokattua Bauermeisterin arviointiasteikkoa, kun taas luuydinmuutosten arviointiin käytettiin sytogeneettisiä menetelmiä ja fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiota (FISH). Potilailta arvioitiin retikuliinin ja kollageenin määrä luuytimessä lähtötilanteeseen verrattuna 1 vuoden (kohortti 1) ja 2 vuoden kuluttua (kohortti 2) tutkimuksen alussa tehdyn kohortteihin jaon mukaisesti. Näissä kahdessa kohortissa oli kaikkiaan 79 potilasta. Kohortin 1 30 potilaasta 27:ltä (90 %:lta) ja kohortin 2 49 potilaasta 36:lta (73,5 %:lta) saatiin tutkimuksen aikana arvioitavissa oleva luuydinnäyte. Retikuliinisäikeiden muodostuksen lisääntymistä raportoitiin 18,5 prosentilla kohortin 1 potilaista (viidellä 27 potilaasta) ja 47,2 prosentilla kohortin 2 potilaista (seitsemällätoista 36 potilaasta). Yhdellekään kummankaan kohortin potilaista ei kehittynyt kollageenifibroosia tai ITP:n perusdiagnoosiin sopimattomia luuydinmuutoksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Romiplostimin farmakokinetiikkaan kuului kohdemekanismin kautta välittyvä ("target-mediated") poistuma, joka välittyy todennäköisesti trombosyyttien ja muiden trombopoieettisen linjan solujen, kuten megakaryosyyttien, TPO-reseptorien kautta.

Imeytyminen

Kun romiplostimia annettiin ITP-potilaille 3–15 mikrog/kg ihonalaisena injektiona, romiplostimin maksimipitoisuus seerumissa saavutettiin 7–50 tunnin kuluttua (mediaani 14 tuntia). Pitoisuudet seerumissa vaihtelivat potilaiden välillä eivätkä korreloineet annettuun annokseen. Romiplostimin pitoisuus seerumissa näyttää olevan kääntäen verrannollinen trombosyyttimääriin.

Jakautuminen

Laskimoon annettujen annosten jälkeen romiplostimin jakautumistilavuus pieneni terveillä tutkittavilla epälineaarisesti tasolta 122 ml/kg, kun annos oli 0,3 mikrog/kg, tasolle 78,8 ml/kg, kun annos oli 1,0 mikrog/kg, ja tasolle 48,2 ml/kg, kun annos oli 10 mikrog/kg. Tämä jakautumistilavuuden epälineaarinen pieneneminen sopii (megakaryosyyttien ja trombosyyttien) kohdereseptorien kautta välittyvään romiplostimin sitoutumiseen, joka saattaa kyllästyä suurempia annoksia annettaessa.

Eliminaatio

Romiplostimin eliminaation puoliintumisaika oli ITP-potilailla 1–34 vuorokautta (mediaani 3,5 vrk).

Seerumin romiplostimin eliminaatio on osittain riippuvainen trombosyyttien TPO-reseptorista. Tämän seurauksena tietyn annoksen aikaansaama pitoisuus seerumissa on pieni, jos potilaan trombosyyttimäärä on suuri, ja päinvastoin. Toisessa kliinisessä ITP-tutkimuksessa seerumin

lääkeainepitoisuuksissa ei havaittu kumuloitumista kuuden viikoittaisen romiplostiimiannoksen (3 mikrog/kg) jälkeen.

Erityisryhmät

Romiplostiimin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten eikä maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Potilaan ikä, paino ja sukupuoli eivät näytä vaikuttavan merkittävästi romiplostiimin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Romiplostiimin farmakokineettiset tiedot kerättiin kahdesta tutkimuksesta 21 pediatriselta ITP-potilaalta. S6 (20060195) -tutkimuksessa saatiin romiplostiimipitoisuus 17 potilaalta, joiden annos oli 1–10 mikrog/kg. S7 (20090340) -tutkimuksessa saatiin romiplostiimipitoisuus tehostetussa arvioinnissa 4 potilaalta (kahdella annos oli 7 mikrog/kg ja kahdella 9 mikrog/kg). Seerumin romiplostiimipitoisuudet olivat pediatrisilla ITP-potilailla samalla tasolla kuin vastaavia romiplostiimiannoksia saaneilla aikuisilla ITP-potilailla todetut pitoisuudet. Samoin kuin aikuisilla ITP-potilailla myös pediatrisilla ITP-potilailla romiplostiimin farmakokinetiikka vaihtelee voimakkaasti, eivätkä tulokset ole luotettavia eivätkä ennustettavia. Tiedot ovat kuitenkin riittämättömät, jotta niistä voitaisiin tehdä merkityksellisiä johtopäätöksiä annoksen tai iän vaikutuksesta romiplostiimin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa romiplostiimia annettiin rotille 4 viikon ja apinoille enintään 6 kuukauden ajan. Näissä tutkimuksissa esiin tulleet vaikutukset liittyivät yleisesti romiplostiimin trombopoieettiseen vaikutukseen, ja ne olivat samanlaisia tutkimuksen kestosta riippumatta. Injektiokohdan reaktiot liittyivät myös romiplostiimin antoon. Rottien luuytimessä on todettu myelofibroosia kaikilla testatuilla annostasoilla. Näissä tutkimuksissa eläimillä ei havaittu myelofibroosia enää 4 viikon toipumisen jälkeen hoidon päätyttyä, mikä osoittaa, että muutos on palautuva.

Kuukauden kestäneissä toksisuustutkimuksissa rotilla ja apinoilla havaittiin lievää punasolujen vähenemistä ja hematokriitti- ja hemoglobiiniarvon laskua. Myös valkosolujen tuotantoa stimuloiva vaikutus havaittiin, sillä perifeerisen veren neutrofiili-, lymfosyytti-, monosyytti- ja eosinofiilimäärä oli suurentunut hiukan. Pitempään kestäneessä tutkimuksessa apinoilla ei havaittu punasolu- eikä valkosolulinjaan kohdistuneita vaikutuksia, kun romiplostiimia annettiin 6 kuukauden ajan ja annostelua harvennettiin kolmesta kerrasta yhteen kertaan viikossa. Myöskään keskeisissä vaiheen 3 tutkimuksissa romiplostiimilla ei ollut punasolu- eikä valkosolulinjaan kohdistuvia vaikutuksia lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen vuoksi romiplostiimin farmakodynaamiset vaikutukset heikkenivät usein pitkään jatkuneen käytön aikana rotilla. Toksikokineettisissä tutkimuksissa vasta-aineilla ei havaittu yhteisvaikutuksia mitatuissa pitoisuuksissa. Eläinkokeissa testatuista suurista annoksista huolimatta turvallisuusmarginaaleja ei voida luotettavasti arvioida, koska herkkyydet romiplostiimin farmakodynaamiselle vaikutukselle ja neutraloivien vasta-aineiden vaikutukselle ovat erilaiset laboratorioeläimillä ja ihmisellä.

Karsinogeneesi

Romiplostiimin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu. Siksi romiplostiimin mahdollisen karsinogeenisuuden riskiä ihmisille ei tunneta.

Lisääntymistoksisuus

Kaikissa yksilönkehitystä koskevissa tutkimuksissa muodostui neutraloivia vasta-aineita, jotka ovat saattaneet estää romiplostiimin vaikutuksia. Hiirien ja rottien alkion- ja sikiönkehitystä selvittäneissä

tutkimuksissa emojen painon laskua todettiin vain hiirillä. Hiirillä havaittiin viitteitä implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymisestä. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa esiintyi tiineysajan pitenemistä ja poikasten perinataalikuolleisuuden vähäistä lisääntymistä. Romiplostimin tiedetään läpäisevän rottien istukan, joten se saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön ja stimuloida sikiön trombosyyttituotantoa. Romiplostimilla ei ollut havaittavaa vaikutusta rottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Sakkarosi
L-histidiini
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Liuottamisen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa säilytettäessä valolta suojattuna alkuperäisessä injektiopullossa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat normaalisti olla enintään 24 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), valolta suojattuna.

Laimentamisen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia 25 °C:ssa, kun laimennettua valmistetta säilytettiin kertakäyttöisessä ruiskussa, tai 4 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), kun laimennettua valmistetta säilytettiin alkuperäisessä injektiopullossa.

Mikrobiologisista syistä laimennettu lääkevalmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat normaalisti olla enintään 4 tuntia 25 °C:ssa kertakäyttöisissä ruiskuissa tai 4 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) alkuperäisissä injektiopulloissa, valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan ottaa jääkaapista huoneenlämpöön (enintään 25 °C) ja säilyttää huoneenlämmössä 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessa.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöinen injektiopullo (tyypin 1 kirkasta lasia), jossa on tulppa (klooributylikumia), suljin (alumiinia) ja suojakansi (polypropyleeniä). Suojakansi on 125 mikrogramman injektiopullossa vaaleanruskea, 250 mikrogramman injektiopullossa punainen ja 500 mikrogramman injektiopullossa sininen.

Pakkauksessa on 1 tai 4 injektiopulloa, joissa on romiplostimia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuottaminen

Nplate on steriili lääkevalmiste, joka ei sisällä säilytysaineita, ja kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Nplate saatetaan käyttökuntoon hyvää aseptista menettelytapaa noudattaen.

Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine liuotetaan 0,44 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 0,25 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 125 mikrog romiplostimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine liuotetaan 0,72 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 0,5 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrog romiplostimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine liuotetaan 1,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 1 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrog romiplostimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

Injektiopullon sisältö:

Kertakäyttöinen Nplate-injektiopullo	Romiplostimin kokonaismäärä injektiopullossa		Steriilin injektionesteisiin käytettävän veden määrä		Käytettävissä oleva annos ja liuoksen määrä	Lopullinen pitoisuus
125 mikrog	230 mikrog	+	0,44 ml	=	125 mikrog / 0,25 ml	500 mikrog/ml
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog / 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog / 1,00 ml	500 mikrog/ml

Lääkevalmisteen liuottamiseen saa käyttää vain steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Lääkevalmisteen liuottamiseen ei saa käyttää natriumkloridiliuoksia eikä bakteriostaattista vettä.

Injektionesteisiin käytettävä vesi ruiskutetaan injektiopulloon. Liuottamisen aikana pullon sisältöä voidaan pyöritellä varovasti ja pullo voidaan kääntää ylösalaisin. Injektiopulloa ei pidä ravistaa eikä

heilutella voimakkaasti. Nplate liukenee yleensä alle 2 minuutissa. Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Valmiin liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, eikä liuosta saa antaa, jos siinä havaitaan hiukkasia ja/tai värimuutoksia.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimentaminen (välttämätöntä, jos potilaan yksilöllinen annos on alle 23 mikrogrammaa)

Kun romiplostiimi liuotetaan oikeaan määrään steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, pitoisuudeksi saadaan aina 500 mikrog/ml injektiopullon sisältämästä lääkemäärästä riippumatta. Jos potilaan yksilöllinen laskettu annos on alle 23 mikrog (ks.kohta 4.2), laimentaminen pitoisuuteen 125 mikrog/ml **säilytysaineettomalla, steriilillä 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksella** on välttämätöntä täsmälleen oikean lääkemäärän saamiseksi (ks. taulukko alla).

Laimennusohjeet:

Kertakäyttöinen Nplate-injektiopullo	Lisää tämä määrä säilytysaineetonta, steriiliä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta liuotettua lääkevalmistetta sisältävään injektiopulloon	Pitoisuus laimentamisen jälkeen
125 mikrog	1,38 ml	125 mikrog/ml
250 mikrog	2,25 ml	125 mikrog/ml
500 mikrog	3,75 ml	125 mikrog/ml

Laimentamiseen saa käyttää vain säilytysaineetonta, steriiliä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta. Laimentamiseen ei saa käyttää 5-prosenttista glukoosi-vesiliuosta eikä steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Muita laimentimia ei ole testattu.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. helmikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 250 mikrog romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml liuosta sisältää 250 mikrog romiplostiimia (500 mikrog/ml). Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrog romiplostiimia.

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 500 mikrog romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml liuosta sisältää 500 mikrog romiplostiimia (500 mikrog/ml). Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrog romiplostiimia.

Romiplostiimi valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* (*E. coli*) -bakteerissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Jauhe on valkoista.

Liuotin on kirkasta väritöntä nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nplate on tarkoitettu primaarin immunotrombosytopenian (ITP) hoitoon aikuispotilaille, kun muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on toteutettava verisairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Nplate annetaan kerran viikossa injektiona ihon alle.

Aloitusannos

Romiplostiimin aloitusannos on 1 mikrog/kg painon mukaan.

Annoksen laskeminen

Aloitusannos tai myöhemmät viikoittaiset annokset:	Paino* kg x annos mikrog/kg = potilaan yksilöllinen annos mikrogrammoina (mikrog)
Annettava määrä:	$\text{Annos mikrog} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mikrog}} = \text{Injisoitava määrä millilitroina (ml)}$
Esimerkki:	75 kg painavan potilaan aloitusannos on 1 mikrog/kg romiplostimia. Potilaan yksilöllinen annos = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ mikrog/kg} = 75 \text{ mikrog}$ Vastaava injisoitava määrä Nplate-liuosta = $75 \text{ mikrog} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mikrog}} = 0,15 \text{ ml}$

* Romiplostimian annoksen laskemiseen käytetään aina potilaan painoa hoidon alkaessa. Myöhemmin annosta säädetään pelkästään trombosyyttiärvon muutosten perusteella 1 mikrog/kg kerrallaan (ks. taulukko alla).

Annoksen säätäminen

Annoksen laskemiseen käytetään potilaan painoa hoidon alkaessa. Kerran viikossa annettava romiplostimian annosta suurennetaan 1 mikrog/kg kerrallaan, kunnes potilaan trombosyyttiärvon on $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombosyyttiärvon määritetään viikon välein, kunnes se pysyy vakaana ($\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 4 viikon ajan ilman annosmuutoksia). Tämän jälkeen trombosyyttimääritys tehdään kuukauden välein. Enimmäisannosta, 10 mikrog/kg kerran viikossa, ei saa ylittää.

Annosta säädetään seuraavasti:

Trombosyyttiärvon (x 10 ⁹ /l)	Toimenpide
< 50	Kerran viikossa annettavaa annosta suurennetaan 1 mikrog/kg.
> 150 kahden peräkkäisen viikon aikana	Kerran viikossa annettavaa annosta pienennetään 1 mikrog/kg.
> 250	Annosta ei anneta. Trombosyyttiärvon seurataan edelleen viikon välein. Kun trombosyyttiärvon on laskenut tasolle < 150 x 10 ⁹ /l, hoito aloitetaan uudelleen 1 mikrog/kg pienemmällä viikkoannoksella.

Trombosyyttivasteen yksilöllisten vaihteluiden vuoksi joidenkin potilaiden trombosyyttiärvon saattaa laskea äkillisesti tason 50 x 10⁹/l alapuolelle annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Näissä tapauksissa voidaan harkita korkeampia trombosyyttipitoisuuden raja-arvoja annoksen pienentämiselle (200 x 10⁹/l) ja hoidon keskeyttämiselle (400 x 10⁹/l) lääkärin arvion mukaan, mikäli se on kliinisesti perusteltua.

Jos hoitovaste häviää tai trombosyyttivastetta ei onnistuta säilyttämään suositelluilla romiplostimian annoksilla, vasteen puuttumisen syyt tulee selvittää (ks. kohta 4.4, romiplostimivasteen häviäminen).

Hoidon keskeyttäminen

Kun romiplostimihoidon on jatkettu neljä viikkoa suurimmalla sallitulla viikkoannoksella (10 mikrog/kg), hoito lopetetaan, ellei trombosyyttimäärä nouse tasolle, joka riittää estämään kliinisesti merkittävät verenvuodot.

Potilaiden tila arvioidaan kliinisesti säännöllisin välein, ja hoitava lääkäri päättää kunkin potilaan hoidon jatkamisesta yksilöllisesti. Jos potilaan perna on tallella, on arvioitava myös splenektomian tarve. Trombosytopenian uusiutuminen on todennäköistä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei ole havaittu yleisiä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja nuorempien potilaiden välillä (ks. kohta 5.1). Näiden tietojen perusteella annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa, mutta varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa, sillä toistaiseksi kliinisissä tutkimuksissa on ollut vasta vähän iäkkäitä potilaita.

Pediatriset potilaat

Romiplostimin 250/500 mikrog injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tätä lääkeainetta käyttävät myös aikuispotilaat, jotka ovat saaneet luvan pistää annoksensa itse. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lapsipotilaat eivät saa pistää romiplostimiannoksia itse. Tietoja ei ole saatavilla.

Muut lääkeainemuodot/vahvuudet voivat soveltua paremmin tälle potilasryhmälle.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Romiplostimihoidon ei pidä antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 7), paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski potilailla, jotka ovat saaneet trombopoietinireseptorin (TPO-reseptorin) agonisteja maksan vajaatoimintaan liittyvän trombosytopenian hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jos romiplostimihoidon katsotaan välttämättömäksi, trombosyyttiarvoja on seurattava tarkoin tromboembolisten komplikaatioiden riskin pienentämiseksi.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Näistä potilasryhmistä ei ole tehty varsinaisia kliinisiä tutkimuksia. Nplatein käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilasryhmiä hoidettaessa.

Antotapa

Ihon alle.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen Nplate-injektioliuos annetaan ihon alle. Injisoitava määrä voi olla hyvin pieni. Nplate-injektioliuosta valmistettaessa on noudatettava huolellisuutta annoksen laskemisessa ja kuiva-aineen liuottamisessa oikeaan määrään steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Erityisen huolellisesti on varmistettava, että injektiovaliosta vedetään oikea määrä Nplate-injektioliuosta ihonalaisesta injektiovaliosta varten. Tähän on käytettävä ruiskua, jonka asteikon tarkkuus on 0,01 ml.

Potilaat, joilla on vakaa trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 4 viikon ajan ilman annosmuutoksia, voivat pistää Nplate-injektioliuoksen itse hoitoa valvovan lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalle tarjotaan mahdollisuutta pistää Nplate-annokset itse, hänelle on opetettava siihen kuuluvat toimenpiteet.

Kun potilas on ensimmäiset neljä viikkoa pistänyt Nplate-annokset itse, hänen tekniikkansa on tarkistettava uudelleen, kun hän valmistaa injektiovalioksen ja pistää Nplate-annoksensa. Potilas voi jatkaa Nplate-annosten pistämistä itse vain, jos hän pystyy osoittamaan, että hän osaa valmistaa Nplate-injektioliuoksen ja pistää annoksen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja pistämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai *E. coli* -bakteerissa tuotetuille proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Trombosytopenian uusiutuminen ja verenvuoto hoidon lopettamisen jälkeen

Trombosytopenia ilmaantuu todennäköisesti uudelleen romiplostiimihoidon lopettamisen jälkeen. Verenvuotoriski on suurentunut, jos romiplostiimihoito keskeytetään antikoagulanttihoitoon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Romiplostiimihoidon lopettamisen yhteydessä potilaiden tilaa seurataan tarkoin trombosyyttiarvon laskun havaitsemiseksi ja annetaan asianmukaista hoitoa verenvuotojen välttämiseksi. Jos romiplostiimihoito lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoito ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Luuytimen retikuliinin lisääntymisen arvellaan johtuvan TPO-reseptorin stimulaatiosta, joka johtaa megakaryosyyttien lisääntymiseen luuytimessä, ja tämä voi puolestaan johtaa sytokiiniin vapautumiseen. Morfologiset muutokset perifeerisissä verisoluissa voivat olla merkkejä retikuliinin lisääntymisestä, joka voidaan todeta luuydinbiopsian avulla. Solujen morfologiset poikkeavuudet tulisi tutkia perifeerisen veren sivelyvalmisteesta ja tehdä täydellisen veren kuvan määritykset ennen romiplostiimihoitoa ja hoidon aikana. Kohdassa 4.8 on lisätietoa romiplostiimin kliinisissä tutkimuksissa havaitusta retikuliinin lisääntymisestä.

Jos hoitoteho häviää ja perifeerisen veren sivelyvalmisteesta havaitaan poikkeavuuksia, romiplostiimihoito on keskeytettävä, tehtävä fysikaalinen tutkimus ja harkittava luuydinbiopsiaa, josta tehdään asianmukainen retikuliinivärijäys. Jos aikaisempi luuydinbiopsia on käytettävissä, tehdään vertailu aikaisempaan biopsianäytteeseen. Jos hoitoteho säilyy mutta perifeerisen veren sivelyvalmisteesta havaitaan poikkeavuuksia, lääkärin tulee käyttää asianmukaista kliinistä harkintaa ja harkita myös luuydinbiopsian ottamista, ja romiplostiimihoidon ja vaihtoehtoisten ITP:n hoitomuotojen riski-hyötysuhde on arvioitava uudelleen.

Tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot

Normaalialueen ylittäviin trombosyyttiarvoihin liittyy tromboottisten/tromboembolisten komplikaatioiden vaara. Kliinisissä tutkimuksissa tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli romiplostiimia saaneilla potilailla 6,0 % ja lumehoitoa saaneilla 3,6 %. Romiplostiimihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tunnettuja tromboembolian riskitekijöitä, joita voivat olla muun muassa perinnölliset (esim. Tekijä V:n Leiden-mutaatio) tai hankinnaiset (esim. ATIII:n puute, fosfolipidivasta-ainereaktio) riskitekijät, korkea ikä, pitkään jatkunut immobilisaatio, pahanlaatuiset sairaudet, ehkäisyvalmisteiden käyttö ja hormonikorvaushoito, leikkaus/vamma, lihavuus ja tupakointi.

Tromboembolisia tapahtumia, myös porttilaskimotromboosia, on raportoitu romiplostiimia saaneilla potilailla, joilla on krooninen maksasairaus. Romiplostiimin käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilasryhmiä hoidettaessa. Annoksen säätämistä koskevia ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Lääkitysvirheet

Nplate-hoidon yhteydessä on raportoitu lääkitysvirheitä, kuten yli- ja aliannostelua. Annoksen laskemista ja säätämistä koskevia ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Yliannostus voi johtaa liian suureen trombosyyttiarvon nousuun ja tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin. Jos trombosyyttiarvo on kohonnut huomattavasti, Nplate-hoito lopetetaan ja trombosyyttiarvoja seurataan. Nplate-hoito aloitetaan uudelleen annostusta ja antotapaa koskevia suosituksia noudattaen. Aliannostelutapauksissa trombosyyttiarvo voi jäädä odotettua pienemmäksi, mikä voi altistaa verenvuodoille. Potilaiden trombosyyttiarvoja on seurattava Nplate-hoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.9).

