

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nplate 125 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn
Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn
Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Nplate 125 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 125 míkrog af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,25 ml af lausn 125 míkrog af romiplostimi (500 míkrog/ml). Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 125 míkrog af romiplostimi.

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 250 míkrog af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn 250 míkrog af romiplostimi (500 míkrog/ml). Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 250 míkrog af romiplostimi.

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 míkrog af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 500 míkrog af romiplostimi (500 míkrog/ml). Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 500 míkrog af romiplostimi.

Romiplostim er framleitt með DNA erfðatækni í *Escherichia coli* (*E. coli*).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Duftið er hvítt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir:

Nplate er ætlað meðferðar á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Börn:

Nplate er ætlað meðferðar á langvinnri frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) hjá sjúklingum eins árs og eldri sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera í höndum læknis með reynslu í meðhöndlun blóðsjúkdóma.

Skammtar

Gefa skal Nplate einu sinni í viku með inndælingu undir húð.

Upphafsskammtur

Upphafsskammtur romiplostims er 1 míkróg/kg raunlíkamsþyngdar.

Skammtaútreikningur

Magn romiplostims sem á að gefa er reiknað út frá líkamsþyngd, þeim skammti sem þörf er á og styrk lyfsins.

Tafla 1. Leiðbeiningar um hvernig reikna á einstaklingsbundinn skammt og magn romiplostims sem á að gefa

Einstaklingsbundinn skammtur (míkróg)	Einstaklingsbundinn skammtur (míkróg) = þyngd (kg) x skammtur í míkróg/kg Alltaf skal nota raunlíkamsþyngd sjúklings við upphaf meðferðar þegar verið er að reikna upphafsskammt. - Hjá fullorðnum eru síðari skammtar aðeins byggðir á fjölda blóðflagna. - Hjá börnum eru síðari skammtar byggðir á fjölda blóðflagna og breytingum á líkamsþyngd. Ráðlagt er að endurmeta líkamsþyngd á 12 vikna fresti.
Ef einstaklingsbundinn skammtur er ≥ 23 míkróg	Leysið frostþurrkað lyfið upp eins og lýst er í kafla 6.6. Styrkurinn eftir það er 500 míkróg/ml. Magn sem gefa á (ml) = einstaklingsbundinn skammtur (míkróg) / 500 míkróg/ml (námundið rúmmál að næsta hundraðasta úr ml)
Ef einstaklingsbundinn skammtur er < 23 míkróg	Til að tryggja nákvæma skömmtun þarf að þynna lyfið. Leysið frostþurrkað lyfið upp og þynnið síðan lyfið eins og lýst er í kafla 6.6. Styrkurinn eftir það er 125 míkróg/ml. Magn sem gefa á (ml) = einstaklingsbundinn skammtur (míkróg) / 125 míkróg/ml (námundið rúmmál að næsta hundraðasta úr ml)
Dæmi	10 kg sjúklingur hefur meðferð með 1 míkróg/kg af romiplostimi. Einstaklingsbundinn skammtur (míkróg) = 10 kg x 1 míkróg/kg = 10 míkróg Vegna þess að skammturinn er < 23 míkróg þarf að þynna lyfið til að tryggja nákvæma skömmtun. Leysið frostþurrkað lyfið upp og þynnið síðan lyfið eins og lýst er í kafla 6.6. Styrkurinn eftir það er 125 míkróg/ml. Magn sem gefa á (ml) = 10 míkróg / 125 míkróg/ml = 0,08 ml

Skammtaaðlögun

Nota skal raunlíkamsþyngd sjúklings við upphaf meðferðar til að reikna út skammt. Auka skal vikulegan skammt romiplostim um 1 míkróg/kg í senn þar til fjöldi blóðflagna sjúklingsins er $\geq 50 \times 10^9/l$. Mæla skal blóðflagnafjölda vikulega þar til gildið er orðið stöðugt ($\geq 50 \times 10^9/l$ í að minnsta kosti 4 vikur án frekari skammtaaðlögunar). Mæla skal fjölda blóðflagna mánaðarlega eftir það og skammtar aðlagðir miðað við töflu yfir aðlögun skammta (tafla 2) til að viðhalda fjölda blóðflagna innan ráðlagðs gildis. Sjá í töflu 2 varðandi aðlögun skammta og eftirlit. Hámarksskammtur einu sinni á viku er 10 míkróg/kg, ekki má gefa stærri skammt.