Jo olemassa olevien myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) eteneminen

Romiplostimin positiivinen hyöty-riskisuhde on osoitettu vain ITP:hen liittyvän trombosytopenian hoidossa (ks. kohta 4.1), eikä romiplostimia saa käyttää muissa kliinisissä tiloissa, joihin liittyy trombosytopeniaa.

Aikuisten ja iäkkäiden potilaiden ITP-diagnoosi on vahvistettava sulkemalla pois muut kliiniset tilat, joihin liittyy trombosytopeniaa, varsinkin myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) diagnoosi on suljettava pois. Luuydinaspiraatio ja -biopsia on tehtävä normaalisti sairauden ja hoidon aikana, varsinkin jos potilas on yli 60-vuotias tai hänellä on systeemisiä oireita tai poikkeavia löydöksiä, kuten perifeeristen blastisolujen lisääntymistä.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa romiplostimia annettiin MDS-potilaille, havaittiin blastisolujen ohimenevää lisääntymistä joissakin tapauksissa ja raportoitiin tapauksia, joissa MDS eteni akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi (AML). MDS-potilaiden satunnaistetussa lumevertailututkimuksessa romiplostimihoidon lopetettiin ennenaikaisesti, koska romiplostimiryhmässä oli enemmän potilaita, joiden tauti eteni AML:ksi, ja potilaita, joiden blastisolujen määrä veressä lisääntyi > 10 %. Havaituissa tapauksissa MDS:n eteneminen AML:ksi oli todennäköisempää potilailla, joilla oli RAEB-1-luokan MDS lähtötilanteessa, kuin niillä, joilla oli pienemmän riskin tauti.

Romiplostimia ei saa käyttää myelodysplastisesta oireyhtymästä johtuvan trombosytopenian eikä minkään muun trombosytopenian aiheuttajan kuin ITP:n hoitoon muutoin kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Romiplostimivasteen häviäminen

Jos hoitovaste häviää tai trombosyyttivaste ei säily suositeltua romiplostimianannosta käytettäessä, tulisi pyrkiä selvittämään taustalla olevat syyt, joita voivat olla esimerkiksi immunogeenisuus (ks. kohta 4.8) ja lisääntynyt luuytimen retikuliini (ks. edellä).

Romiplostimin vaikutukset puna- ja valkosoluihin

Veren punasolu- ja valkosoluarvojen muutoksia (punasolujen vähenemistä ja valkosolujen lisääntymistä) on havaittu eläinkokeissa (rotilla ja apinoilla) ja myös ITP-potilailla. Anemiaa ja leukosytoosia voi esiintyä samanaikaisesti (4 viikon aikaikkunan sisällä) riippumatta siitä, onko perna poistettu vai ei, mutta tämä on ollut yleisempää potilailla, joille on aikaisemmin tehty pernan poisto. Potilaiden puna- ja valkosoluarvojen seuraamista tulisi harkita romiplostimihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka johtuvat sitoutumisesta plasman proteiineihin, ei tunneta romiplostimin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa romiplostimia on annettu yhdessä seuraavien ITP:n hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa: kortikosteroidit, danatsoli ja/tai atsatiopriini, laskimoon annettava immunoglobuliinihoito (IVIG) ja anti-D-immunoglobuliini. Trombosyyttiarvoja on seurattava, kun romiplostimia annetaan yhdessä muiden ITP-lääkkeiden kanssa, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen ulkopuoliset trombosyyttiarvot (ks. kohta 4.2).

Kortikosteroidien, danatsolin ja atsatiopriinin käyttöä voidaan vähentää tai se voidaan keskeyttää, kun romiplostimia lisätään hoitoon (ks. kohta 5.1). Trombosyyttiarvoja on seurattava, kun muiden ITP-lääkkeiden käyttöä vähennetään tai niiden käyttö lopetetaan, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen alittavat trombosyyttiarvot (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja romiplostimin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että romiplostimia läpäisee istukan ja suurentaa sikiön trombosyyttiarvoja. Eläinkokeissa havaittiin myös implantaation jälkeisiä keskenmenoja ja poikasten perinataalikuolleisuuden vähäistä lisääntymistä (ks. kohta 5.3).

Romiplostimin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö romiplostimia/metaboliitit äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Päätettäessä lopetetaanko imetys vai romiplostimihoito, on otettava huomioon toisaalta imetyksen hyöty lapselle ja toisaalta hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nplatella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla on esiintynyt lieviä tai kohtalaisia ohimeneviä huimauskohtauksia.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Analyysi kaikista aikuisista ITP-potilaista, jotka saivat romiplostimia neljässä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidessä ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, osoitti, että 91,5 prosentille (248/271) romiplostimihoitoa saaneista tutkittavista ilmaantui jokin haittavaikutus. Romiplostimialtistuksen kesto oli tässä tutkimusjoukossa keskimäärin 50 viikkoa.

Vakavimpia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä Nplate-hoidon aikana, ovat trombosytopenian uusiutumisen ja verenvuoto hoidon lopettamisen jälkeen, lisääntynyt luuytimen retikuliini, tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot, lääkitysvirheet ja jo olemassa olevan MDS:n eteneminen AML:ksi. Yleisimpiä havaittuja haittavaikutuksia ovat yliherkkyysreaktiot (joihin kuuluvat ihottuma-, nokkosihottuma- ja angioedeematapaukset) ja päänsärky.

Haittavaikutustaulukko

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin MedDRA-elinjärjestelmäluokassa ja kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen ilmaantuvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Ylähengitystieinfektio Nuha***	Maha-suolitulehdus Nielutulehdus*** Sidekalvotulehdus*** Korvatulehdus*** Sivuontelotulehdus***/** Keuhkoputkitulehdus****	Influenssa Paikallinen infektio Nenän ja nielun tulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)			Multippeli myelooma Myelofibroosi
Veri ja imukudos		Luuytimen toimintahäiriö* Trombosytopenia* Anemia	Aplastinen anemia Luuytimen vajaatoiminta Leukosytoosi Splenomegalia Trombosytomia Kohonnut trombosyyttiarvo Poikkeava trombosyyttiarvo
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys**	Angioedeema	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Alkoholi-intoleranssi Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Kuivuminen Kihti
Psykkiset häiriöt		Unettomuus	Masennus Poikkeavat unet
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Migreeni Parestesiat	Klonus Makuhäiriöt Heikentynyt tuntoaisti Heikentynyt makuaiisti Perifeerinen neuropatia Sinus transversuksen tromboosi
Silmät			Sidekalvon verenvuoto Akkommodaatiohäiriö Sokeutuminen Silmäsairaus Silmien kutina Lisääntynyt kyynelvuoto Näköhermon nystyn turvotus Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin			Pyöritys
Sydän		Sydämentykytys	Sydäninfarkti Nopeutunut syke

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Verisuonisto		Kasvojen ja kaulan punoitus	Syvä laskimotromboosi Hypotensio Perifeerinen embolia Perifeerinen iskemia Laskimotulehdus Pinnallinen tromboflebiitti Verisuonitukos Erytromelalgia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu***	Keuhkoembolia*	Yskä Vetinen nuha Kurkun kuivuminen Hengenahdistus Nenän tukkoisuus Hengityskipu
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsakipu***	Pahoinvointi Ripuli Vatsakipu Ummetus Dyspepsia	Oksentelu Peräsuolen verenvuoto Pahanhajuinen hengitys Nielemisvaikeus Refluksitauti Veriulosteet Suun verenvuoto Vatsavaivat Suutulehdus Hampaiden värjäytyminen
Maksa ja sappi			Porttilaskimotromboosi Kohonneet aminotransferaasiarvot
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina Mustelmat Ihottuma	Hiustenlähtö Valoyliherkkyysreaktio Akne Kosketusihottuma Ihon kuivuminen Ekseema Punoitus Kesivä ihottuma Poikkeava karvoituksen kasvu Prurigo Purppura Näppyläinen ihottuma Kutiava ihottuma Ihon kyhmyt Ihon poikkeava haju Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu Lihaskouristukset Raajakipu Selkäkipu Luukipu	Lihaskireys Lihashyökköus Hartiakipu Lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet			Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat			Verenvuoto emättimestä

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys Perifeerinen edeema Influenssan kaltainen sairaus Kipu Voimattomuus Kuume Vilunväristykset Injektiokohdan reaktiot Perifeerinen turvotus***	Injektiokohdan verenvuoto Rintakipu Ärtyisyys Yleinen huonovointisuus Kasvojen turvotus Kuumotus Hermostuneisuuden tunne
Tutkimukset			Kohonnut verenpaine Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo Lämmön nousu Painon lasku Painon nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Ruhje	

* ks. kohta 4.4

** Yliherkkyysoireet, joihin kuuluvat ihottuma-, nokkosihottuma- ja angioedeematapaukset

*** Pediatriassa tutkimuksissa havaittuja muita haittavaikutuksia

**** Enintään 12 kuukautta ITP:tä sairastaneilla aikuispotilailla havaittuja muita haittavaikutuksia

Aikuispotilaat, joilla ITP on kestänyt enintään 12 kuukautta

Romiplostimin turvallisuusprofiili oli samanlainen kaikilla aikuispotilailla riippumatta ITP:n kestämisestä. Integroidussa 9 ITP-tutkimuksen analyysissä oli mukana ≤ 12 kuukautta ITP:tä sairastaneita aikuispotilaita ($n = 311$), joista 277 oli saanut vähintään yhden annoksen romiplostimia (ks. myös kohta 5.1). Tässä integroidussa analyysissä romiplostimia saaneilla potilailla, joilla ITP oli kestänyt enintään 12 kuukautta, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia (ilmaantuvuus vähintään 5 % ja ilmaantuvuus vähintään 5 % suurempi Nplate-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta tai tavanomaista hoitoa saaneilla potilailla), joita ei havaittu aikuispotilailla, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta: keuhkoputkitulehdus ja sivuontelotulehdus (raportoitu yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Pediatriiset potilaat

Pediatriassa tutkimuksissa 282 pediatrialle ITP-potilaalle annettiin romiplostimia kahdessa kliinisessä vertailututkimuksessa ja kolmessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa. Altistuksen keston mediaani oli 65,4 viikkoa. Yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla.

Pediatriassa potilailla esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin kummankin pediatrian ITP-tutkimuksen satunnaistetusta turvallisuusaineistosta (2 kliinistä vertailututkimusta) ja pediatrian ITP-tutkimusten turvallisuusaineistosta (2 vertailevaa ja 3 ei-vertailevaa tutkimusta), joissa haittavaikutusten ilmaantuvuus oli vähintään 5 % suurempi romiplostimihäarassa kuin lumevalmistetta saaneissa häarassa ja ilmaantuvuus oli vähintään 5 % romiplostimihäarassa saaneilla potilailla.

Yleisimmät haittavaikutukset 1-vuotiailla ja sitä vanhemmilla pediatriassa ITP-potilailla olivat ylähengitystieinfektio, nuha, yskä, suunielun kipu, ylävatsakipu, ripuli, ihottuma, kuume, ruhje (raportoitu hyvin yleisesti ($\geq 1/10$)) sekä nielutulehdus, sidekalvotulehdus, korvatulehdus, maha-suolិតulehdus, sivuontelotulehdus, purppura, nokkosihottuma ja perifeerinen turvotus (raportoitu yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Suunielun kipu, ylävatsakipu, nuha, nielutulehdus, sidekalvotulehdus, korvatulehdus, sivuontelotulehdus ja perifeerinen turvotus olivat häiritseviä vaikutuksia, joita esiintyi pediatrien potilaiden tutkimuksissa mutta ei aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Joitakin aikuisilla havaittuja häiritseviä vaikutuksia esiintyi yleisemmin pediatrien potilailla. Tällaisia olivat esimerkiksi yskä, ripuli, ihottuma, kuume ja ruuhje, joita raportoitiin pediatrien potilailla hyvin yleisesti ($\geq 1/10$), sekä purppura ja nokkosihottuma, joita raportoitiin pediatrien potilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tärkeimpien häiritsevien vaikutusten kuvaus

Myös seuraavien vaikutusten on katsottu liittyneen romiplostimihoidon.

Verenvuototapahtumat

Aikuisten ITP-potilaiden kliinisessä tutkimusohjelmassa verenvuototapahtumien määrä oli kaikissa tutkimuksissa kääntäen verrannollinen trombosyyttiarvoihin. Kaikki kliinisesti merkittävät (≥ 3 . asteen) verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyyttiarvo oli $< 30 \times 10^9/l$. Kaikki ≥ 2 . asteen verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyyttiarvo oli $< 50 \times 10^9/l$. Verenvuototapahtumien kokonaismäärässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa Nplate-hoitoa ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden välillä.

Kahdessa aikuispotilaiden lumevertailututkimuksessa vakavaksi luokiteltu verenvuototapahtuma todettiin 9 potilaalla (viidellä (6,0 %) romiplostimiryhmässä ja neljällä (9,8 %) lumeryhmässä, ristitulosuhde (odds ratio, OR) (romiplostim/lume) = 0,59; 95 % CI = (0,15–2,31)). Vähintään 2. asteen verenvuototapahtumia raportoitiin 15 prosentilla romiplostimia saaneista ja 34 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (OR (romiplostim/lume) = 0,35; 95 % CI = (0,14–0,85)).

Vaiheen 3 pediatrien tutkimuksessa yhdistettyjen verenvuotoepisodien (ks. kohta 5.1) määrä (keskiarvo (SD)) oli romiplostimiahaarassa 1,9 (4,2) ja lumevalmistetta saaneissa haaroissa 4,0 (6,9).

Trombosytoosi

Analyysi kaikista aikuisista ITP-potilaista, jotka saivat romiplostimia neljässä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidessä ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, osoitti, että tutkimuksessa raportoitiin kolme trombosytoositapausta, $n = 271$. Kohonneisiin trombosyyttiarvoihin liittyviä kliinisiä jälkiseurauksia ei raportoitu yhdelläkään näistä kolmesta potilaasta.

Trombosytoosia esiintyi pediatrien potilailla melko harvoin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ja sen ilmaantuvuus oli 1 (0,4 %). Joko ≥ 3 . asteen tai vakavan trombosytoosin ilmaantuvuus oli 1 (0,4 %).

Trombosytopenia hoidon päättymisen jälkeen

Analyysi kaikista aikuisista ITP-potilaista, jotka saivat romiplostimia neljässä kliinisessä vertailututkimuksessa ja viidessä ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, osoitti, että hoidon päättymisen jälkeen raportoitiin neljä trombosytopeniatapausta, $n = 271$ (ks. kohta 4.4).

Jo olemassa olevien myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) eteneminen

MDS-potilaiden satunnaistetussa kliinisessä lumevertailututkimuksessa romiplostimihoidon lopetettiin ennalta-arvaten, koska MDS:n etenemistä akuutiksi myeloidiseksi leukemiaksi (AML) ja blastisolujen ohimenevää lisääntymistä esiintyi enemmän romiplostimiryhmässä kuin lumeryhmässä. Havaituissa tapauksissa MDS:n eteneminen AML:ksi oli todennäköisempää potilailla, joilla oli RAEB-1-luokan MDS lähtötilanteessa (ks. kohta 4.4). Kokonaiselinaika oli samanlainen kuin lumeryhmässä.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Kliinisissä tutkimuksissa 271 potilaasta neljällä romiplostimihoidon keskeytettiin luuytimen retikuliinikertymän vuoksi. Lisäksi kuudella potilaalla todettiin retikuliinia luuydinbiopsiassa (ks. kohta 4.4).

Pediatristen potilaiden kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) niistä potilaista, joilta saatiin arvioitavissa oleva luuydinnäyte tutkimuksen aikana, viidellä 27 potilaasta (18,5 %) kohortissa 1 havaittiin retikuliinin lisääntymistä 1 vuoden kohdalla romiplostimihoidon alusta ja seitsemällätoista 36 potilaasta (47,2 %) kohortissa 2 havaittiin retikuliinin lisääntymistä 2 vuoden kohdalla romiplostimihoidon alusta. Yhdelläkään potilaalla ei kuitenkaan todettu lähtötilanteessa eikä hoidon aikana sellaisia luuydinmuutoksia, jotka eivät olisi sopineet ITP:n perusdiagnoosiin.

Immunogeenisuus

Aikuisilla ITP-potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa määritettiin romiplostimin ja trombopoietiin vasta-aineet. Potilaista 5,7 prosentille (60/1 046) kehittyi sitoutuvia romiplostimin vasta-aineita ja 3,2 prosentille (33/1 046) sitoutuvia trombopoietiin vasta-aineita, mutta vain neljällä potilaalla todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita, jotka eivät kuitenkaan reagoineet ristiin endogeenisen trombopoietiin kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella ei tavattu neutraloivia romiplostimin vasta-aineita potilaan viimeisessä aikapisteessä (ohimenevä positiivinen) ja potilaista kahdella todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita vielä potilaan viimeisessä aikapisteessä (pysyvät vasta-aineet). Ennen hoidon alkua romiplostimin vasta-aineita todettiin 3,3 prosentilla (35/1 046) ja trombopoietiin vasta-aineita 3,0 prosentilla (31/1 046) potilaista.

Pediatrisissa tutkimuksissa sitoutuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus ajankohdasta riippumatta oli 9,6 % (27/282). Näistä 27 potilaasta kahdella oli sitoutuvia ei-neutraloivia romiplostimin vasta-aineita jo lähtötilanteessa. Lisäksi 2,8 prosentille (8/282) kehittyi neutraloivia romiplostimin vasta-aineita. Yhteensä 3,9 prosentilla (11/282) potilaista oli sitoutuvia trombopoietiin vasta-aineita ajankohdasta riippumatta romiplostimihoidon aikana. Näistä 11 potilaasta kahdella oli jo aikaisemmin todettu sitoutuvia ei-neutraloivia trombopoietiin vasta-aineita. Yhdellä potilaalla (0,35 %) lähtötilanteen jälkeinen neutraloivia trombopoietiin vasta-aineita mittaava tulos oli heikosti positiivinen tutkimuksen aikana (missään vaiheessa ei todettu romiplostimin vasta-aineita), kun tulos lähtötilanteessa oli negatiivinen. Potilaalla todettiin ohimenevä trombopoietinia neutraloivien vasta-aineiden vaste testauksen tuloksen ollessa negatiivinen potilaan viimeisessä aikapisteessä tutkimusjakson aikana.

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä rekisteritutkimuksessa oli mukana 19 iältään pediatriiseksi varmistettua potilasta. Sitoutuvien romiplostimin vasta-aineiden ilmaantuvuus hoidon jälkeen oli 16 % (3/19), ja näistä potilaista 5,3 prosentilla (1/19) todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita. Trombopoietiin vasta-aineita ei todettu. Tässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä 184 iältään aikuiseksi varmistettua potilasta. Näillä potilailla sitoutuvien romiplostimin vasta-aineiden ilmaantuvuus hoidon jälkeen oli 3,8 % (7/184), ja 0,5 prosentilla (1/184) todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita. Aikuispotilaista 2,2 prosentille (4/184) kehittyi sitoutuvia, ei-neutraloivia trombopoietiin vasta-aineita.

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Jos neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä epäillään, pyydämme ottamaan yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan (ks. pakkausselosteen kohta 6) vasta-ainemäärityksiä varten.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutuksia ei esiintynyt, kun romiplostimia annettiin rotille kerta-annoksena 1 000 mikrog/kg (100-kertainen annos verrattuna kliiniseen enimmäisannokseen, 10 mikrog/kg) ja apinoille toistuvina annoksina 500 mikrog/kg (50-kertainen annos kliiniseen enimmäisannokseen verrattuna).

Yliannostustapauksissa trombosyyttiarvo saattaa nousta huomattavasti, mikä voi johtaa tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin. Jos trombosyyttiarvo on kohonnut huomattavasti, Nplate-hoito lopetetaan ja trombosyyttiarvoja seurataan. Nplate-hoito aloitetaan uudelleen annostusta ja antotapaa koskevia suosituksia noudattaen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX04

Vaikutusmekanismi

Romiplostimii on peptidi-Fc-fuusioproteiini (peptibody), joka TPO-reseptorin (tunnetaan myös nimellä cMpl) välittämänä aktivoi solunsisäisiä transkriptioon vaikuttavia signaalireittejä trombosyyttien tuotannon lisäämiseksi. Tämä peptibody-molekyylä koostuu ihmisen immunoglobuliini IgG1:n Fc-domeenista, jonka kumpikin yksiketjuinen alayksikkö on C-terminaalista päästään kovalenttisesti kiinnittyneenä kaksi TPO-reseptoria sitovaa domeenia sisältävään peptidiketjuun.

Romiplostimin aminohappojärjestys ei ole homologinen endogeenisen trombopoietinin aminohappojärjestyksen kanssa. Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa yksikään romiplostimin vasta-aine ei reagoanut ristiin endogeenisen trombopoietinin kanssa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Romiplostimin turvallisuutta ja tehoa on seurattu enintään 3 vuotta kestäneen jatkuvan hoidon aikana. Kliinisissä tutkimuksissa romiplostimihoido lisäsi trombosyyttien määrää annoksesta riippuvasti. Vaikutus trombosyyttimäärään on voimakkaimmillaan noin 10–14 vuorokauden kuluttua. Tämä maksimivaikutuksen saavuttamiseen kuluva aika on annoksesta riippumaton. Kun ITP-potilaille annettiin romiplostimia 1–10 mikrog/kg kerta-annoksena ihon alle, trombosyyttien huippuarvo, joka saavutettiin 2–3 viikon kuluessa, oli 1,3–14,9 kertaa suurempi kuin lähtöarvo, ja vaste vaihteli potilaiden välillä. Kun romiplostimia annettiin ITP-potilaille 1 tai 3 mikrog/kg viikossa 6 viikon ajan, useimpien potilaiden trombosyyttiarvo oli 50–450 x 10⁹/l. Kliinisissä tutkimuksissa romiplostimia saaneista 271:stä ITP-potilaasta 55 (20 %) oli yli 65-vuotiaita ja 27 (10 %) yli 75-vuotiaita. Lumevertailututkimuksissa ei havaittu yleisiä eroja hoidon turvallisuudessa tai tehossa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Keskeisten lumevertailututkimusten tulokset

Kahdessa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa arvioitiin romiplostimin turvallisuutta ja tehoa aikuisilla ITP-potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhden hoidon ennen tutkimukseen osallistumista ja jotka edustavat tällaisten ITP-potilaiden koko kirjoa.

Tutkimukseen S1 (20030212) osallistui potilaita, joiden perna oli tallella ja joille aikaisemmat hoidot eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta tai he eivät olleet sietäneet niitä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa mediaaniaika ITP-diagnoosista oli 2,1 vuotta (vaihteluväli 0,1–31,6 vuotta). Potilaat olivat saaneet kolmea (mediaani, vaihteluväli 1–7) eri ITP-hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Aikaisempia hoitoja olivat kortikosteroidit (90 % kaikista potilaista), immunoglobuliinit (76 %),

rituksimabi (29 %), solunsalpaajat (21 %), danatsoli (11 %) ja atsatiopriini (5 %). Potilaiden trombosyyttiarvojen mediaani tutkimukseen tullessa oli $19 \times 10^9/l$.

Tutkimukseen S2 (20030105) osallistui potilaita, joiden perna oli poistettu mutta joilla oli edelleen trombosytopenia. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa mediaaniaika ITP-diagnoosista oli 8 vuotta (vaihteluväli 0,6–44,8 vuotta). Pernan poiston lisäksi potilaat olivat saaneet kuutta (mediaani, vaihteluväli 3–10) eri ITP-hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Aikaisempia hoitoja olivat kortikosteroidit (98 % kaikista potilaista), immunoglobuliinit (97 %), rituksimabi (71 %), danatsoli (37 %), solunsalpaajat (68 %) ja atsatiopriini (24 %). Potilaiden trombosyyttiarvojen mediaani tutkimukseen tullessa oli $14 \times 10^9/l$.

Tutkimusasetelma oli molemmissa tutkimuksissa sama. Potilaat (ikä ≥ 18 vuotta) satunnaistettiin suhteessa 2:1 romiplostiimiryhmään, joka sai aloitusannosta 1 mikrog/kg, ja lumeryhmään. Potilaille annettiin yksi injektio ihon alle kerran viikossa 24 viikon ajan. Annoksia säädettiin trombosyyttimäärän ($50\text{--}200 \times 10^9/l$) ylläpitämiseksi. Molemmissa tutkimuksissa tehon kriteerinä oli kestävän trombosyyttivasteen saavuttaneiden potilaiden suhteellisen osuuden suureneminen. Viikkoannoksen mediaani oli 3 mikrog/kg potilailla, joiden perna oli poistettu, ja 2 mikrog/kg potilailla, joiden perna oli tallella.

Kestävän trombosyyttivasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli molemmissa tutkimuksissa merkittävästi suurempi romiplostiimia saaneessa ryhmässä kuin lumeryhmässä. Lumevertailututkimuksissa neljän ensimmäisen tutkimusviikon jälkeen trombosyyttimäärä pysyi tasolla $\geq 50 \times 10^9/l$ kuuden kuukauden hoitajakson loppuun asti 50–70 prosentilla romiplostiimia saaneista potilaista. Lumeryhmässä 0–7 % potilaista saavutti trombosyyttivasteen kuuden kuukauden hoitajakson aikana. Alla on yhteenveto tärkeimmistä tehoa mittaavista päätetapahtumista.

Yhteenveto lumevertailututkimusten tärkeimmistä tehoa mittaavista tuloksista

	Tutkimus 1 potilaat, joilla perna tallella		Tutkimus 2 potilaat, joilta perna poistettu		Yhdistetyt tulokset tutkimukset 1 & 2	
	romiplostiimi (n = 41)	lume (n = 21)	romiplostiimi (n = 42)	lume (n = 21)	romiplostiimi (n = 83)	lume (n = 42)
Kestävä trombosyyttivaste, potilaiden lkm (%)^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 %:n luottamusväli (CI))	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-arvo	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Trombosyyttivaste, potilaiden lkm (%)^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % CI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Trombosyyttivasteen kesto, viikkoa (keskiarvo)^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Tutkimus 1 potilaat, joilla perna tallella		Tutkimus 2 potilaat, joilta perna poistettu		Yhdistetyt tulokset tutkimukset 1 & 2	
	romiplostiimi (n = 41)	lume (n = 21)	romiplostiimi (n = 42)	lume (n = 21)	romiplostiimi (n = 83)	lume (n = 42)
Varahoitoa tarvinneiden potilaiden lkm (%)^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % CI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-arvo	0,001		0,0175		< 0,0001	
Kestävä trombosyytti- vaste annoksen pysyessä vakaana, potilaiden lkm (%)^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % CI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-arvo	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Kestävän trombosyyttivasteen kriteerit olivat: viikoittainen trombosyytti-arvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kertaa tutkimusviikoilla 18–25 eikä varahoitoja missään vaiheessa koko hoitajakson aikana.

^b Trombosyyttivasteen kriteeri on kestävän tai tilapäisen trombosyyttivasteen saavuttaminen. Tilapäisen trombosyyttivasteen kriteerit olivat: viikoittainen trombosyytti-arvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 4 kertaa tutkimusviikoilla 2–25 mutta ei kestävää trombosyyttivastetta. Jos potilas sai jotakin varahoitoa, häntä ei voitu määrittellä viikoittaisen vasteen saavuttaneeksi 8 seuraavan viikon aikana.

^c Trombosyyttivasteen kesto viikkoina on niiden viikkojen lukumäärä, joiden aikana trombosyytti-arvo oli $\geq 50 \times 10^9/l$, tutkimusviikoilla 2–25. Jos potilas sai jotakin varahoitoa, häntä ei voitu määrittellä viikoittaisen vasteen saavuttaneeksi 8 seuraavan viikon aikana.

^d Varahoidolla tarkoitetaan mitä tahansa hoitoa, jolla pyritään suurentamaan trombosyyttimäärää. Varahoitoa tarvinneiden potilaiden ei katsottu saavuttaneen kestävää trombosyyttivastetta. Tutkimuksessa sallittuja varahoitoja olivat laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIG), trombosyyttisiirrot, anti-D-immunoglobuliini ja kortikosteroidit.

^e Vakaa annos tarkoittaa, että annos on muuttunut enintään ± 1 mikrog/kg edellisten 8 hoitoviikon aikana.

Tutkimustulokset aikuispotilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu tai persistoiva ITP

Tutkimus S3 (20080435) oli yhden hoitohaaran avoin tutkimus aikuispotilailla, joiden vaste ensilinjan hoitoon oli jäänyt riittämättömäksi (trombosyyttimäärä $\leq 30 \times 10^9/l$). Tutkimukseen osallistui 75 potilasta, joiden mediaani-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli 19–85 vuotta) ja joista 59 % oli naisia.

Mediaaniaika ITP-diagnoosista tutkimukseen osallistumiseen oli 2,2 kuukautta (vaihteluväli 0,1–6,6 kuukautta). Kuudellakymmenellä prosentilla potilaista (n = 45) ITP oli kestänyt < 3 kuukautta ja neljälläkymmenellä prosentilla (n = 30) ≥ 3 kuukautta. Trombosyytti-arvojen mediaani seulonnan aikaan oli $20 \times 10^9/l$. Aikaisempia ITP-hoitoja olivat kortikosteroidit, immunoglobuliinit ja anti-D-immunoglobuliinit. Muita ITP-lääkkeitä käyttäneet potilaat, joiden annostusohjelma oli vakaa, saivat jatkaa samaa lääkitystä koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksessa sallittiin varahoidot, kuten kortikosteroidit, laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIG), trombosyyttisiirrot, anti-D-immunoglobuliini, dapsoni, danatsoli ja atsatiopriini.

Potilaat saivat romiplostiimia injektiona ihon alle kerran viikossa 12 kuukauden ajan. Annosta säädettiin yksilöllisesti siten, että trombosyyttimäärä pysyi tasolla $50\text{--}200 \times 10^9/l$. Romiplostiimin viikoittaisen annoksen mediaani oli tutkimuksen aikana 3 mikrog/kg (25.–75. persentiili: 2–4 mikrog/kg).

Tutkimukseen 20080435 osallistuneista 75 potilaasta 70 (93 %) saavutti 12 kuukauden hoitojakson aikana trombosyyttivasteen $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombosyyttivasteen keston keskiarvo 12 kuukauden hoitojakson aikana oli 9,2 kuukautta (95 % CI: 8,3–10,1 kuukautta) ja mediaani 11 kuukautta (95 % CI: 10–11 kuukautta). Kaplan-Meierin estimaatti ensimmäisen trombosyyttivasteen saavuttamiseen kuluvan ajan mediaanille oli 2,1 viikkoa (95 % CI: 1,1–3,0 viikkoa). Kaksikymmentäneljä potilasta (32 %) saavutti ilman hoitoa kestävän remission, jonka määritelmänä oli kaikkien mitattujen trombosyyttimäärien pysyminen tasolla $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kuukauden ajan ilman romiplostimia tai muuta samanaikaista ITP-lääkehoitoa tai varahoitoa. Mediaaniaika siihen, että kaikki mitatut trombosyyttimäärät pysyivät tasolla $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kuukautta, oli 27 viikkoa (vaihteluväli 6–57 viikkoa).

Integroitu 9 ITP-tutkimuksen (mukaan lukien tutkimus S3) tehoanalyysi kattoi 277 aikuispotilasta, joilla ITP oli kestänyt ≤ 12 kuukautta ja jotka saivat vähintään yhden annoksen romiplostimia. Kaikkiaan 277:stä romiplostimihoidosta saaneesta potilaasta 140:llä oli äskettäin diagnosoitu ITP (ITP kestänyt < 3 kuukautta) ja 137:llä oli persistoiva ITP (ITP kestänyt ≥ 3 kuukautta, mutta ≤ 12 kuukautta). Kestävän trombosyyttivasteen, jonka määritelmänä oli viikoittainen trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kertaa hoitoviikoilla 18–25, saavutti 50 % (95 % CI: 41,4–58,6 %) niistä 140 potilaasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ITP ja 55 % (95 % CI: 46,7–64,0 %) niistä 137 potilaasta, joilla oli persistoiva ITP. Trombosyyttivasteen $\geq 50 \times 10^9/l$ keston prosenttiosuuden mediaani (Q1, Q3) oli 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu ITP ja 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) potilailla, joilla oli persistoiva ITP. Tämän lisäksi varahoitoa tarvitsi 47,4 % potilaista, joilla oli äskettäin diagnosoitu ITP ja 44,9 % potilaista, joilla oli persistoiva ITP.

Tutkimustulokset verrattuna tavanomaiseen hoitoon potilailla, joiden perna on tallella

Tutkimus S4 (20060131) oli avoin satunnaistettu 52 viikon tutkimus, jossa potilaat saivat romiplostimia tai tavanomaisen hoitokäytännön mukaista lääkettä. Potilaiden aloittaessa tutkimuksessa mediaaniaika ITP-diagnoosista oli 2 vuotta (vaihteluväli 0,01–44,2 vuotta). Tutkimuksessa oli mukana ITP-potilaita, joiden perna oli tallella ja joiden trombosyyttiarvo oli $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostimia annettiin 157 potilaalle injektiona ihon alle kerran viikossa. Aloitusannos oli 3 mikrog/kg, ja annosta sovitettiin koko tutkimuksen ajan alueella 1–10 mikrog/kg siten, että trombosyyttipitoisuus pysyi välillä $50\text{--}200 \times 10^9/l$. Tavanomaista lääkettä annettiin 77 potilaalle laitoksen omaa hoitokäytäntöä tai yleisiä hoitosuosituksia noudattaen.

Pernan poisto tehtiin kaiken kaikkiaan 8,9 prosentille (14 potilaalle 157:stä) romiplostimiryhmän potilaista ja 36,4 prosentille (28/77) tavanomaista hoitoa saaneista potilaista, ja ristitulosuhde (odds ratio, OR) (romiplostimia / tavanomainen hoito) oli 0,17 (95 % CI: 0,08–0,35).

Hoito osoittautui tehottomaksi kaiken kaikkiaan 11,5 prosentilla potilaista (18/157) romiplostimiryhmässä ja 29,9 prosentilla (23/77) tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, ja ristitulosuhde (romiplostimia / tavanomainen hoito) oli 0,31 (95 % CI: 0,15–0,61).

Romiplostimiryhmään satunnaistetuista 157 potilaasta kolme ei saanut romiplostimia. Romiplostimia saaneiden 154 potilaan ryhmässä romiplostimialtistuksen kesto oli keskimäärin 52,0 viikkoa (mediaani) ja vaihteluväli oli 2–53 viikkoa. Yleisimmin käytetty viikoittainen annos oli 3–5 mikrog/kg (25.–75. persentiili, mediaani 3 mikrog/kg).

Tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään satunnaistetuista 77 potilaasta kaksi ei saanut mitään tavanomaista hoitoa. Niiden 75 potilaan ryhmässä, jotka saivat vähintään yhden annoksen tavanomaista hoitoa, hoidon kesto oli keskimäärin 51 viikkoa (mediaani) ja vaihteluväli oli 0,4–52 viikkoa.

Sallitun muun samanaikaisen ITP-lääkityksen väheneminen

Molemmissa kaksoissokkoutetuissa lumevertailututkimuksissa muita ITP-lääkkeitä käyttäneet potilaat, joiden annostusohjelma oli vakaa, saivat jatkaa samaa lääkitystä koko tutkimuksen ajan (kortikosteroideja, danatsolia ja/tai atsatiopriinia). Yhteensä 21 potilasta, joiden perna oli tallella, ja

18 potilasta, joilta perna oli poistettu, sai tutkimuksessa käytettäviä ITP-lääkkeitä (pääasiassa kortikosteroideja) tutkimuksen alkaessa. Niistä potilaista, joiden perna oli poistettu, kaikkien romiploistiimia saaneiden potilaiden (100 %) muun samanaikaisen ITP-lääkityksen annosta voitiin pienentää yli 25 % tai se voitiin lopettaa kokonaan hoitojakson loppuun mennessä. Lumeryhmässä tämä onnistui 17 prosentilla potilaista. Niistä potilaista, joiden perna oli tallella, 73 prosentilla romiploistiimia saaneista potilaista muun samanaikaisen ITP-lääkityksen annosta voitiin pienentää yli 25 % tai se voitiin lopettaa kokonaan tutkimuksen loppuun mennessä. Lumeryhmässä tämä onnistui 50 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.5).

Verenvuototapahtumat

ITP:n kliinisessä tutkimusohjelmassa verenvuototapahtumien määrä oli kaikissa tutkimuksissa kääntäen verrannollinen trombosyyttiarvoihin. Kaikki kliinisesti merkittävät (≥ 3 . asteen) verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyyttiarvo oli $< 30 \times 10^9/l$. Kaikki ≥ 2 . asteen verenvuototapahtumat tapahtuivat, kun trombosyyttiarvo oli $< 50 \times 10^9/l$. Verenvuototapahtumien kokonaismäärässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa romiploistiimihoidon ja lumevalmistetta saaneiden potilaiden välillä.

Kahdessa lumevertailututkimuksessa vakavaksi luokiteltu verenvuototapahtuma todettiin 9 potilaalla (viidellä (6,0 %) romiploistiimiryhmässä ja neljällä (9,8 %) lumeryhmässä, ristitulosuhde (odds ratio, OR) (romiploistiimi/lume) = 0,59; 95 % CI = (0,15–2,31)). Vähintään 2. asteen verenvuototapahtumia raportoitiin 15 prosentilla romiploistiimia saaneista ja 34 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (OR (romiploistiimi/lume) = 0,35; 95 % CI = (0,14–0,85)).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset käytöstä alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa.

Romiploistiimin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa. Tutkimus S5 (20080279) oli vaiheen 3 tutkimus, jossa romiploistiimia annettiin 24 viikon ajan, ja tutkimus S6 (20060195) oli vaiheen 1/2 tutkimus, jossa romiploistiimia annettiin 12 viikon ajan (enintään 16 viikon ajan niille hoitovasteen saavuttaneille potilaille, jotka valittiin 4 viikkoa kestäväälle farmakokineettiselle arviointijaksolle).

Molempiin tutkimuksiin otettiin pediatria potilaita (ikäjakauma $\geq 1 - < 18$ vuotta), joilla oli trombosytopenia (kriteerinä molemmissa tutkimuksissa oli kahden trombosyyttiarvon keskiarvo $\leq 30 \times 10^9/l$, eikä kumpikaan lukema saanut olla $> 35 \times 10^9/l$) ja siihen liittyvä ITP, riippumatta siitä, oliko perna poistettu vai ei.

S5-tutkimuksessa 62 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 romiploistiimia (n = 42) tai lumevalmistetta (n = 20) saavaan ryhmään ja ositettiin johonkin kolmesta ikäkohortista. Romiploistiimin aloitusannos oli 1 mikrog/kg, ja annokset säädettiin siten, että trombosyyttiarvo pysyi vakaana ($50\text{--}200 \times 10^9/l$). Yleisin käytetty viikkoannos oli 3–10 mikrog/kg, ja suurin sallittu annos tutkimuksessa oli 10 mikrog/kg. Potilaille annettiin yksi injektio ihon alle kerran viikossa 24 viikon ajan. Tutkimuksen 62 potilaasta 48:lla ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta (32 potilasta sai romiploistiimia ja 16 potilasta sai lumevalmistetta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kestävä hoitovaste, jonka määritelmänä oli viikoittainen trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ vähintään 6 kertaa hoitoviikoilla 18–25. Ensisijaisen päätetapahtuman saavutti merkitsevästi suurempi osa potilaista romiploistiimia kuin lumevalmistetta saaneessa haarassa (p = 0,0018). Romiploistiimia saaneessa haarassa yhteensä 22 potilaalla (52 %) oli kestävä trombosyyttivaste ja lumevalmistetta saaneessa haarassa 2 potilaalla (10 %): vastaavat luvut olivat $\geq 1 - < 6$ -vuotiaiden ikäryhmässä 38 % ja 25 %, $\geq 6 - < 12$ -vuotiaiden ikäryhmässä 56 % ja 11 %, $\geq 12 - < 18$ -vuotiaiden ikäryhmässä 56 % ja 0 %.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta, kestävä vasten saavutti myös merkitsevästi suurempi osa romiplostimahaaran kuin lumehaaran potilaista ($p = 0,0022$).

Romiplostimia saaneessa haarassa yhteensä 17 potilaalla (53,1 %) oli kestävä trombosyyttivaste ja lumevalmistetta saaneessa haarassa 1 potilaalla (6,3 %): vastaavat luvut olivat $\geq 1 - < 6$ -vuotiaiden ikäryhmässä 28,6 % ja 25 %, $\geq 6 - < 12$ -vuotiaiden ikäryhmässä 63,6 % ja 0 %, $\geq 12 - < 18$ -vuotiaiden ikäryhmässä 57,1 % ja 0 %.

Yhdistettyjen verenvuotoepisodien määritelmä oli kliinisesti merkittäviä verenvuototapahtumia tai varahoidon käyttö kliinisesti merkittävän verenvuototapahtuman ehkäisemiseksi hoitojakson viikoilla 2–25. Kliinisesti merkittäväksi verenvuototapahtumaksi katsottiin ≥ 2 . asteen verenvuototapahtuma CTCAE-kriteeristön (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 3.0) mukaan. Yhdistettyjen verenvuotoepisodien määrä (keskiarvo (SD)) oli romiplostimahaarassa 1,9 (4,2) ja lumehaarassa 4,0 (6,9), ja verenvuototapahtumien lukumäärän mediaani (Q1, Q3) oli romiplostimahaarassa 0,0 (0, 2) ja lumehaarassa 0,5 (0, 4,5). Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta, yhdistettyjen verenvuotoepisodien määrä (keskiarvo (SD)) oli romiplostimahaarassa 2,1 (4,7) ja lumehaarassa 4,2 (7,5), ja verenvuototapahtumien lukumäärän mediaani (Q1, Q3) oli romiplostimahaarassa 0,0 (0, 2) ja lumehaarassa 0,0 (0, 4). Koska tilastollinen testaus varahoidon käytön yleisyydestä ei ollut merkitsevä, yhdistettyjen verenvuotoepisodien määrän päätetapahtumasta ei tehty tilastollista testiä.

S6-tutkimuksessa 22 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:1 romiplostimia ($n = 17$) tai lumevalmistetta ($n = 5$) saavaan ryhmään. Annoksia suurennettiin 2 mikrog/kg kerrallaan kahden viikon välein, ja trombosyyttipitoisuuden tavoitearvo oli $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombosyyttivasteen ilmaantuvuus oli romiplostimiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä ($p = 0,0008$). Tutkimuksen 22 potilaasta 17:llä ITP oli kestänyt yli 12 kuukautta (14 potilasta sai romiplostimia ja 3 potilasta sai lumevalmistetta). Trombosyyttivasteen ilmaantuvuus oli romiplostimiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä ($p = 0,0147$).

Pediatriset potilaat, jotka olivat aiemmin olleet mukana romiplostimitutkimuksessa (S5-tutkimus mukaan lukien) tutkimuksen loppuun asti, voivat osallistua S7 (20090340) -tutkimukseen. Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa arvioitiin pitkäaikaisen romiplostimihoidon turvallisuutta ja tehoa peditristen ITP-potilaiden trombosytopenian hoidossa.

Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 66 potilasta, joista 54 (82 %) oli ollut mukana S5-tutkimuksessa sen loppuun asti. Näistä 66 potilaasta 65 (98,5 %) sai vähintään yhden annoksen romiplostimia. Hoidon keston mediaani (Q1, Q3) oli 135,0 viikkoa (95,0 viikkoa, 184,0 viikkoa). Keskimääräisen viikkoannoksen mediaani (Q1, Q3) oli 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Hoitojakson aikana potilaille yleisimmin annetun annoksen mediaani (Q1, Q3) oli 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Tutkimukseen tulleista 66 potilaasta 63:lla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta. Kaikki nämä 63 potilasta saivat vähintään yhden annoksen romiplostimia. Hoidon keston mediaani (Q1, Q3) oli 138,0 viikkoa (91,1 viikkoa, 186,0 viikkoa). Keskimääräisen viikkoannoksen mediaani (Q1, Q3) oli 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Hoitojakson aikana potilaille yleisimmin annetun annoksen mediaani (Q1, Q3) oli 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

Koko tutkimuksessa trombosyyttivasteen (vähintään yksi trombosyyttiarvo $\geq 50 \times 10^9/l$ ilman varahoitoa) kokonaisilmaantuvuus oli 93,8 % ($n = 61$), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä. Koko potilasjoukossa trombosyyttivasteen keston mediaani (Q1, Q3) kuukausina oli 30,0 kuukautta (13,0 kuukautta, 43,0 kuukautta) ja tutkimukseen osallistumisajan mediaani (Q1, Q3) oli 34,0 kuukautta (24,0 kuukautta, 46,0 kuukautta). Koko potilasjoukossa niiden kuukausien prosentuaalisen osuuden mediaani (Q1, Q3), joina potilailla todettiin trombosyyttivaste, oli 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta, trombosyyttivasteen kokonaisilmaantuvuus oli 93,7 % ($n = 59$), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä. Koko potilasjoukossa trombosyyttivasteen keston mediaani (Q1, Q3) kuukausina oli 30,0 kuukautta (13,0 kuukautta, 43,0 kuukautta) ja tutkimukseen osallistumisajan mediaani (Q1, Q3) oli

35,0 kuukautta (23,0 kuukautta, 47,0 kuukautta). Koko potilasjoukossa niiden kuukausien prosentuaalisen osuuden mediaani (Q1, Q3), joina potilailla todettiin trombosyyttivaste, oli 93,33 % (67,57 %, 100,00 %), ja se oli samanlainen kaikissa ikäryhmissä.

Yhteensä 31 potilasta (47,7 %) sai samanaikaisesti muuta ITP-hoitoa tutkimuksen aikana. Näihin kuului 23 potilasta (35,4 %), jotka saivat varahoitoa, ja 5 potilasta (7,7 %), jotka käyttivät muuta samanaikaista ITP-lääkitystä lähtötilanteessa. Muuta samanaikaista ITP-lääkitystä käyttäneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa vähenemistä tutkimuksen aikana: 30,8 prosentista (viikoilla 1–12) < 20,0 prosenttiin (viikoilla 13–240), ja sen jälkeen 0 % viikosta 240 tutkimuksen loppuun.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta, 29 potilasta (46,0 %) sai samanaikaisesti muuta ITP-hoitoa tutkimuksen aikana. Näihin kuului 21 potilasta (33,3 %), jotka saivat varahoitoa, ja 5 potilasta (7,9 %), jotka käyttivät muuta samanaikaista ITP-lääkitystä lähtötilanteessa. Muuta samanaikaista ITP-lääkitystä käyttäneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa vähenemistä tutkimuksen aikana: 31,7 prosentista (viikoilla 1–12) < 20,0 prosenttiin (viikoilla 13–240), ja sen jälkeen 0 % viikosta 240 tutkimuksen loppuun.

Varahoitoa saaneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa vähenemistä tutkimuksen aikana: 24,6 prosentista (viikoilla 1–12) < 13,0 prosenttiin (viikoilla 13–216), ja sen jälkeen 0 % viikosta 216 tutkimuksen loppuun. Vastaava väheneminen varahoitoa saaneiden potilaiden osuudessa oli havaittavissa tutkimuksen aikana niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ITP oli kestänyt > 12 kuukautta: 25,4 prosentista (viikoilla 1–12) ≤ 13,1 prosenttiin (viikoilla 13–216), ja sen jälkeen 0 % viikosta 216 tutkimuksen loppuun.

Tutkimus S8 (20101221) oli vaiheen 3 pitkäkestoinen yhden hoitohaaran avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 203 pediatria potilasta, joiden ITP-diagnoosista oli vähintään 6 kuukautta ja jotka olivat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä ITP-hoitoa (mutta ei romiplostimia) tai joille muut ITP-hoidot eivät sopineet. Romiplostimia annettiin injektiona ihon alle kerran viikossa. Aloitussannos oli 1 mikrog/kg, ja sitä nostettiin viikoittain enintään annokseen 10 mikrog/kg, jotta saavutettaisiin trombosyyttimäärän tavoitetaso 50–200 x 10⁹/l. Potilaiden mediaani-ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli 1–17 vuotta), ja hoidon keston mediaani oli 155,9 viikkoa (vaihteluväli 8,0–163,0 viikkoa).

Sen ajan prosentuaalisen osuuden keskiarvo (SD), jona potilailla todettiin trombosyyttivaste (trombosyyttimäärä ≥ 50 x 10⁹/l) ensimmäisten 6 kuukauden aikana romiplostimihoidon aloittamisesta ilman varahoidon käyttöä edellisen 4 viikon aikana, oli 50,57 % (37,01) ja mediaani 50,0 %. Kaikkiaan 60 potilasta (29,6 %) sai varahoitoa. Tutkimuksessa sallittiin varahoidot, kuten kortikosteroidit, trombosyyttisiirrot, laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIG), anti-D-immunoglobuliini ja danatsoli.

Lisäksi S8-tutkimuksessa arvioitiin romiplostimihoidon saavien pediatrien ITP-potilaiden luuydinnäytteistä retikuliinin ja kollageenin muodostumista ja muita poikkeavuuksia. Retikuliini- ja kollageeniarvioihin käytettiin muokattua Bauermeisterin arviointiasteikkoa, kun taas luuydinmuutosten arviointiin käytettiin sytogeneettisiä menetelmiä ja fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiota (FISH). Potilailta arvioitiin retikuliinin ja kollageenin määrä luuytimessä lähtötilanteeseen verrattuna 1 vuoden (kohortti 1) ja 2 vuoden kuluttua (kohortti 2) tutkimuksen alussa tehdyn kohortteihin jaon mukaisesti. Näissä kahdessa kohortissa oli kaikkiaan 79 potilasta. Kohortin 1 30 potilaasta 27:ltä (90 %:lta) ja kohortin 2 49 potilaasta 36:lta (73,5 %:lta) saatiin tutkimuksen aikana arvioitavissa oleva luuydinnäyte. Retikuliinisäikeiden muodostuksen lisääntymistä raportoitiin 18,5 prosentilla kohortin 1 potilaista (viidellä 27 potilaasta) ja 47,2 prosentilla kohortin 2 potilaista (seitsemällätoista 36 potilaasta). Yhdellekään kummankaan kohortin potilaista ei kehittynyt kollageenifibroosia tai ITP:n perusdiagnoosiin sopimattomia luuydinmuutoksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Romiplostimin farmakokinetiikkaan kuului kohdemekanismin kautta välittyvä ("target-mediated") poistuma, joka välittyy todennäköisesti trombosyyttien ja muiden trombopoieettisen linjan solujen, kuten megakaryosyyttien, TPO-reseptorien kautta.

Imeytyminen

Kun romiplostimia annettiin ITP-potilaille 3–15 mikrog/kg ihonalaisena injektiona, romiplostimin maksimipitoisuus seerumissa saavutettiin 7–50 tunnin kuluttua (mediaani 14 tuntia). Pitoisuudet seerumissa vaihtelivat potilaiden välillä eivätkä korreloineet annettuun annokseen. Romiplostimin pitoisuus seerumissa näyttää olevan kääntäen verrannollinen trombosyyttimääriin.

Jakautuminen

Laskimoon annettujen annosten jälkeen romiplostimin jakautumistilavuus pieneni terveillä tutkittavilla epälineaarisesti tasolta 122 ml/kg, kun annos oli 0,3 mikrog/kg, tasolle 78,8 ml/kg, kun annos oli 1,0 mikrog/kg, ja tasolle 48,2 ml/kg, kun annos oli 10 mikrog/kg. Tämä jakautumistilavuuden epälineaarinen pieneneminen sopii (megakaryosyyttien ja trombosyyttien) kohdereseptorien kautta välittyvään romiplostimin sitoutumiseen, joka saattaa kyllästyä suurempia annoksia annettaessa.

Eliminaatio

Romiplostimin eliminaation puoliintumisaika oli ITP-potilailla 1–34 vuorokautta (mediaani 3,5 vrk). Seerumin romiplostimin eliminaatio on osittain riippuvainen trombosyyttien TPO-reseptorista. Tämän seurauksena tietyn annoksen aikaansaama pitoisuus seerumissa on pieni, jos potilaan trombosyyttimäärä on suuri, ja päinvastoin. Toisessa kliinisessä ITP-tutkimuksessa seerumin lääkeainepitoisuuksissa ei havaittu kumuloitumista kuuden viikoittaisen romiplostimiannon (3 mikrog/kg) jälkeen.

Erytysryhmät

Romiplostimin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten eikä maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Potilaan ikä, paino ja sukupuoli eivät näytä vaikuttavan merkittävästi romiplostimin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa romiplostimia annettiin rotille 4 viikon ja apinoille enintään 6 kuukauden ajan. Näissä tutkimuksissa esiin tulleet vaikutukset liittyivät yleisesti romiplostimin trombopoieettiseen vaikutukseen, ja ne olivat samanlaisia tutkimuksen kestosta riippumatta. Injektiokohdan reaktiot liittyivät myös romiplostimin antoon. Rottien luuytimessä on todettu myelofibroosia kaikilla testatuilla annostasoilla. Näissä tutkimuksissa eläimillä ei havaittu myelofibroosia enää 4 viikon toipumisen jälkeen hoidon päätyttyä, mikä osoittaa, että muutos on palautuva.

Kuukauden kestäneissä toksisuustutkimuksissa rotilla ja apinoilla havaittiin lievää punasolujen vähenemistä ja hematokriitti- ja hemoglobiiniarvon laskua. Myös valkosolujen tuotantoa stimuloiva vaikutus havaittiin, sillä perifeerisen veren neutrofiili-, lymfosyytti-, monosyytti- ja eosinofiilimäärä oli suurentunut hiukan. Pitempään kestäneessä tutkimuksessa apinoilla ei havaittu punasolu- eikä valkosolulinjaan kohdistuneita vaikutuksia, kun romiplostimia annettiin 6 kuukauden ajan ja annostelua harvennettiin kolmesta kerrasta yhteen kertaan viikossa. Myöskään keskeisissä vaiheen 3 tutkimuksissa romiplostimilla ei ollut punasolu- eikä valkosolulinjaan kohdistuvia vaikutuksia lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen vuoksi romiplostimin farmakodynaamiset vaikutukset heikkenivät usein pitkään jatkuneen käytön aikana rotilla. Toksikokineettisissä tutkimuksissa vasta-aineilla ei havaittu yhteisvaikutuksia mitatuissa pitoisuuksissa. Eläinkokeissa testatuista suurista annoksista huolimatta turvallisuusmarginaaleja ei voida luotettavasti arvioida, koska herkkyydet romiplostimin farmakodynaamiselle vaikutukselle ja neutraloivien vasta-aineiden vaikutukselle ovat erilaiset laboratorioeläimillä ja ihmisellä.

Karsinogeneesi

Romiplostimin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu. Siksi romiplostimin mahdollisen karsinogeenisuuden riskiä ihmisille ei tunneta.

Lisääntymistoksisuus

Kaikissa yksilönkehitystä koskevissa tutkimuksissa muodostui neutraloivia vasta-aineita, jotka ovat saattaneet estää romiplostimin vaikutuksia. Hiirien ja rottien alkion- ja sikiönkehitystä selvittäneissä tutkimuksissa emojen painon laskua todettiin vain hiirillä. Hiirillä havaittiin viitteitä implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymisestä. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa esiintyi tiineysajan pitenemistä ja poikasten perinataalikuolleisuuden vähäistä lisääntymistä. Romiplostimin tiedetään läpäisevän rottien istukan, joten se saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön ja stimuloida sikiön trombosyyttituotantoa. Romiplostimilla ei ollut havaittavaa vaikutusta rottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Sakkarooosi
L-histidiini
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Polysorbaatti 20

Liuotin:
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Liuottamisen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa säilytettäessä valolta suojattuna alkuperäisessä injektio-pullossa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat normaalisti olla enintään 24 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan ottaa jääkaapista huoneenlämpöön (enintään 25 °C) ja säilyttää huoneenlämmössä 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine:

5 ml:n kertakäyttöinen injektiopullo (tyypin 1 kirkasta lasia), jossa on tulppa (klooributyylilikumia), suljin (alumiinia) ja suojakansi (polypropyleeniä).

Liutin:

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: Esitäytetty ruisku (tyypin 1 kirkasta lasia, mäntä bromobutyylilikumia), joka sisältää 0,72 ml injektionesteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: Esitäytetty ruisku (tyypin 1 kirkasta lasia, mäntä bromobutyylilikumia), joka sisältää 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.

Pakkauskoko:

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Nplate toimitetaan 1 kpl:n pakkauksessa tai 4 kpl:n kerrannaispakkauksessa. Yhden pakkauksen sisältö:

1 injektiopullo, jossa 250 mikrogrammaa romiplostiimia.

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,72 ml injektionesteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.

1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.

1 steriili injektiopullon liitin.

1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.

1 steriili turvaneula.

4 desinfiointipyyhettä.

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Nplate toimitetaan 1 kpl:n pakkauksessa tai 4 kpl:n kerrannaispakkauksessa. Yhden pakkauksen sisältö:

1 injektiopullo, jossa 500 mikrogrammaa romiplostiimia.

1 esitäytetty ruisku, jossa 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.

1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.

1 steriili injektiopullon liitin.

1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.

1 steriili turvaneula.

4 desinfiointipyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Nplate on steriili lääkevalmiste, joka ei sisällä säilytysaineita, ja kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Nplate saatetaan käyttökuntoon hyvää aseptista menettelytapaa noudattaen.

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine liuotetaan 0,72 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 0,5 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrog romiplostiimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

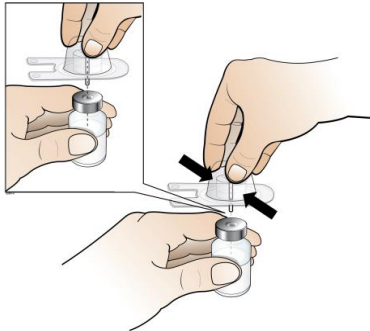
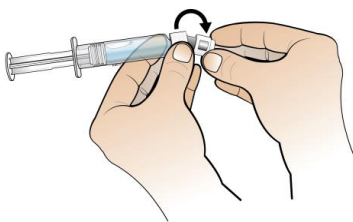
Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

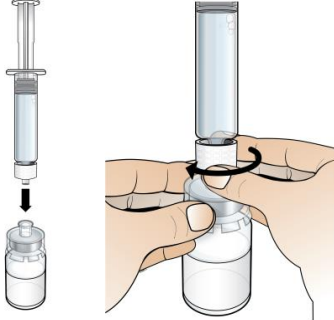
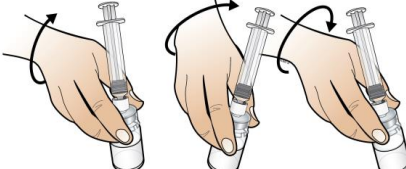
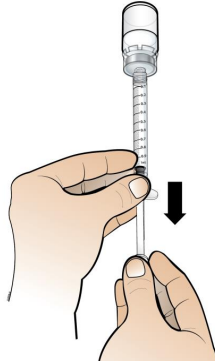
Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine liuotetaan 1,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 1 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrog romiplostiimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

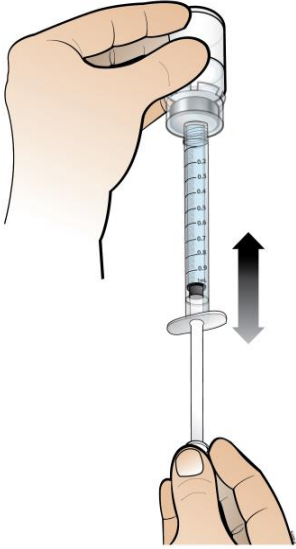
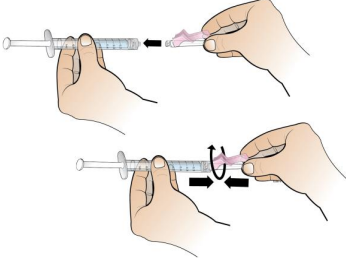
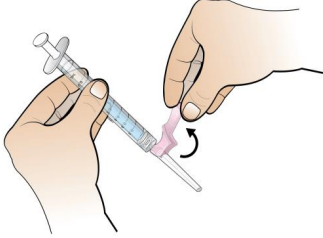
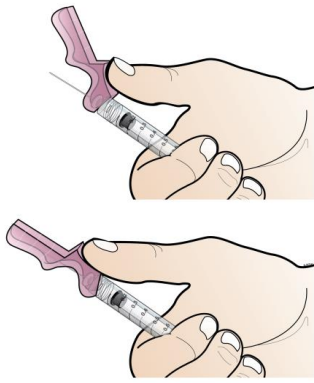
Injektiopullon sisältö:

Kertakäyttöinen Nplate-injektiopullo	Romiplostiimin kokonaismäärä injektiopullossa		Steriilin injektionesteisiin käytettävän veden määrä		Käytettävissä oleva annos ja liuoksen määrä	Lopullinen pitoisuus
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog / 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog / 1,00 ml	500 mikrog/ml

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat normaalisti olla enintään 24 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), valolta suojattuna.

1. Poista injektiokuiva-ainetta sisältävän Nplate-injektiopullon muovinen suojakansi ja puhdista kumitulppa pakkauksessa mukana olevalla desinfiointipyyhkeellä.	
2. Poista injektiopullon liittimen paperisuojaus niin, että liitin pysyy koko ajan pakkauksen sisällä , ja yhdistä liitin Nplate-injektiopulloon. Pidä injektiopullo pöydällä ja paina liitin aivan tulpan keskeltä injektiopulloon, kunnes se on tukevasti paikoillaan. Huom: Älä koske injektiopullon liittimen kärkeen äläkä Luer lock -liitoskohtaan, jotta valmisteeseen ei pääse epäpuhtauksia.	
3. Poista liittimen pakkaus ja hävitä se.	
4. Kiinnitä männän varsi esitäytettyyn ruiskuun, jossa on injektionesteisiin käytettävää vettä: kierrä varsi myötäpäivään ruiskun mäntään, kunnes tunnet kevyen vastuksen.	
5. Pidä injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävää esitäytettyä ruiskua toisessa kädessä ja käännä toisella kädellä valkoisen muovisuojuksen kärkeä alaspäin. Tämä rikkoo valkoisen muovisuojuksen sinetöinnin. Kun sinetöinti on rikkoutunut, vedä suojus pois, jotta harmaa kumitulppa irtoaa ruiskun kirkkaasta muovikärjestä.	

<p>6. Pidä injektiopullo pöydällä ja kiinnitä injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä esitäytetty ruisku injektiopullon liittimeen: pidä toisella kädellä kiinni injektiopullon liittimen ulkoreunasta ja kierrä toisella kädellä myötäpäivään ruiskun kärki liittimeen, kunnes tunnet kevyen vastuksen.</p>	
<p>7. Ruiskuta hyvin hitaasti ja varovasti kaikki vesi kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Veden pitää valua hitaasti jauheen päälle. Pyörittele VAROVASTI injektiopulloa, kunnes kaikki jauhe on liuennut ja injektiopullossa oleva neste on kirkasta ja väritöntä.</p> <p><u>Älä ravista injektiopulloa.</u></p> <p>Huom: Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti liuottamisen jälkeen. Ellei valmista liuosta käytetä heti, ruiskua ei pidä irrottaa injektiopullon liittimestä, jotta valmisteen mikrobiologinen puhtaus säilyy.</p>	 <p>Huom: Saattaa kestää jopa 2 minuuttia ennen kuin jauhe on kokonaan liuennut.</p>
<p>Ennen kuin jatkat:</p> <p>Tarkista silmämääräisesti, ettei valmiissa liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Valmiin liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, eikä liuosta saa antaa, jos siinä havaitaan hiukkasia ja/tai värimuutoksia.</p> <p>Varmista, että liuos on täysin liuennut ennen kuin irrotat ruiskun.</p>	
<p>8. Irrota tyhjä esitäytetty ruisku injektiopullon liittimestä.</p>	
<p>9. Ota 1 ml:n injektioruisku pois pakkauksestaan. Kiinnitä 1 ml:n ruisku käyttövalmista liuosta sisältävän injektiopullon liittimeen kiertämällä ruiskun kärki liittimeen, kunnes tunnet kevyen vastuksen.</p>	
<p>10. Käännä ruiskuun kiinnitetty injektiopullo ylösalaisin siten, että käyttövalmista liuosta sisältävä injektiopullo on ruiskun yläpuolella. Vedä kaikki lääkeliuos injektioruiskuun.</p> <p>Varmista, että mäntä pysyy ruiskun sisällä.</p>	

<p>11. Varmista, että injektioruiskussa on potilaan annokseen tarvittava oikea määrä liuosta, ja ruiskuta tarvittaessa ylimääräinen liuos takaisin injektiopulloon.</p> <p>Huom: Poista kaikki ilmakuplat ruiskusta, jotta voit varmistaa, että ruiskussa on täsmälleen oikea määrä liuosta.</p>	
<p>12. Kierrä injektioruisku irti injektiopullon liittimestä.</p> <p>Kiinnitä turvaneula täytettyyn injektioruiskuun kiertämällä neula myötäpäivään ruiskun Luer lock -kärkeen.</p>	
<p>13. Puhdista pistoskohta uudella desinfiointipyyhkeellä. Vedä vaaleanpunainen turvasuojus taakse ruiskua kohti ja poispäin neulasta.</p> <p>Ota väritön neulansuojus pois ruiskuun kiinnitetystä neulasta siten, että pidät ruiskua toisessa kädessä ja vedät toisella kädellä suojuksen suoraan pois.</p>	
<p>14. Pistä ruiske ihon alle paikallista käytäntöä ja hyvää aseptista menettelytapaa noudattaen.</p>	
<p>15. Kun ruiske on pistetty, aktivoi vaaleanpunainen turvasuojus työntämällä sitä eteenpäin samalla kädellä, kunnes kuulet ja/tai tunnet sen naksahdavan/lukkiutuvan.</p>	
<p>16. Hävitä ruisku ja neula heti asianmukaiseen keräysastiaan.</p>	

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. helmikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan tulee sopia seuraavien koulutusmateriaalien yksityiskohdista toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa, ja sen on toteutettava kyseinen ohjelma kansallisesti.

Annosteluopas

- Romiplostiimia määrääville lääkäreille toimitetaan annosteluopas helpottamaan oikean annoksen laskemista ja opastamaan valmisteen liuottamisessa, laimentamisessa (tarvittaessa) ja antamisessa.

Kotipistoshoidon koulutuspaketti

- Lääkäreille, jotka ilmoittavat haluavansa aloittaa kotipistoshoidon tietyille potilaille, toimitetaan näitä potilaita varten kotipistoshoidon koulutuspaketti. Kotipistoshoidon koulutuspaketti sisältää terveydenhoitohenkilökunnalle tarkoitettua materiaalia potilaiden valinnasta ja koulutuksesta romiplostiimin kotipistoshoitoon sekä potilaille tarkoitettua materiaalia, joka auttaa potilaita valmistamaan ja pistämään oikean romiplostiimiannoksen itse.
- Koska pediatriiset potilaat eivät saa pistää Nplate-valmistetta itse, kotipistoshoidon koulutuspaketti on tarkoitettu vain aikuispotilaiden koulutukseen ja opastukseen. Sitä ei ole tarkoitettu pediatriisille potilaille.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektiopullo, joka sisältää 125 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,25 ml liuosta sisältää 125 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo.

4 injektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettyinä alkuperäisessä injektiopullossa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nplate 125 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Nplate 125 µg injektiokuiva-aine
romiplostiimi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

125 µg

6. MUUTA

Amgen Europe B.V.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektiopullo, joka sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml liuosta sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo.

4 injektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettyinä alkuperäisessä injektiopullossa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Nplate 250 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Nplate 250 µg injektiokuiva-aine
romiplostiimi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 µg

6. MUUTA

Amgen Europe B.V.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektiopullo, joka sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml liuosta sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektiopullo.

4 injektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettyinä alkuperäisessä injektiopullossa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Nplate 500 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Nplate 500 µg injektiokuiva-aine
romiplostiimi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 µg

6. MUUTA

Amgen Europe B.V.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TARVIKEPAKKAUKSEN SISÄKOTELO ILMAN BLUE BOX -TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektiopullo, joka sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml liuosta sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.
1 pakkaus, jossa:
1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten.
1 esitäytetty ruisku, jossa 0,72 ml liuotinta.
1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.
1 steriili injektiopullon liitin.
1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.
1 steriili turvaneula.
4 desinfiointipyyhettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettynä alkuperäisessä injektio­pullossa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/497/006 – 1 kpl

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nplate 250 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TARVIKEPAKKAUKSEN KOTELO, JOSSA BLUE BOX -TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektionpullo, joka sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml liuosta sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.

Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 pakkaus, jossa:

Kerrannaispakkaus: sisältää 4 pakkausta

Yhden pakkauksen sisältö:

1 injektionpullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,72 ml liuotinta.

1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.

1 steriili injektionpullon liitin.

1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.

1 steriili turvaneula.

4 desinfiointipyyhettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettynä alkuperäisessä injektio­p­ul­los­sa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/497/005 – 1 kpl

EU/1/08/497/006 – 4 kpl

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nplate 250 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄN VEDEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Nplatea varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,72 ml

6. MUUTA

250 µg:n pakkausta varten

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
TARVIKEPAKKAUKSEN SISÄKOTELO ILMAN BLUE BOX -TIETOJA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektiopullo, joka sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml liuosta sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.
1 pakkaus, jossa:
1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten.
1 esitäytetty ruisku, jossa 1,2 ml liuotinta.
1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.
1 steriili injektiopullon liitin.
1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.
1 steriili turvaneula.
4 desinfiointipyyhettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettynä alkuperäisessä injektio­pullo­ssa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/497/008 – 1 kpl

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nplate 500 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TARVIKEPAKKAUKSEN KOTELO, JOSSA BLUE BOX -TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
romiplostiimi

2. VAIKUTTAVA AINE

Injektionpullo, joka sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml liuosta sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aine: Mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.

Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 pakkaus, jossa:

Kerrannaispakkaus: sisältää 4 pakkausta

Yhden pakkauksen sisältö:

1 injektionpullo injektiokuiva-ainetta liuosta varten.

1 esitäytetty ruisku, jossa 1,2 ml liuotinta.

1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.

1 steriili injektionpullon liitin.

1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.

1 steriili turvaneula.

4 desinfiointipyyhettä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Liuottamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa tai jääkaapissa (2°C – 8°C) säilytettynä alkuperäisessä injektio­pullo­ssa valolta suojattuna.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/497/007 – 1 kpl

EU/1/08/497/008 – 4 kpl

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Nplate 500 mikrogrammaa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄN VEDEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Nplatea varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,2 ml

6. MUUTA

500 µg:n pakkausta varten

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine, liuosta varten

Romiplostiimi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Nplate on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nplate-valmistetta
3. Miten Nplate-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nplate-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nplate on ja mihin sitä käytetään

Nplate-valmisteen vaikuttava aine on romiplostiimi. Se on valkuaisaine, jota käytetään pienentyneen verihiutalemäärän suurentamiseen primaarin immunotrombosytopenian (eli ITP:n) hoidossa. ITP on sairaus, jossa immuunijärjestelmä tuhoaa elimistön omia verihiutaleita. Verihiutaleet eli trombosyytit ovat veren soluja, jotka osallistuvat verenvuotojen tyrehtyttämiseen ja veritulppien muodostamiseen. Liian pieni verihiutalemäärä voi altistaa mustelmien muodostumiselle ja vakaville verenvuodoille.

Nplate on tarkoitettu aikuisille ITP-potilaille, joiden perna on tallella tai se on poistettu ja jotka ovat saaneet aikaisemmin kortikosteroideja tai immunoglobuliineja, mutta nämä hoidot eivät ole tehonneet. Nplate on tarkoitettu myös 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsipotilaille, joilla on krooninen ITP ja joiden perna on tallella tai se on poistettu ja jotka ovat saaneet aikaisemmin kortikosteroideja tai immunoglobuliineja, mutta nämä hoidot eivät ole tehonneet.

Nplate aktivoi luuydintä (verisoluja muodostavaa luun osaa) niin, että se alkaa tuottaa lisää verihiutaleita. Tämä voi auttaa estämään ITP:n aiheuttamaa mustelmien muodostumista ja verenvuotoja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nplate-valmistetta

Älä käytä Nplate-valmistetta:

- jos olet allerginen romiplostiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen muille lääkkeille, jotka on tuotettu DNA-tekniikalla *Escherichia coli* (*E. coli*)-bakteerissa.

Varoitukset ja varotoimet

- Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön, alhainen verihiutalearvo (trombosytopenia) todennäköisesti uusiutuu. Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön, verihiutaleiden määrää on seurattava säännöllisesti, ja lääkäri keskustelee kanssasi tarvittavista varotoimenpiteistä.
- Jos sinulla on veritulppien riski tai jos veritulppia esiintyy yleisesti suvussasi. Veritulppien vaara voi olla suurentunut myös, jos:
 - sinulla on ongelmia maksan toiminnassa
 - olet iäkäs (yli 65-vuotias)
 - olet vuodepotilas
 - sairastat syöpää
 - käytät ehkäisytabletteja tai hormonikorvaushoitoa
 - sinulle on hiljattain tehty leikkaus tai olet saanut jonkin vamman
 - olet ylipainoinen
 - olet tupakoitsija.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Nplate-valmistetta.

Jos verihiutalearvosi on hyvin korkea, se voi lisätä veritulppien vaaraa. Lääkäri muuttaa Nplate-annostasi, jotta verihiutaleiden määrä ei nouse liian suureksi.

Luuydinmuutokset (lisääntynyt retikuliini ja mahdollinen luuytimen fibroosi)

Nplate-valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa muutoksia luuytimessä. Nämä muutokset voivat johtaa epänormaalien verisolujen muodostumiseen tai elimistö voi tuottaa normaalia vähemmän verisoluja. Lieviä luuytimen muutoksia eli "lisääntynyttä luuytimen retikuliinia" on todettu Nplate-valmisteen kliinisten tutkimusten yhteydessä. Ei tiedetä, voiko tämä johtaa vaikeampaan muutokseen, jota kutsutaan "fibroosiksi". Luuydinmuutokset voivat tulla ilmi poikkeavina veriarvoina. Lääkäri arvioi, vaativatko veriarvojen muutokset luuydinnäytteen ottamista tai Nplate-hoidon lopettamista.

Verisyövän paheneminen

Lääkäri saattaa määrätä luuydinnäytteen, jos on tarpeen varmistaa, että kyseessä on ITP eikä jokin muu sairaus, esimerkiksi myelodysplastinen oireyhtymä (MDS). Jos sinulla on MDS ja saat Nplate-hoitoa, blastisolujen määrä veressäsi saattaa suurentua ja MDS voi vaikeutua ja muuttua akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi, joka on tietyntyyppinen verisyöpä.

Romiplostiimin tehon häviäminen

Jos romiplostiimihoidon teho häviää tai verihiutaleiden määrä ei pysy riittävän suurena, lääkäri pyrkii selvittämään mahdolliset syyt, joita voivat olla esimerkiksi luuytimessä olevien retikuliinisäikeiden lisääntyminen tai romiplostiimin tehoa heikentävien vasta-aineiden kehittyminen.

Lapset ja nuoret

Nplate-valmisteen käyttöä ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Nplate

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Verenvuotojen vaara on suurempi, jos käytät myös veritulppien muodostumista ehkäiseviä lääkkeitä (verenohennuslääkkeitä tai verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä). Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Jos käytät ITP:n hoitoon kortikosteroideja, danatsolia ja/tai atsatiopriinia, näiden lääkkeiden annostusta voidaan pienentää tai ne voidaan lopettaa, kun Nplate lisätään hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Nplate-hoitoa ei suositella raskauden aikana, paitsi jos lääkäri arvioi, että se on tarpeen.

Ei tiedetä, erittykö romiplostiimi äidinmaitoon. Nplate-hoitoa ei suositella imetyksen aikana. Kun harkitaan imetyksen tai romiplostiimihoidon jatkamista tai keskeyttämistä, on otettava huomioon toisaalta lapsesi saama hyöty imetyksestä ja toisaalta sinulle koituva hyöty romiplostiimihoidosta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin ajat tai käytät koneita, sillä jotkin haittavaikutukset (esimerkiksi ohimenevät huimauskohtaukset) voivat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

3. Miten Nplate-valmistetta käytetään

Aikuiset ja (1–17-vuotiaat) lapset:

Nplate annetaan lääkärin valvonnassa, ja hän säätelee tarkoin sinulle annettavaa Nplate-annosta.

Nplate annetaan kerran viikossa ruiskeena eli injektiona ihon alle (subkutaanisesti).

Nplate-valmisteen aloitusannos on 1 mikrogramma painokiloa kohti kerran viikossa. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Nplate-valmistetta sinun on otettava. Nplate-pistos on annettava kerran viikossa, jotta verihutaleiden määrä pysyy riittävän suurena. Lääkäri määrää säännöllisesti verikokeita, joiden avulla hän seuraa, kuinka hoito tehoaa verihutalearvoosi, ja hän voi muuttaa annostasi tarvittaessa.

Veriarvoja seurataan säännöllisesti myös sen jälkeen, kun verihutalearvosi on jo saatu hallintaan. Annosta voidaan tarvittaessa säätää edelleen, jotta verihutalearvo pysyy jatkuvasti tasapainossa.

Lapset (1–17-vuotiaat): lääkkeen annos säädetään verihutalearvon perusteella, mutta sen lisäksi lääkäri seuraa säännöllisesti painoasi, joka vaikuttaa myös annoksen säätämistarpeeseen.

Jos käytät enemmän Nplate-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri huolehtii siitä, että saat oikean määrän Nplate-valmistetta. Jos sinulle on annettu enemmän Nplate-valmistetta kuin pitäisi, et välttämättä huomaa mitään oireita, mutta verihutalearvosi voi nousta hyvin suureksi, mikä voi lisätä veritulppien vaaraa. Jos lääkäri epäilee, että sinulle on annettu liikaa Nplate-valmistetta, vointiasi tulisi tämän vuoksi tarkkailla mahdollisten haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi, jotta asianmukainen hoito voidaan tarvittaessa aloittaa heti.

Jos käytät vähemmän Nplate-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri huolehtii siitä, että saat oikean määrän Nplate-valmistetta. Jos sinulle on annettu vähemmän Nplate-valmistetta kuin pitäisi, et välttämättä huomaa mitään oireita, mutta verihutalearvosi voi laskea, mikä voi lisätä verenvuotojen vaaraa. Jos lääkäri epäilee, että sinulle on annettu liian vähän Nplate-valmistetta, vointiasi tulisi tämän vuoksi tarkkailla mahdollisten haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi, jotta asianmukainen hoito voidaan tarvittaessa aloittaa heti.

Jos unohtat käyttää Nplate-valmistetta

Jos Nplate-annoksesi on jäänyt saamatta, lääkäri keskustelelee kanssasi, milloin seuraava annos tulisi antaa.

Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön

Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön, alhainen verihiutalearvosi (trombosytopenia) todennäköisesti uusiutuu. Lääkäri päättää, onko Nplate-hoito syytä lopettaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset haittavaikutukset aikuisilla ITP-potilailla

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- päänsärky
- allerginen reaktio
- ylähengitystieinfektio

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- luuytimen toimintahäiriö, myös luuytimessä olevien retikuliinisäikeiden lisääntyminen
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen (parestesiat)
- migreeni
- kasvojen ja kaulan punoitus
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia)
- pahoinvointi
- ripuli
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- ummetus
- ihon kutina
- ihonalainen verenpurkauma
- mustelma
- ihottuma
- nivelkipu
- lihaskipu tai lihasheikkous
- käsi- ja jalkakipu
- lihaskouristus
- selkäkipu
- luukipu
- väsymys
- pistoskohdan reaktiot
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- flunssan kaltaiset oireet (influenssan kaltainen sairaus)
- kipu
- heikkous (voimattomuus)
- kuume
- vilunväristykset
- ruhje

- kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- maha-suolitulehdus
- sydämentykytys
- nenän sivuonteloiden tulehdus (sivuontelotulehdus)
- ilmaa keuhkoihin kuljettavien kanavien tulehdus (keuhkoputkitulehdus)

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä (voivat tulla esiin veri- tai virtsakokeissa)

- alhainen verihiutalearvo (trombosytopenia) ja alhainen verihiutalearvo (trombosytopenia) Nplate-hoidon lopettamisen jälkeen
- normaalia korkeammat verihiutalearvot (trombosytoosi)
- anemia

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- luuytimen vajaatoiminta, luuytimen korvautuminen sidekudoksella (myelofibroosi), pernan suureneminen (splenomegalia), verenvuoto emättimestä, peräsuolen verenvuoto, suun verenvuoto, pistoskohdan (injektiokohdan) verenvuoto
- sydänkohtaus (sydäninfarkti), nopeutunut sydämen syke
- huimaus tai pyörrytyksen tunne
- silmäoireet, kuten: silmän verenvuoto (sidekalvon verenvuoto), katseen kohdistamisen vaikeus tai näön hämärtyminen (akkommodaatiohäiriö, näköhermon nystyn turvotus tai silmäsairaus), sokeutuminen, silmien kutina, lisääntynyt kyynelvuoto tai näköhäiriöt
- ruoansulatuselimistön oireet, kuten: oksentelu, pahanhajuinen hengitys, nielemisvaikeudet, ruoansulatusvaivat tai närästys (refluksitauti), verta ulosteessa (veriulosteet), vatsavaivat, suun haavat tai suun rakkulat (suutulehdus), hampaiden värjäytyminen
- painon lasku, painon nousu, heikentynyt alkoholinsietokyky (alkoholi-intoleranssi), ruokahaluttomuus tai heikentynyt ruokahalu, kuivuminen
- yleinen huonovointisuus, rintakipu, ärtyisyys, kasvojen turvotus, kuumotus, lämmönnousu, hermostuneisuuden tunne
- influenssa, paikallinen infektio, nenän ja nielun tulehdus
- nenän ja kurkun oireet, kuten: yskä, nenän vuotaminen (vetinen nuha), kurkun kuivuminen, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, nenän tukkoisuus, kipu hengitettäessä (hengityskipu)
- virtsahapon (aineenvaihduntatuote) aiheuttama nivelten kipu ja turvotus (kihti)
- lihaskireys, lihasheikkous, hartiakipu, lihasten nykiminen
- hermoston toimintaan liittyvät oireet, kuten tahattomat lihassupistukset (klonus), poikkeavat makuaistimukset (makuhäiriöt), heikentynyt makuaisti, heikentynyt tuntoherkkyys, erityisesti ihossa (heikentynyt tuntoaisti), hermotoiminnan muutokset käsivarsissa ja jaloissa (perifeerinen neuropatia), aivolaskimon tukos (sinus transversuksen tromboosi)
- masennus, poikkeavat unet
- hiustenlähtö, valoherkkyys (valoyliherkkyysreaktio), akne, allergeenikosketuksen aiheuttama ihon allerginen reaktio (kosketusihottuma), ihoreaktio, johon liittyy ihottumaa ja rakkuloita (ekseema), ihon kuivuminen, ihon punoitus, vaikea ihottuma, joka aiheuttaa ihon hilseilyä tai kesimistä (kesivä ihottuma), poikkeava karvoituksen kasvu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuuntuminen ja kutina (prurigo), ihonalainen verenvuoto tai mustelma (purppura), näppyläinen ihottuma, kutiava ihottuma, yleistynyt kutiava ihottuma (nokkosihottuma), ihon kyhmy, ihon poikkeava haju
- verenkiertohäiriöt, kuten maksalaskimon tukos (porttilaskimotromboosi), syvä laskimotromboosi, alhainen verenpaine (hypotensio), kohonnut verenpaine, käsien, nilkkojen tai jalkaterien veritulppa (perifeerinen embolia) tai heikentynyt verenkierto (perifeerinen iskemia), laskimon turvotus ja tukos, joka voi aiheuttaa voimakasta laskimon kosketusarkuutta (laskimotulehdus tai pinnallinen tromboflebiitti), verisuonitukos (tromboosi)
- harvinainen sairaus, joka aiheuttaa ajoittain jalkaterien ja käsien polttavaa kipua, punoitusta ja kuumotusta (erytromelalgia)

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta (voivat tulla esiin veri- tai virtsakokeissa)

- harvinainen anemiatyyppi, johon liittyy kaikkien verisolujen, puna- ja valkosolujen ja verihiutaleiden, väheneminen (aplastinen anemia)
- veren valkosolujen suurentunut määrä (leukosytoosi)
- liiallinen verihiutaleiden tuotanto (trombosytomia), suurentunut verihiutaleiden määrä, verenvuotoja ehkäisevien verisolujen poikkeava määrä (poikkeava trombosyyttiarvo)
- muutokset joidenkin verikokeiden tuloksissa (kohonneet aminotransferaasiarvot, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo)
- veren valkosolujen syöpä (multippeli myelooma)
- valkuaista (proteiinia) virtsassa.

Mahdolliset haittavaikutukset ITP:tä sairastavilla lapsilla

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- ylähengitysteiden infektio
- suu- ja kurkkukipu (suunielun kipu)
- kutiava, vuotava tai tukkoinen nenä (nuha)
- yskä
- ylävatsakipu
- ripuli
- ihottuma
- kuume
- mustelmien muodostuminen (ruhje).

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- maha-suolitulehdus
- kurkkukipu ja nielemisvaikeudet (nielutulehdus)
- silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- korvatulehdus
- nenän sivuonteloiden tulehdus (sivuontelotulehdus)
- raajojen, käsien tai jalkaterien turvotus
- ihonalainen verenvuoto tai mustelma (purppura)
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma).

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- normaalia korkeammat verihiutalearvot (trombosytoosi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nplate-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke voidaan ottaa jääkaapista huoneenlämpöön (enintään 25 °C) ja säilyttää huoneenlämmössä 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**Mitä Nplate sisältää**

- Vaikuttava aine on romiplostiimi.

Yksi injektiopullo Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää kaiken kaikkiaan 230 mikrogrammaa romiplostiimia. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 125 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,25 ml liuosta sisältää 125 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

Yksi injektiopullo Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää kaiken kaikkiaan 375 mikrogrammaa romiplostiimia. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml liuosta sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

Yksi injektiopullo Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää kaiken kaikkiaan 625 mikrogrammaa romiplostiimia. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml liuosta sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

- Muut aineet ovat mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nplate on valkoinen injektiokuiva-aine liuosta varten, ja se toimitetaan kertakäyttöisessä lasisessa injektiopullossa.

Pakkauksessa on 1 tai 4 injektiopulloa, joissa on 125 mikrogrammaa (vaaleanruskea suojakansi), 250 mikrogrammaa (punainen suojakansi) tai 500 mikrogrammaa (sininen suojakansi) romiplostiimia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:Liuottaminen:

Nplate on steriili valmiste, joka ei sisällä säilytysaineita, ja kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Nplate saatetaan käyttökuntoon hyvää aseptista menettelytapaa noudattaen.

- **Nplate 125 mikrogrammaa injektiokuiva-aine** liuotetaan 0,44 ml:aan steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 0,25 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 125 mikrog romiplostiimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

tai

- **Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine** liuotetaan 0,72 ml:aan steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 0,5 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrog romiplostiimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

tai

- **Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine** liuotetaan 1,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 1 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrog romiplostiimia (ks. injektiopullon sisältö alla olevasta taulukosta).

Injektiopullon sisältö:

Kertakäyttöinen Nplate-injektiopullo	Romiplostiimin kokonaismäärä injektiopullossa		Steriilin injektionesteisiin käytettävän veden määrä		Käytettävissä oleva annos ja liuoksen määrä	Lopullinen pitoisuus
125 mikrog	230 mikrog	+	0,44 ml	=	125 mikrog / 0,25 ml	500 mikrog/ml
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog / 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog / 1,00 ml	500 mikrog/ml

Lääkevalmisteen liuottamiseen saa käyttää vain steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Lääkkeen liuottamiseen ei saa käyttää natriumkloridiliuoksia eikä bakteriostaattista vettä.

Injektionesteisiin käytettävä vesi ruiskutetaan injektiopulloon. Liuottamisen aikana pullon sisältöä voidaan pyöritellä varovasti ja pullo voidaan kääntää ylösalaisin. **Injektiopulloa ei pidä ravistaa eikä heilutella voimakkaasti.** Nplate liukenee yleensä alle 2 minuutissa. Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut. Valmiin liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, eikä liuosta saa antaa, jos siinä havaitaan hiukkasia ja/tai värimuutoksia.

Mikrobiologisista syistä lääke on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat normaalisti olla enintään 24 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), valolta suojattuna.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimentaminen (välttämätöntä, jos potilaan yksilöllinen annos on alle 23 mikrogrammaa)

Kun romiplostiimi liuotetaan oikeaan määrään steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, pitoisuudeksi saadaan aina 500 mikrog/ml injektiopullon sisältämästä lääkemäärästä riippumatta. Jos potilaan yksilöllinen laskettu annos on alle 23 mikrog, laimentaminen pitoisuuteen 125 mikrog/ml **säilytysaineettomalla, steriilillä 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksella** on välttämätöntä täsmälleen oikean lääkemäärän saamiseksi (ks. taulukko alla).

Laimennusohjeet:

Kertakäyttöinen Nplate-injektiopullo	Lisää tämä määrä säilytysaineetonta, steriiliä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta liuotettua lääkevalmistetta sisältävään injektiopulloon	Pitoisuus laimentamisen jälkeen
125 mikrog	1,38 ml	125 mikrog/ml
250 mikrog	2,25 ml	125 mikrog/ml
500 mikrog	3,75 ml	125 mikrog/ml

Laimentamiseen saa käyttää vain säilytysaineetonta, steriiliä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta. Laimentamiseen ei saa käyttää 5-prosenttista glukoosi-vesiliuosta eikä steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Muita laimentimia ei ole testattu.

Mikrobiologisista syistä laimennettu lääkevalmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ne saavat normaalisti olla enintään 4 tuntia 25 °C:ssa kertakäyttöisissä ruiskuissa tai 4 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) alkuperäisissä injektio-pulloissa, valolta suojattuna.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten Romiplostiimi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Nplate on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nplate-valmistetta
3. Miten Nplate-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nplate-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Ohjeet Nplate-ruiskeen valmistamisesta ja pistämisestä

1. Mitä Nplate on ja mihin sitä käytetään

Nplate-valmisteen vaikuttava aine on romiplostiimi. Se on valkuaisaine, jota käytetään pienentyneen verihiutalemäärän suurentamiseen primaarin immunotrombosytopenian (eli ITP:n) hoidossa. ITP on sairaus, jossa immuunijärjestelmä tuhoaa elimistön omia verihiutaleita. Verihiutaleet eli trombosyytit ovat veren soluja, jotka osallistuvat verenvuotojen tyrehtyttämiseen ja veritulppien muodostamiseen. Liian pieni verihiutalemäärä voi altistaa mustelmien muodostumiselle ja vakaville verenvuodoille.

Nplate on tarkoitettu aikuisille (18 vuotta täyttäneille) ITP-potilaille, joiden perna on tallella tai se on poistettu ja jotka ovat saaneet aikaisemmin kortikosteroideja tai immunoglobuliineja, mutta nämä hoidot eivät ole tehonneet.

Nplate aktivoi luuydintä (verisoluja muodostavaa luun osaa) niin, että se alkaa tuottaa lisää verihiutaleita. Tämä voi auttaa estämään ITP:n aiheuttamaa mustelmien muodostumista ja verenvuotoja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nplate-valmistetta

Älä käytä Nplate-valmistetta:

- jos olet allerginen romiplostiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen muille lääkkeille, jotka on tuotettu DNA-tekniikalla *Escherichia coli* (*E. coli*)-bakteerissa.

Varoitukset ja varotoimet

- Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön, alhainen verihiutalearvo (trombosytopenia) todennäköisesti uusiutuu. Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön, verihiutaleiden määrää on seurattava säännöllisesti, ja lääkäri keskustelee kanssasi tarvittavista varotoimenpiteistä.
- Jos sinulla on veritulppien riski tai jos veritulppia esiintyy yleisesti suvussasi. Veritulppien vaara voi olla suurentunut myös, jos:
 - sinulla on ongelmia maksan toiminnassa
 - olet iäkäs (yli 65-vuotias)
 - olet vuodepotilas
 - sairastat syöpää
 - käytät ehkäisytabletteja tai hormonikorvaushoitoa
 - sinulle on hiljattain tehty leikkaus tai olet saanut jonkin vamman
 - olet ylipainoinen
 - olet tupakoitsija.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Nplate-valmistetta.

Jos verihiutalearvosi on hyvin korkea, se voi lisätä veritulppien vaaraa. Lääkäri muuttaa Nplate-annostasi, jotta verihiutaleiden määrä ei nouse liian suureksi.

Luuydinmuutokset (lisääntynyt retikuliini ja mahdollinen luuytimen fibroosi)

Nplate-valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa muutoksia luuytimessä. Nämä muutokset voivat johtaa epänormaalien verisolujen muodostumiseen tai elimistö voi tuottaa normaalia vähemmän verisoluja. Lieviä luuytimen muutoksia eli "lisääntynyttä luuytimen retikuliinia" on todettu Nplate-valmisteen kliinisten tutkimusten yhteydessä. Ei tiedetä, voiko tämä johtaa vaikeampaan muutokseen, jota kutsutaan "fibroosiksi". Luuydinmuutokset voivat tulla ilmi poikkeavina veriarvoina. Lääkäri arvioi, vaativatko veriarvojen muutokset luuydinnäytteen ottamista tai Nplate-hoidon lopettamista.

Verisyövän paheneminen

Lääkäri saattaa määrätä luuydinnäytteen, jos on tarpeen varmistaa, että kyseessä on ITP eikä jokin muu sairaus, esimerkiksi myelodysplastinen oireyhtymä (MDS). Jos sinulla on MDS ja saat Nplate-hoitoa, blastisolujen määrä veressäsi saattaa suurentua ja MDS voi vaikeutua ja muuttua akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi, joka on tietynä tyyppinen verisyöpä.

Romiplostiimin tehon häviäminen

Jos romiplostiimihoidon teho häviää tai verihiutaleiden määrä ei pysy riittävän suurena, lääkäri pyrkii selvittämään mahdolliset syyt, joita voivat olla esimerkiksi luuytimessä olevien retikuliinisäikeiden lisääntyminen tai romiplostiimin tehoa heikentävien vasta-aineiden kehittyminen.

Lapset ja nuoret

Nplate-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Nplate

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Verenvuotojen vaara on suurempi, jos käytät myös veritulppien muodostumista ehkäiseviä lääkkeitä (verenohennuslääkkeitä tai verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä). Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Jos käytät ITP:n hoitoon kortikosteroideja, danatsolia ja/tai atsatiopriinia, näiden lääkkeiden annostusta voidaan pienentää tai ne voidaan lopettaa, kun Nplate lisätään hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Nplate-hoitoa ei suositella raskauden aikana, paitsi jos lääkäri arvioi, että se on tarpeen.

Ei tiedetä, erittyykö romiplostiimi äidinmaitoon. Nplate-hoitoa ei suositella imetyksen aikana. Kun harkitaan imetyksen tai romiplostiimihoidon jatkamista tai keskeyttämistä, on otettava huomioon toisaalta lapsesi saama hyöty imetyksestä ja toisaalta sinulle koituva hyöty romiplostiimihoidosta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin ajat tai käytät koneita, sillä jotkin haittavaikutukset (esimerkiksi ohimenevät huimauskohtaukset) voivat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

3. Miten Nplate-valmistetta käytetään

Nplate annetaan lääkärin valvonnassa, ja hän säätelee tarkoin sinulle annettavaa Nplate-annosta.

Nplate annetaan kerran viikossa ruiskeena eli injektiona ihon alle (subkutaanisesti).

Nplate-valmisteen aloitusannos on 1 mikrogramma painokiloa kohti kerran viikossa. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Nplate-valmistetta sinun on otettava. Nplate-pistos on annettava kerran viikossa, jotta verihitaleiden määrä pysyy riittävän suurena. Lääkäri määrää säännöllisesti verikokeita, joiden avulla hän seuraa, kuinka hoito tehoaa verihitalearvoosi, ja hän voi muuttaa annostasi tarvittaessa.

Veriarvoja seurataan säännöllisesti myös sen jälkeen, kun verihitalearvoosi on jo saatu hallintaan. Annosta voidaan tarvittaessa säätää edelleen, jotta verihitalearvo pysyy jatkuvasti tasapainossa.

Käytä Nplate-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, ellet ole varma, kuinka Nplate-valmistetta käytetään.

Ohjeet Nplate-ruiskeen valmistamisesta ja pistämisestä

Asianmukaisen opetuksen jälkeen lääkäri voi antaa sinulle luvan pistää Nplate-pistoksesi itse. Lue tämän pakkausselosteen lopusta ohjeet siitä, kuinka pistät Nplate-ruiskeen itse, niin kuin olet sopinut lääkärin kanssa. Jos olet saanut lääkäriltä luvan pistää ruiskeet itse, sinun on oltava kuukausittain yhteydessä lääkäriin, joka arvioi, sopiiko Nplate sinulle vai pitäisikö harkita jotakin muuta hoitoa.

Kun olet ensimmäisen kuukauden ajan pistänyt Nplate-ruiskeet itse, sinun on näytettävä, että osaat edelleen valmistaa ja pistää Nplate-ruiskeen oikein.

Jos käytät enemmän Nplate-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri huolehtii siitä, että saat oikean määrän Nplate-valmistetta. Jos sinulle on annettu enemmän Nplate-valmistetta kuin pitäisi, et välttämättä huomaa mitään oireita, mutta verihitalearvoosi voi nousta hyvin suureksi, mikä voi lisätä veritulppien vaaraa. Jos lääkäri epäilee, että sinulle on annettu liikaa Nplate-valmistetta, vointiasi tulisi tämän vuoksi tarkkailla mahdollisten haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi, jotta asianmukainen hoito voidaan tarvittaessa aloittaa heti.

Jos olet saanut lääkäriltä luvan pistää ruiskeet itse, kerro heti lääkärille, jos olet käyttänyt enemmän Nplate-valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos käytät vähemmän Nplate-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri huolehtii siitä, että saat oikean määrän Nplate-valmistetta. Jos sinulle on annettu vähemmän Nplate-valmistetta kuin pitäisi, et välttämättä huomaa mitään oireita, mutta verihiutalearvosi voi laskea, mikä voi lisätä verenvuotojen vaaraa. Jos lääkäri epäilee, että sinulle on annettu liian vähän Nplate-valmistetta, voitiasi tulisi tämän vuoksi tarkkailla mahdollisten haittavaikutuksiin viittaavien merkkien tai oireiden havaitsemiseksi, jotta asianmukainen hoito voidaan tarvittaessa aloittaa heti.

Jos olet saanut lääkäriltä luvan pistää ruiskeet itse, kerro heti lääkärille, jos olet käyttänyt vähemmän Nplate-valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos unohtat käyttää Nplate-valmistetta

Jos Nplate-annoksesi on jäänyt saamatta, lääkäri keskustelee kanssasi, milloin seuraava annos tulisi antaa.

Jos olet saanut lääkäriltä luvan pistää ruiskeet itse, kerro heti lääkärille, jos olet unohtanut pistää ruiskeen.

Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön

Jos lopetat Nplate-valmisteen käytön, alhainen verihiutalearvosi (trombosytopenia) todennäköisesti uusiutuu. Lääkäri päättää, onko Nplate-hoito syytä lopettaa.

Nplate-ruiskeen voi pistää itse

Lääkäri saattaa olla sitä mieltä, että sinulle on parasta, että pistät Nplate-annoksesi itse. Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta näyttää, kuinka pistät itse Nplate-valmisteen. Älä yritä pistää lääkettä itse, ellei sitä ole opetettu sinulle. On erittäin tärkeää, että valmistat Nplate-ruiskeen huolellisesti ja otat oikean annoksen (ks. tämän pakkausselosteen lopusta kohta 7. Ohjeet Nplate-ruiskeen valmistamisesta ja pistämisestä).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- päänsärky
- allerginen reaktio
- ylähengitystieinfektio

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- luuytimen toimintahäiriö, myös luuytimessä olevien retikuliinisäikeiden lisääntyminen
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen (parestesiat)
- migreeni
- kasvojen ja kaulan punoitus
- keuhkoveritulppa (keuhkoembolia)
- pahoinvointi
- ripuli
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- ummetus

- ihon kutina
- ihonalainen verenpurkauma
- mustelma
- ihottuma
- nivelkipu
- lihaskipu tai lihasheikkous
- käsi- ja jalkakipu
- lihaskouristus
- selkäkipu
- luukipu
- väsymys
- pistoskohdan reaktiot
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- flunssan kaltaiset oireet (influenssan kaltainen sairaus)
- kipu
- heikkous (voimattomuus)
- kuume
- vilunväristykset
- ruhje
- kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- maha-suolitulehdus
- sydämentykytys
- nenän sivuonteloiden tulehdus (sivuontelotulehdus)
- ilmaa keuhkoihin kuljettavien kanavien tulehdus (keuhkoputkitulehdus)

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä (voivat tulla esiin veri- tai virtsakokeissa)

- alhainen verihiutalearvo (trombosytopenia) ja alhainen verihiutalearvo (trombosytopenia) Nplate-hoidon lopettamisen jälkeen
- normaalia korkeammat verihiutalearvot (trombosytoosi)
- anemia

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- luuytimen vajaatoiminta, luuytimen korvautuminen sidekudoksella (myelofibroosi), pernan suureneminen (splenomegalia), verenvuoto emättimestä, peräsuolen verenvuoto, suun verenvuoto, pistoskohdan (injektiokohdan) verenvuoto
- sydänkohtaus (sydäninfarkti), nopeutunut sydämen syke
- huimaus tai pyörrytyksen tunne
- silmäoireet, kuten: silmän verenvuoto (sidekalvon verenvuoto), katseen kohdistamisen vaikeus tai näön hämärtyminen (akkommodaatiohäiriö, näköhermon nystyn turvotus tai silmänsairaus), sokeutuminen, silmien kutina, lisääntynyt kyynelvuoto tai näköhäiriöt
- ruoansulatuselimistön oireet, kuten: oksentelu, pahanhajuinen hengitys, nielemisvaikeudet, ruoansulatusvaivat tai närästys (refluksitauti), verta ulosteessa (veriulosteet), vatsavaivat, suun haavat tai suun rakkulat (suutulehdus), hampaiden värjäytyminen
- painon lasku, painon nousu, heikentynyt alkoholinsietokyky (alkoholi-intoleranssi), ruokahaluttomuus tai heikentynyt ruokahalu, kuivuminen
- yleinen huonovointisuus, rintakipu, ärtyisyys, kasvojen turvotus, kuumotus, lämmön nousu, hermostuneisuuden tunne
- influenssa, paikallinen infektiio, nenän ja nielun tulehdus
- nenän ja kurkun oireet, kuten: yskä, nenän vuotaminen (vetinen nuha), kurkun kuivuminen, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, nenän tukkoisuus, kipu hengitettäessä (hengityskipu)
- virtsahapon (aineenvaihduntatuote) aiheuttama nivelten kipu ja turvotus (kihti)
- lihaskireys, lihasheikkous, hartiakipu, lihasten nykiminen

- hermoston toimintaan liittyvät oireet, kuten tahattomat lihassupistukset (klonus), poikkeavat makuaistimukset (makuhäiriöt), heikentynyt makuaisti, heikentynyt tuntoherkkyys, erityisesti ihossa (heikentynyt tuntoaisti), hermotoiminnan muutokset käsivarsissa ja jaloissa (perifeerinen neuropatia), aivolaskimon tukos (sinus transversuksen tromboosi)
- masennus, poikkeavat unet
- hiustenlähtö, valoherkkyys (valoyliherkkyysreaktio), akne, allergeenikosketuksen aiheuttama ihon allerginen reaktio (kosketusihottuma), ihoreaktio, johon liittyy ihottumaa ja rakkuloita (ekseema), ihon kuivuminen, ihon punoitus, vaikea ihottuma, joka aiheuttaa ihon hilseilyä tai kesimistä (kesivä ihottuma), poikkeava karvoituksen kasvu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuuntuminen ja kutina (prurigo), ihonalainen verenvuoto tai mustelma (purppura), näppyläinen ihottuma, kutiava ihottuma, yleistynyt kutiava ihottuma (nokkosihottuma), ihon kyhmy, ihon poikkeava haju
- verenkiertohäiriöt, kuten maksalaskimon tukos (porttilaskimotromboosi), syvä laskimotromboosi, alhainen verenpaine (hypotensio), kohonnut verenpaine, käsien, nilkkojen tai jalkaterien veritulppa (perifeerinen embolia) tai heikentynyt verenkierto (perifeerinen iskemia), laskimon turvotus ja tukos, joka voi aiheuttaa voimakasta laskimon kosketusarkuutta (laskimotulehdus tai pinnallinen tromboflebiitti), verisuonitukos (tromboosi)
- harvinainen sairaus, joka aiheuttaa ajoittain jalkaterien ja käsien polttavaa kipua, punoitusta ja kuumotusta (erytromelalgia)

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta (voivat tulla esiin veri- tai virtsakokeissa)

- harvinainen anemiatyyppi, johon liittyy kaikkien verisolujen, puna- ja valkosolujen ja verihiutaleiden, väheneminen (aplastinen anemia)
- veren valkosolujen suurentunut määrä (leukosytoosi)
- liiallinen verihiutaleiden tuotanto (trombosytomia), suurentunut verihiutaleiden määrä, verenvuotoja ehkäisevien verisolujen poikkeava määrä (poikkeava trombosyyttiarvo)
- muutokset joidenkin verikokeiden tuloksissa (kohonneet aminotransferaasiarvot, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo)
- veren valkosolujen syöpä (multippeli myelooma)
- valkuaista (proteiinia) virtsassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nplate-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke voidaan ottaa jääkaapista huoneenlämpöön (enintään 25 °C) ja säilyttää huoneenlämmössä 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nplate sisältää

- Vaikuttava aine on romiplostiimi.

Yksi injektiopullo Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää kaiken kaikkiaan 375 mikrogrammaa romiplostiimia. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 0,5 ml:n määrä liuosta sisältää 250 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

Yksi injektiopullo Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää kaiken kaikkiaan 625 mikrogrammaa romiplostiimia. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 mikrogrammaa romiplostiimia. Liuottamisen jälkeen käytettävissä oleva 1 ml:n määrä liuosta sisältää 500 mikrogrammaa romiplostiimia (500 mikrogrammaa/ml).

- Muut aineet ovat:
Kuiva-aine: mannitoli (E421), sakkaroosi, l-histidiini, kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja polysorbaatti 20.
Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Nplate on valkoinen injektiokuiva-aine liuosta varten, ja se toimitetaan lasisessa kertakäyttöisessä 5 ml:n injektiopullossa.

Nplate toimitetaan 1 kpl:n pakkauksessa tai 4 kpl:n kerrannaispakkauksessa. Yhden pakkauksen sisältö:

- 1 injektiopullo, jossa 250 mikrogrammaa tai 500 mikrogrammaa romiplostiimia.
- 1 esitäytetty ruisku, jossa 0,72 ml tai 1,2 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.
- 1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.
- 1 steriili injektiopullon liitin.
- 1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.
- 1 steriili turvaneula.
- 4 desinfiointipyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

7. Ohjeet Nplate-ruiskeen valmistamisesta ja pistämisestä

Tässä osassa neuvotaan, kuinka voit itse pistää Nplate-annoksesi. On tärkeää, ettet yritä pistää ruisketta itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta. Jos olet epävarma siitä, kuinka lääke pitäisi pistää, pyydä apua lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta. On erittäin tärkeää, että ruiske valmistetaan oikein ja lääkettä otetaan oikea määrä.

Nämä ohjeet jakautuvat seuraaviin osiin:

Ennen kuin aloitat

- Vaihe 1. Ota esiin tarvittavat välineet ruisketta varten
- Vaihe 2. Valmistelet injektiopullon käyttökuntoon, kiinnität injektiopullon liitin
- Vaihe 3. Valmistelet steriiliä vettä sisältävä ruisku käyttökuntoon
- Vaihe 4. Nplate-valmisteen liuottaminen lisäämällä vesi injektiopulloon
- Vaihe 5. Valmistelet uusi ruisku pistämistä varten
- Vaihe 6. Valmistelet injektioneula käyttökuntoon
- Vaihe 7. Valitse pistoskohta ja puhdistat se
- Vaihe 8. Nplate-ruiskeen pistäminen
- Vaihe 9. Välineiden hävittäminen

Ennen kuin aloitat

Lue kaikki ohjeet huolellisesti. Nämä ohjeet on tarkoitettu potilaille, joille terveydenhoitohenkilökunta, esimerkiksi lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta, on jo

opettanut ruiskeen pistämisen. Ota yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, ellei tätä ole vielä opetettu sinulle.

Nplate-injektiopullo on herkkä valolle. Siksi Nplate-pistospakkausta on säilytettävä alkuperäisessä pakkauksessaan, kunnes se otetaan käyttöön. Säilytä Nplate-pistospakkausta jääkaapissa 2–8 °C:ssa.

Pistä ruiske heti, kun Nplate on liuotettu.

Valmista Nplate-liuosta saattaa jäädä yli, kun lääkärin määräämä annos on pistetty. Älä käytä jäljelle jäänyttä Nplate-liuosta! Jäljelle jäänyt ylimääräinen Nplate-liuos on hävitettävä heti, kun ruiske on annettu. Injektiopulloon jäänyttä Nplate-liuosta ei saa KOSKAAN käyttää toiseen pistokseen.

Vaihe 1. Ota esiin tarvittavat välineet ruisketta varten

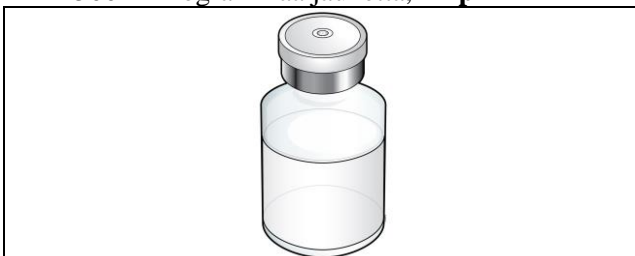
Tee näin:

- Valitse hyvin valaistu työskentelytaso, esimerkiksi pöytä.
- Ota Nplate-pistospakkaus jääkaapista. **Älä käytä, jos se on jäätynyt.** Jos sinulla on kysyttävää valmisteen säilyttämisestä, ota yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan ja pyydä lisäohjeita. **Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä pistospakkauksesta. Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.** Keskeytä valmistelut ja ota yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan.
- **Huom:** Jos terveydenhoitohenkilökunta on kertonut sinulle, että Nplate-annostasi varten tarvitaan useampia kuin yksi Nplate-ruiske, sinun on käytettävä useampia kuin yksi pistospakkaus. Noudata tämän pakkausselosteen ohjeita vaihe vaiheelta, ja käytä niin monta pistospakkausta kuin tarvitset lääkärin määräämään Nplate-annokseen.
- **Tarkista, että sinulla on seuraavat tarvikkeet:**

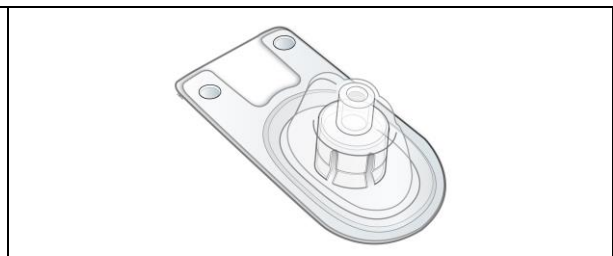
Desinfiointipyyhkeet, 4 pakkausta



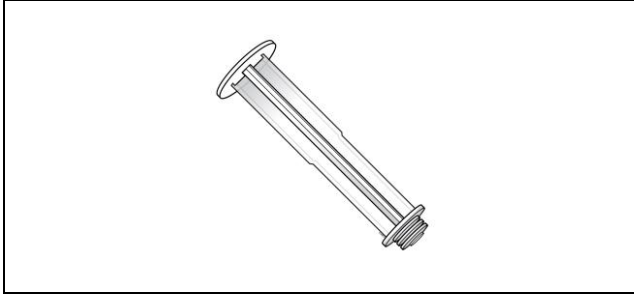
Injektiopullo, jossa on joko 250 mikrogrammaa TAI 500 mikrogrammaa jauhetta, **1 kpl**



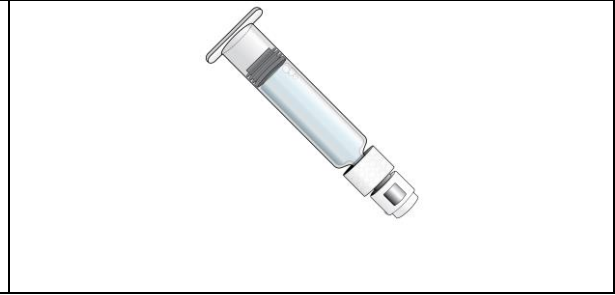
Injektiopullon liitin (13 mm), **1 kpl**



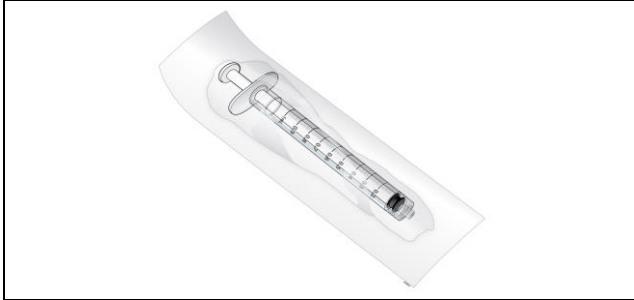
Männän varsi steriiliä vettä sisältävään esitäytettyyn ruiskuun, **1 kpl**



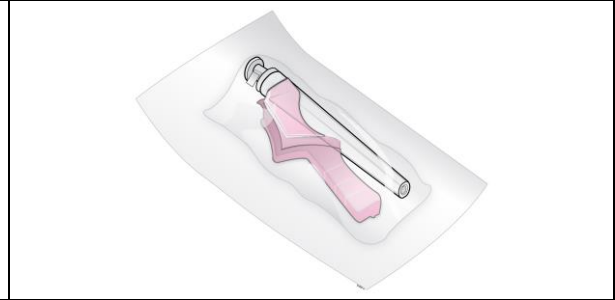
Steriiliä vettä sisältävä esitäytetty ruisku, **1 kpl**



1 ml:n ruisku, jossa on Luer lock -kärki, **1 kpl**



Turvaneula, **1 kpl**



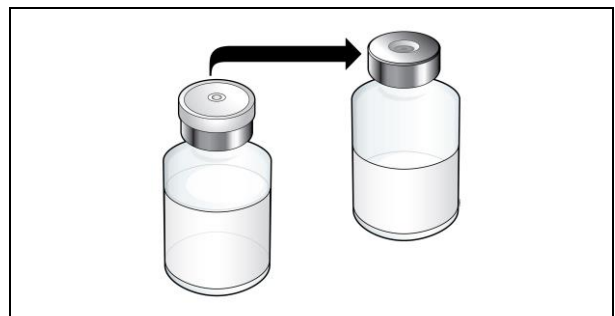
- **Älä** avaa tarvikepakkauksia ennen kuin ohjeissa kehoitetaan tekemään niin.
- **Älä** käytä tarvikkeita, jos näyttää siltä, että pakkaus on avattu, tai jos ne ovat vahingoittuneet.
- **Älä käytä** käytettyjä tarvikkeita uudelleen.

Vaihe 2. Valmistele injektiopullo käyttökuntoon, kiinnitä injektiopullon liitin

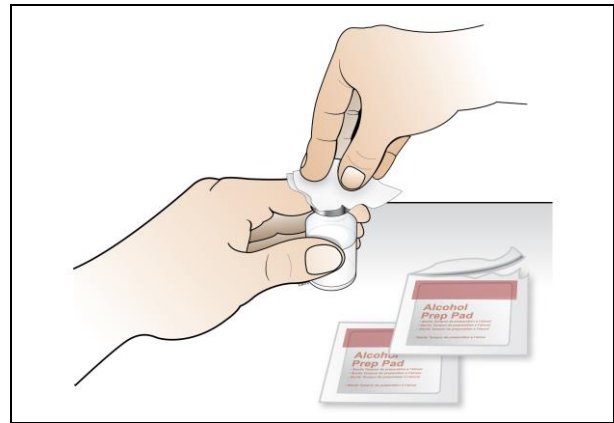
Tarvittavat välineet: 2 pakkausta desinfiointipyyhkeitä, 1 injektiopullo ja 1 injektiopullon liitin pakkauksessaan.

Tee näin:

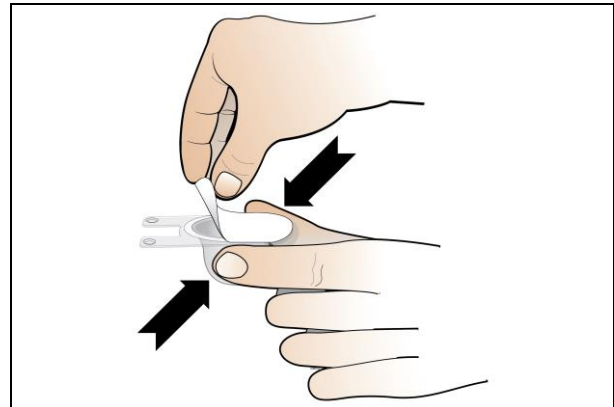
- **Pese kädet** saippualla ja lämpimällä vedellä.
- **Pyyhi työskentelytaso uudella desinfiointipyyhkeellä.**
- **Poista injektiopullon punainen (250 mikrogrammaa) tai sininen (500 mikrogrammaa) muovinen suojakansi.**



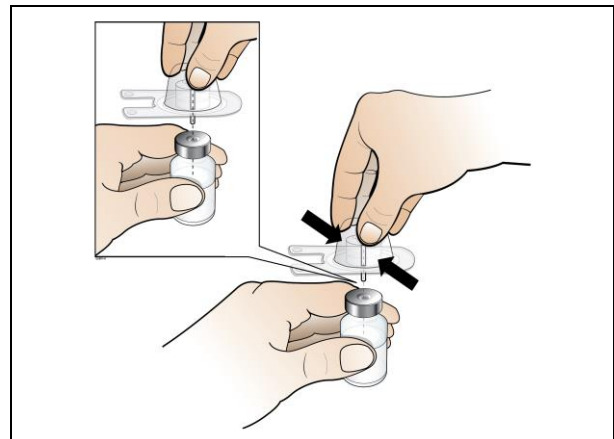
- **Puhdista injektiopullon tulppa** uudella desinfiointipyyhkeellä.
- **Älä** koske injektiopullon tulppaan puhdistamisen jälkeen.



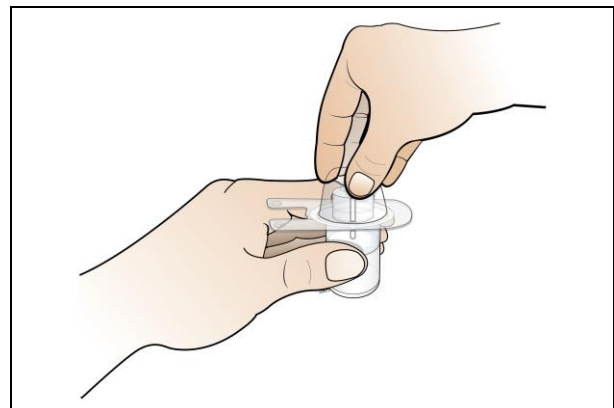
- **Irrota varovasti injektiopullon liittimen paperinen takakansi, mutta jätä liitin muovikoteloon.**
- **Älä** koske injektiopullon tulppaan äläkä injektiopullon liittimen kärkeen.



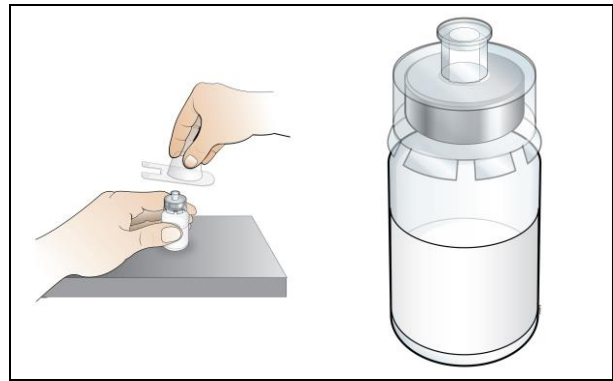
- Aseta **injektiopullo pöydälle**. Pidä injektiopullon liitin muovikotelossaan ja **kohdista liittimen kärki injektiopullon tulpan keskikohtaan**.



- **Työnnä injektiopullon liitin injektiopulloon, kunnes se on tukevasti paikoillaan eikä mene enää syvemmälle.**



- **Nosta injektiopullon liittimen muovipakkaus pois mutta jätä liitin injektiopulloon.**
- **Älä koske injektiopullon liittimen yläosaan.**



Vaihe 3. Valmistele steriiliä vettä sisältävä ruisku käyttökuntoon

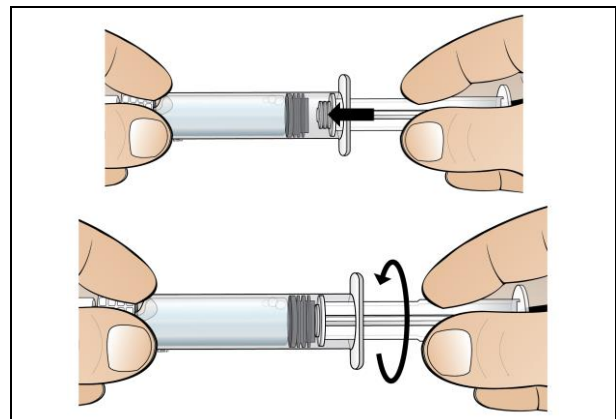
Tarvittavat välineet: Steriiliä vettä sisältävä esitäytetty ruisku ja männän varsi.

Lue tämä ennen kuin aloitat vaiheen 3:

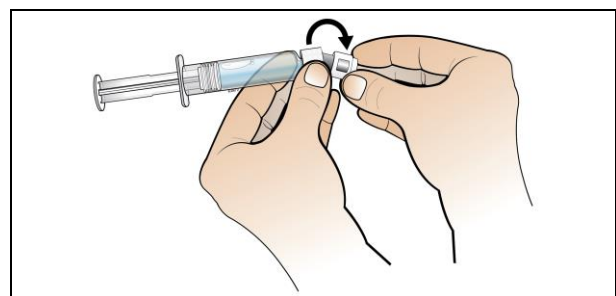
- Läpinäkyvä muovinen männän varsi on AINA kiinnitettävä ensin, ennen kuin esitäytetyn ruiskun valkoinen kärki katkaistaan. Tee vaiheen 3a toimenpiteet ennen kuin siirryt vaiheeseen 3b.

Tee näin:

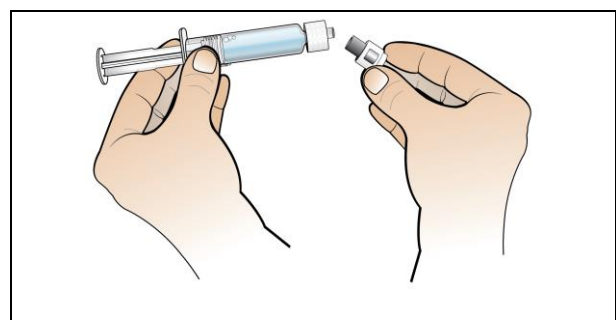
- **Vaihe 3a: Kiinnitä läpinäkyvä muovinen männän varsi steriiliä vettä sisältävään esitäytettyyn ruiskuun:** työnnä männän varren kierteinen pää ruiskun sisään ja kierrä varsi myötäpäivään varovasti harmaaseen ruiskun mäntään, kunnes tunnet kevyen vastuksen. Älä kierrä liian tiukkaan.



- **Vaihe 3b: Pidä ruiskua toisessa kädessä ja käännä toisella kädellä valkoisen muovisuojuksen kärkeä alaspäin.** Tämä rikkoo valkoisen muovisuojuksen sinetöinnin.



- Kun sinetti on murtunut, **vedä valkoinen muovisuojus pois.** Suojakorkin harmaa kumiosa tulee näkyviin.



Vaihe 4. Nplate-valmisteen liuottaminen lisäämällä vesi injektiopulloon

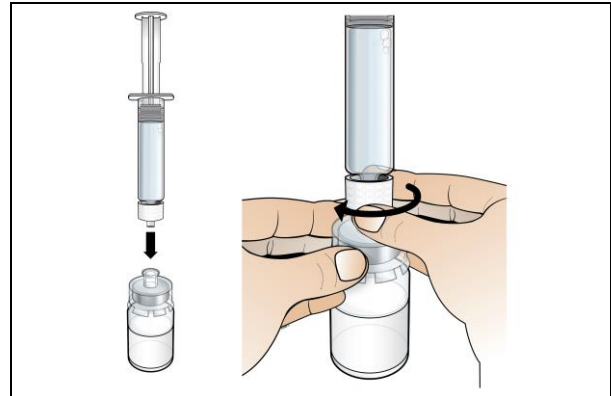
Tarvittavat välineet: Steriiliä vettä sisältävä esitäytetty ruisku ja injektiopullo, johon on kiinnitetty injektiopullon liitin.

Lue tämä ennen kuin aloitat vaiheen 4:

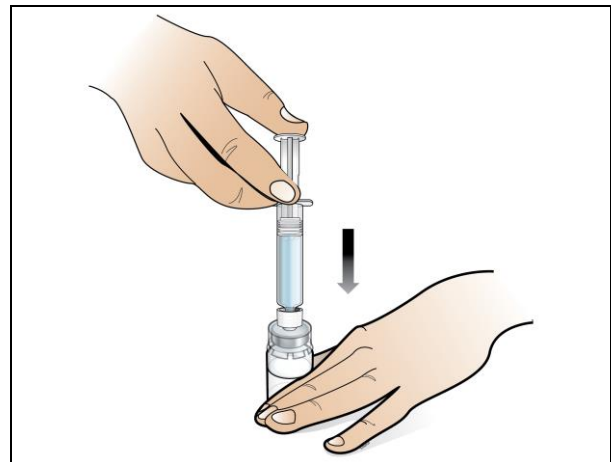
- **Liuota** hitaasti ja varovasti. Tämä on proteiinivalmiste, ja vääränlainen sekoittaminen tai liian voimakas ravistaminen voi vahingoittaa proteiineja.

Tee näin:

- **Pidä injektiopulloa pystyssä pöydällä ja kiinnitä steriiliä vettä sisältävä ruisku injektiopullon liittimeen:** pidä toisella kädellä kiinni liittimen reunoista ja kierrä toisella kädellä myötäpäivään ruiskun kärki liittimeen, kunnes tunnet kevyen vastuksen.



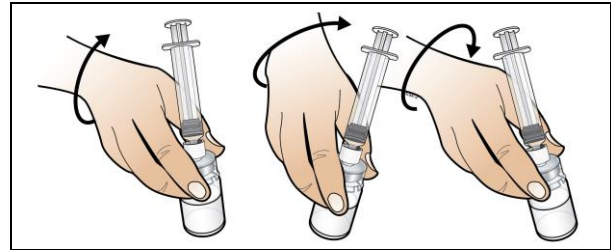
- **Paina hyvin hitaasti ja varovasti männän vartta alaspäin ja ruiskuta kaikki vesi ruiskusta injektiopulloon.** Veden pitää valua hitaasti jauheen päälle.
- **Älä** ruiskuta vettä injektiopulloon kovalla voimalla.
- **Huom:** Kun kaikki vesi on ruiskutettu injektiopulloon, männän varsi nousee usein ylöspäin. Sinun ei tarvitse pitää mäntää alhaalla, kun teet seuraavia vaiheen 4 toimenpiteitä.



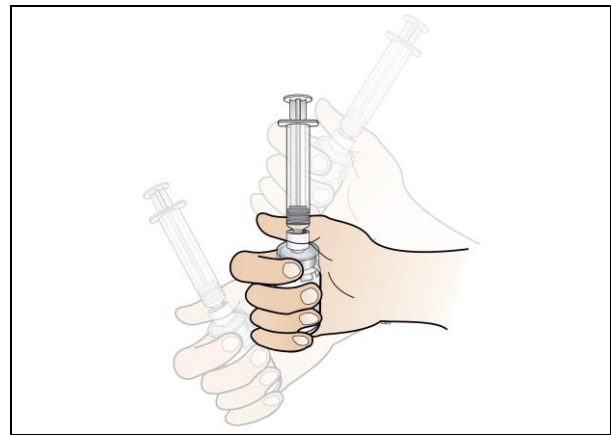
Paina hitaasti ja varovasti

Ennen kuin jatkat:

- **Varmista**, että kaikki vesi on ruiskutettu ruiskusta injektiopulloon ennen kuin aloitat liuottamisen.
- **Pidä injektiopullosta kiinni niin, että pullon ja liittimen liitoskohta on sormiesi välissä. Kääntele injektiopulloa varovasti rannetta pyörittelemällä, kunnes kaikki jauhe on liennut veteen, ja pullossa oleva liuos on kirkasta ja väritöntä.**
- **Kääntele** injektiopulloa varovasti.
- **Älä** ravista injektiopulloa.
- **Älä** pyörittele injektiopulloa kämmenten välissä.
- **Huom:** Saattaa kestää jopa 2 minuuttia ennen kuin jauhe on kokonaan liennut.



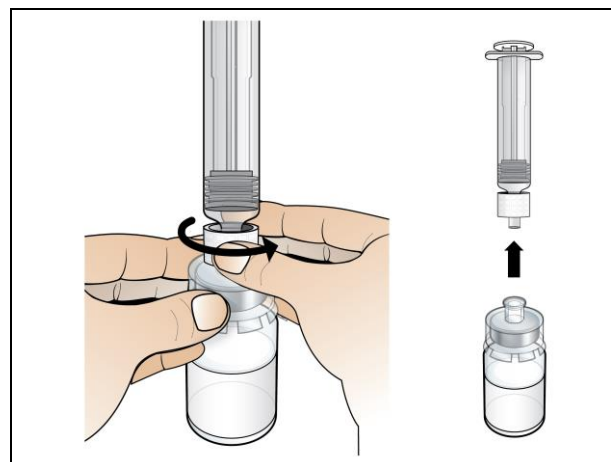
Oikein



Väärin

Ennen kuin jatkat:

- **Tarkista** silmämääräisesti, ettei valmiissa liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä, eikä siinä saa olla liukenematonta jauhetta.
- **Huom:** Jos liuoksessa on värimuutoksia tai hiukkasia, ota yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan.
- **Varmista**, että jauhe on täysin liennut ennen kuin irrotat ruiskun.
- **Kun Nplate on liennut kokonaan, irrota tyhjä ruisku injektiopullon liittimestä kiertämällä sitä vastapäivään.**



- **Hävitä tyhjä ruisku** asianmukaiseen keräysastiaan. Älä hävitä valmista Nplate-liuosta sisältävää injektiopulloa. Valmistele heti uusi ruisku käyttöön ruiskeen pistämistä varten.
- **Älä** lykkää Nplate-ruiskeen pistämistä myöhemmäksi.

Vaihe 5. Valmistele uusi ruisku pistämistä varten

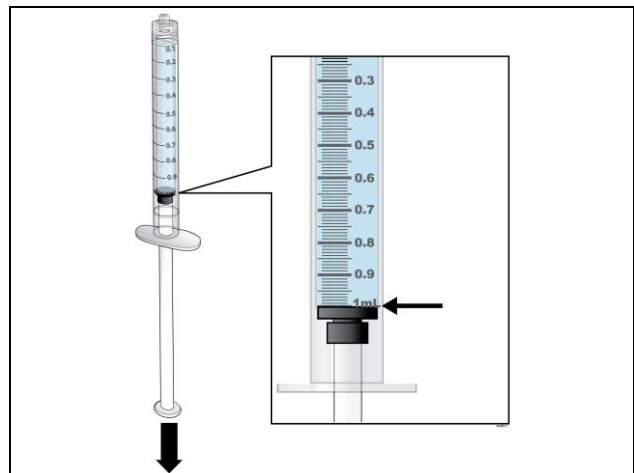
Tarvittavat välineet: Uusi 1 ml:n ruisku pakkauksessaan ja injektiopullo, jossa on valmiiksi liuotettua kirkasta Nplate-liuosta.

Ennen kuin jatkat:

- **Tarkista** annoksesi ennen kuin aloitat tämän vaiheen.
- **Huom:** Nplate-liuos on erittäin vahvaa. Siksi on tärkeää, että annos mitataan tarkasti.
- **Varmista**, että kaikki ilmakuplat on poistettu ennen kuin pistät ruiskeen.

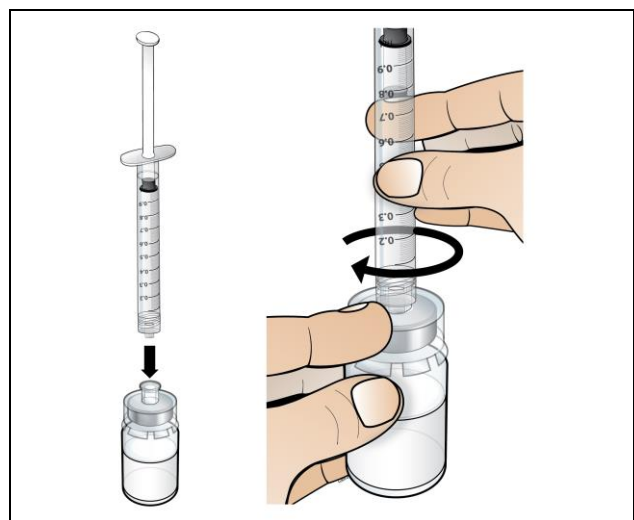
Tee näin:

- **Ota 1 ml:n ruisku pois pakkauksestaan.**
- **Vedä ruiskuun ilmaa 1 ml:n merkkiin asti.**
- **Älä** vedä mäntää 1 ml:n merkin yli.

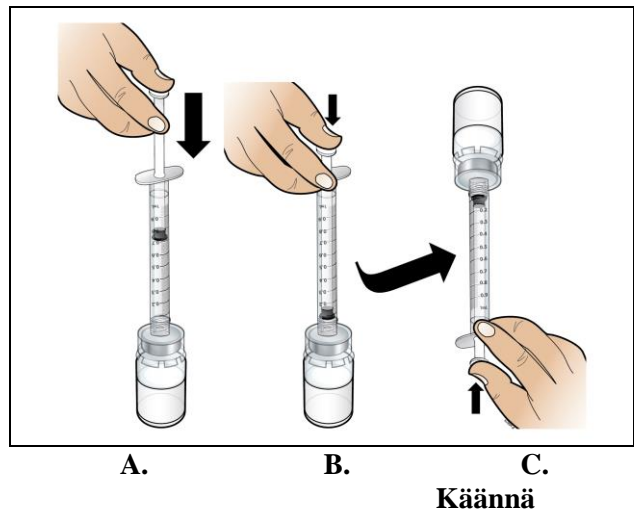


Vedä ruiskuun ilmaa 1 ml:n merkkiin asti

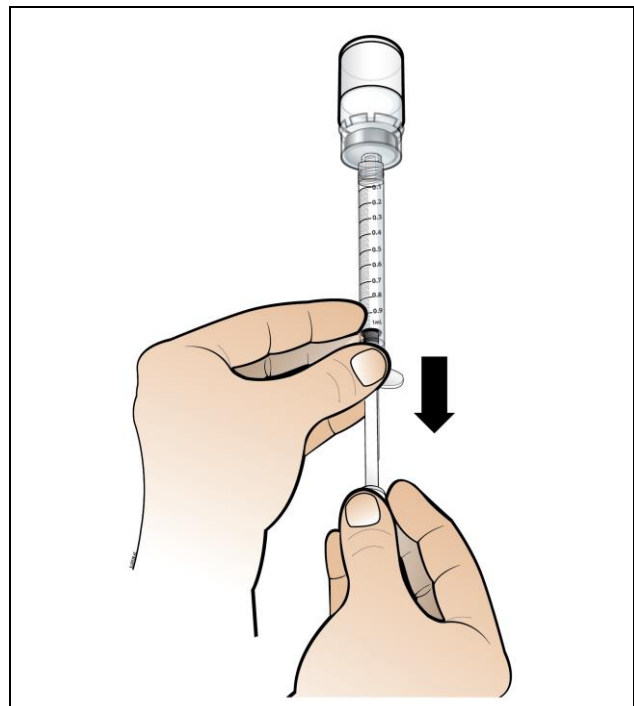
- **Kiinnitä 1 ml:n ruisku** valmista Nplate-liuosta sisältävän **injektiopullon liittimeen**: kierrä myötäpäivään ruiskun kärki liittimeen, kunnes tunnet kevyen vastuksen.



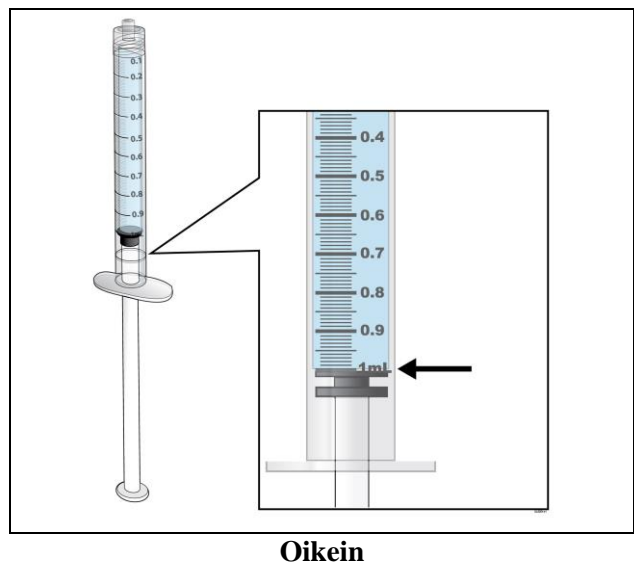
- A. Ruiskuta ilma injektiopulloon.
- B. Pidä ruiskun mäntä pohjaan painettuna.
- C. Käännä injektiopullo ja siihen kiinnitetty ruisku ylösalaisin niin, että pullo on suoraan ruiskun yläpuolella.



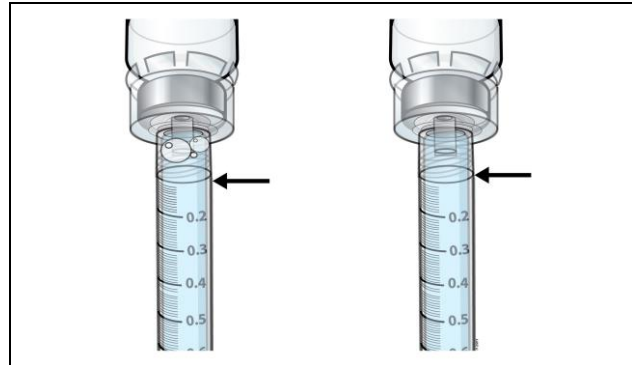
- **Vedä koko nestemäärä ruiskuun.**
 - 250 mikrogramman injektiopullostta otettava suurin määrä on 0,5 ml ja 500 mikrogramman injektiopullostta 1 ml.
- **Älä vedä mäntää pois ruiskusta.**



- **Varmista**, että mäntä pysyy ruiskun sisällä.



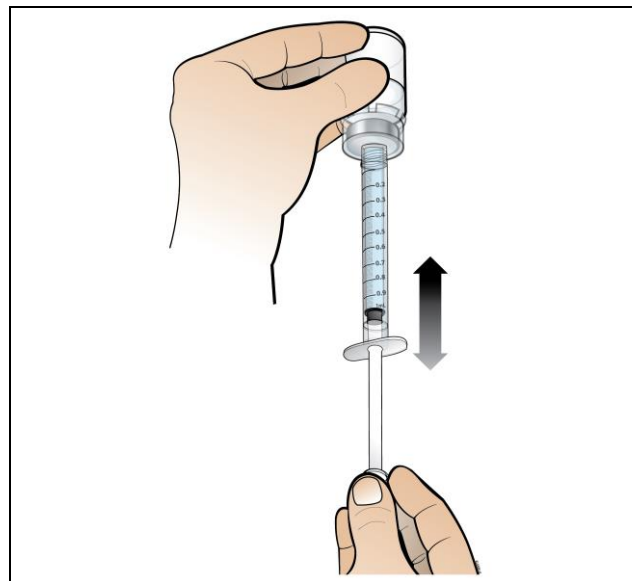
- **Tarkista ja poista kaikki ilmakuplat ruiskusta.**
 - Naputtele ruiskua varovasti sormilla, jotta ilmakuplat erottuvat liuksesta.
 - **Paina mäntää hitaasti ylöspäin,** jotta ilmakuplat poistuvat ruiskusta.



Ilmakuplia: Väärin

Oikein

- **Työnnä mäntää hitaasti takaisinpäin, jotta ruiskuun jää vain lääkärin määräämä annos liuosta.**
- **Tarkista, että männän yläreuna on sen merkin tasalla, joka vastaa sinulle määrättyä annosta.** Paina tarvittaessa ylimääräinen liuos takaisin injektiopulloon, jotta saat oikean annoksen.



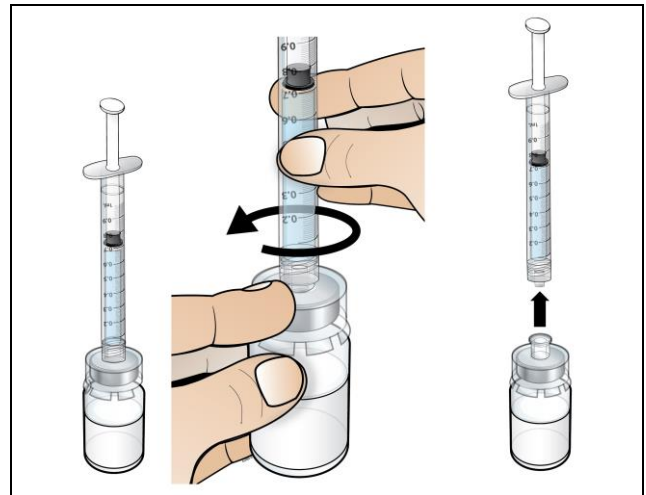
Säädä määrä niin, että se vastaa sinulle määrättyä annosta

- **Tarkista vielä kerran, että ruiskussa on annostasi vastaava oikea määrä liuosta** ja että kaikki ilmakuplat on poistettu.

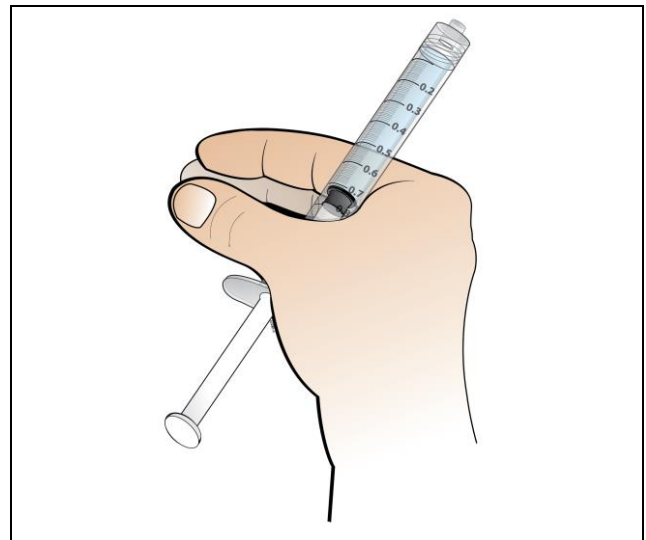
Ennen kuin jatkat:

- **Varmista,** että annostasi vastaava oikea määrä liuosta pysyy ruiskussa.
- **Varmista,** että kaikki ilmakuplat on poistettu ruiskusta.

- Kun kaikki ilmakuplat on poistettu ja ruiskussa on oikea annos, **kierrä ruisku irti injektiopullon liittimestä.**



- **Pidä täytettyä ruiskua kädessäsi, mutta älä koske ruiskun kärkeen.**
- **Älä laske ruiskua pois kädestäsi sen jälkeen, kun olet irrottanut sen injektiopullosta.**

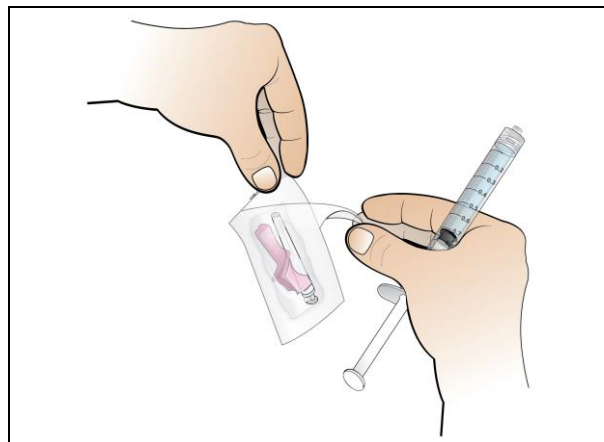


Vaihe 6. Valmistele injektioneula käyttöön

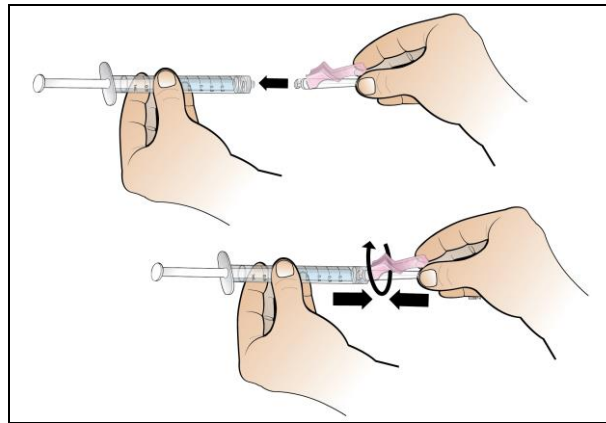
Tarvittavat välineet: Ruisku, johon on mitattu oikea Nplate-annos, ja turvaneula.

Tee näin:

- Pidä ruiskua kämmestäsi vasten kärki ylöspäin ja **ota turvaneula pois pakkauksestaan.**



- **Kiinnitä turvaneula** täytettyyn ruiskuun. **Työnnä voimakkaasti ja käännä**, jotta turvaneula **kiinnittyy** ruiskuun. **Kierrä myötäpäivään**, jotta se lukkiutuu Luer lock -kärkeen.
- Ruisku on nyt valmis ruiskeen pistämistä varten. Jatka HETI vaiheeseen 7.

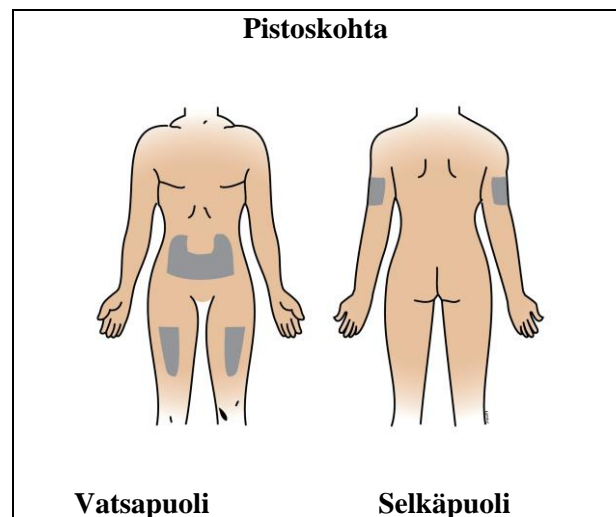


Vaihe 7. Valitse pistoskohta ja puhdista se

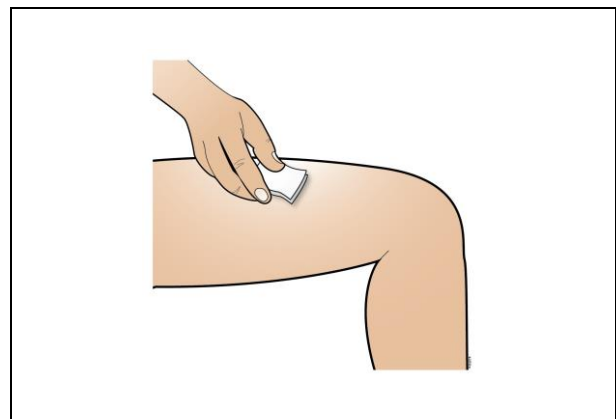
Tarvittavat välineet: Uusi desinfiointipyyhe.

Tee näin:

- **Valitse pistoskohta.** Nplate-valmisteen kolme suositeltavaa pistoskohtaa ovat:
 - Reisien keskiosien etuosat
 - Vatsa, lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta aivan navan ympärillä
 - Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, se voidaan antaa myös olkavarsien ulkopinnalle
 - **Vaihda** pistoskohtaa joka pistokerralla.



- **Älä pistä ihoalueelle, joka aristaa tai tuntuu kovalta tai jossa on mustelma.**
- **Älä** pistä kohtiin, joissa on arpia tai raskausarpia.
- Pyyhi desinfiointipyyhkeellä pyörittävällä liikkeellä kohta, johon aiot pistää Nplate-valmisteen.
- **Älä** koske tähän alueeseen enää ennen pistoksen antamista.

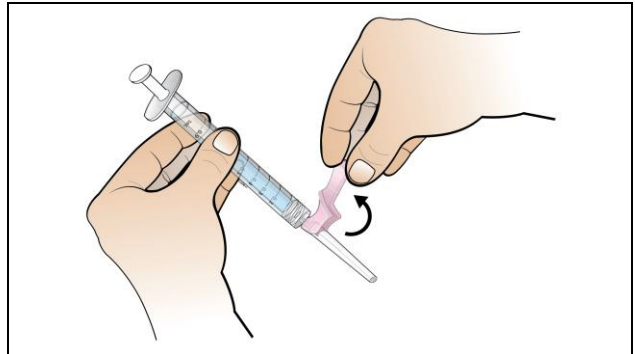


Vaihe 8. Nplate-ruiskeen pistäminen

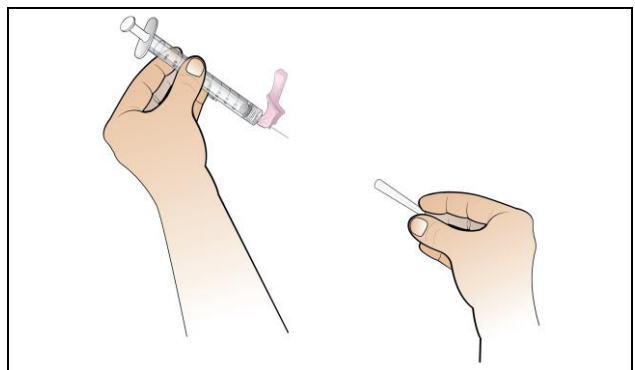
Tarvittavat välineet: Täytetty ruisku ja siihen kiinnitetty neula.

Tee näin:

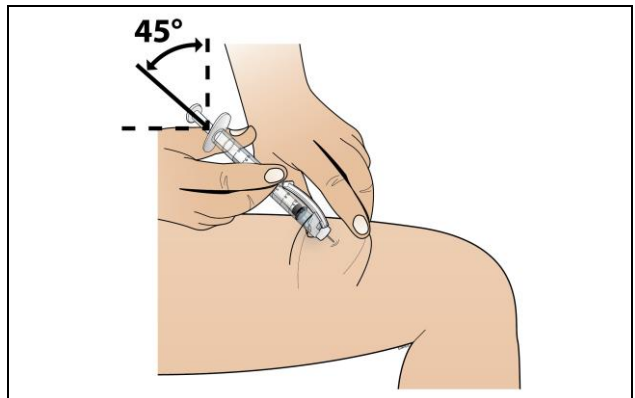
- **Vedä vaaleanpunainen turvasuojus taakse** (ruiskua kohti ja pois päin neulasta).



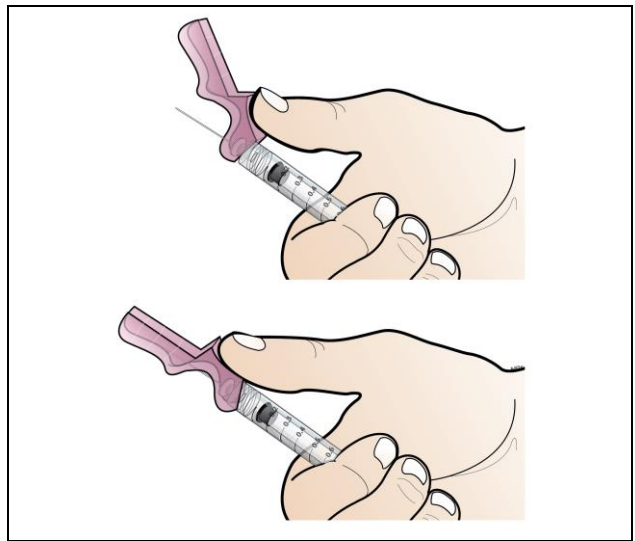
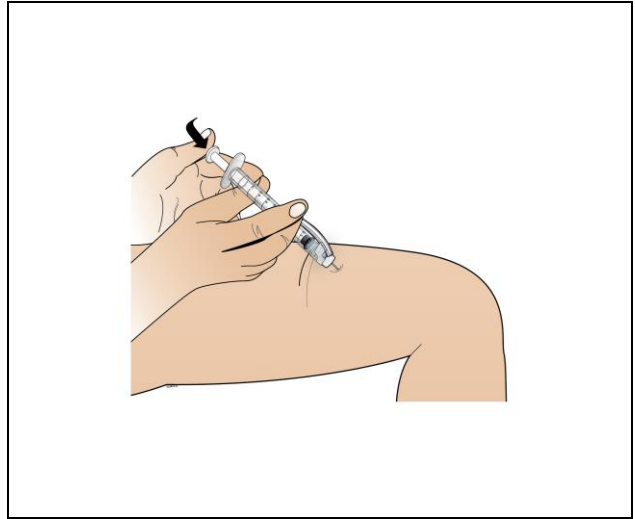
- **Poista väritön neulansuojus** niin, että pidät ruiskua toisessa kädessä ja vedät varovasti toisella kädellä suojuksen suoraan pois.
- **Poista väritön neulansuojus** ennen pistämistä.



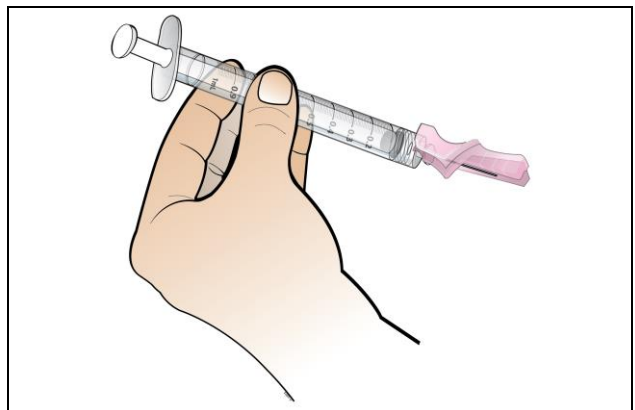
- **Purista** toisella kädellä **puhdistettu ihoalue kevyesti** sormien väliin ja pidä se tukevasti paikoillaan. **Pidä** toisessa kädessä **ruiskua (kynäotteella) 45 asteen kulmassa** ihoa vasten.
- **Työnnä neula ihon sisään** nopealla napakalla liikkeellä.



- Ruiskuta sinulle määrätty annos ihon alle lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan neuvomalla tavalla.
- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ulos niin, että **se pysyy samassa kulmassa kuin ihoon pistettäessä.**
- Pistoskohdasta voi vuotaa vähän verta. Voit painaa pistoskohtaa kevyesti pumpulitupolla tai sideharsolla 10 sekunnin ajan.
- **Älä hankaa pistoskohtaa.** Voit tarvittaessa panna pistoskohtaan laastarin.
- **Kun ruiske on pistetty, aktivoi vaaleanpunainen turvasuojus** työntämällä sitä eteenpäin saman käden **peukalolla (tai sormenpäällä)**, kunnes kuulet ja/tai tunnet sen naksahdavan ja lukkiutuvan paikoilleen neulan päälle.



- **Tarkista silmämääräisesti**, että suojus peittää neulan kärjen. Peitä neula aina vaaleanpunaisella turvasuojuksella ennen kuin hävität ruiskun.



Vaihe 9. Välineiden hävittäminen

Tee näin:

- **Hävitä ruisku ja turvasuojuksella peitetty neula heti** asianmukaiseen keräysastiaan.
- **Hävitä käytetty Nplate-injektiopullo heti** asianmukaiseen keräysastiaan.
- **Tarkista, että myös kaikki muut tarvikkeet on hävitetty asianmukaisiin keräysastioihin.**

Pistosvälineitä ja Nplate-injektiopulloa ei saa **KOSKAAN** käyttää uudelleen.

- **Hävitä** käytetty neula ja ruisku asianmukaiseen puhkeamattomaan keräysastiaan.
- **Hävitä** mahdollinen jäljelle jäänyt Nplate-liuos asianmukaiseen jäteastiaan. **Injektiopulloon jäljelle jäänyttä Nplate-valmistetta ei saa KOSKAAN käyttää toiseen pistokseen.**