Tafla 2. Aðlögun skammta á grundvella fjölda blóðflagna

Fjöldi blóðflagna ($\times 10^9/l$)	Viðbrögð
< 50	Aukið vikulegan skammt um 1 míkróg/kg
> 150 tvær vikur í röð	Minnkið vikulegan skammt um 1 míkróg/kg
> 250	Ekki gefa lyfið, haldið áfram að mæla fjölda blóðflagna vikulega Eftir að fjöldi blóðflagna er orðinn < $150 \times 10^9/l$ skal halda áfram að gefa vikulegan skammt en minnkið hann um 1 míkróg/kg

Vegna breytilegrar blóðflagnasvörunar milli einstaklinga, getur fjöldi blóðflagna hjá sumum sjúklingum skyndilega lækkað og þær orðið færri en $50 \times 10^9/l$ eftir að skammtar eru minnkaðir eða meðferð hætt. Ef lækni metur það svo og ef það á klínískt við, skal í slíkum tilvikum íhuga að hafa hærri mörk á fjölda blóðflagna til viðmiðunar fyrir minnkun skammta ($200 \times 10^9/l$) og meðferðarrof ($400 \times 10^9/l$).

Ef engin svörun verður eða ef ekki tekst að viðhalda blóðflagnasvörun eftir gjöf romiplostims innan ráðlagðs skammtabils, skal leita orsakapátta (sjá kafla 4.4, Skortur á svörun við romiplostimi).

Meðferð hætt

Hætta skal meðferð með romiplostimi ef fjöldi blóðflagna eykst ekki nægjanlega, til að koma í veg fyrir klínískt mikilvægar blæðingar eftir fjögurra vikna romiplostim meðferð með 10 míkróg/kg hámarksvikuskammti.

Sjúklingar skulu gangast reglulega undir læknisskoðun og ákvörðun um að halda áfram meðferð skal byggð á einstaklingsmiðuðu mati læknisins og hjá sjúklingum sem hafa ekki gengist undir miltisnám skal það fela í sér mat samanborið við miltisnám. Líklegt er að blóðflagnafæði komi aftur fram þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki sást heildarmunur á öryggi og verkun hjá sjúklingum < 65 ára og ≥ 65 ára (sjá kafla 5.1). Þrátt fyrir að samkvæmt þessum upplýsingum sé ekki mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þar sem fáir aldraðir sjúklingar hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum hingað til.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun romiplostims hjá börnum yngri en 1 árs.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki skal nota romiplostim fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 7) nema ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg hættu á segamyndun í portæð hjá sjúklingum með blóðflagnafæð í tengslum við skerta lifrarstarfsemi sem meðhöndluð er með thrombopoietin viðtakaörvum (TPO agonists) (sjá kafla 4.4).

Ef notkun romiplostims er álitin nauðsynleg skal fylgjast náið með fjölda blóðflagna til að lágmarka hættu á fylgikvillum tengdum segareki.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa farið fram á þessum sjúklingahópum. Nota skal Nplate með varúð hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Eftir blöndun duftsins er Nplate stungulyf, lausn gefið undir húð. Magnið sem gefið er getur verið mjög lítið. Gæta skal varúðar við ákvörðun skammts Nplate og blöndun með réttu magni af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Þynna þarf lyfið með rotvarnarfrírri, sæfðri natríumklóríðlausn, stungulyfi 9 mg/ml (0,9%) ef reiknaður skammtur einstaks sjúklings er minni en 23 mikróg til að tryggja nákvæma skömmtun (sjá kafla 6.6). Gæta skal sérstakrar varúðar og tryggja að rétt magn sé dregið upp úr hettuglasinu til gjafar undir húð – nota skal sprautu með 0,01 ml kvörðun.

Börn mega ekki sjálf gefa sér Nplate.

Sjá leiðbeininga í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna, sem talin eru upp í kafla 6.1, eða próteinum úr *E. coli*.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Endurkoma blóðflagnafæðar og blæðingar eftir að meðferð er hætt

Líklegt er að blóðflagnafæð komi aftur fram þegar romiplostim meðferð er hætt. Aukin hættu er á blæðingu ef romiplostim meðferð er hætt þegar samhliða eru notuð segavarnarlyf eða lyf gegn blóðflögum. Fylgjast skal vel með hvort fjöldi blóðflagna lækkar hjá sjúklingum og veita skal læknis meðferð til að koma í veg fyrir blæðingar þegar romiplostim meðferð er hætt. Ef romiplostim meðferð er hætt er mælt með að meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hefjist að nýju samkvæmt nógildandi meðferðar ráðleggingum. Viðbótarlæknis meðferð getur falist í stöðvun á meðferð með segavarnarlyfjum og/eða meðferð til að draga úr fjölda blóðflagna, gagngerri breytingu á segavarnar meðferð eða blóðflagnastuðningi.

Aukið magn retíkúlíns í beinmerg

Talið er að aukning á retíkúlíni í beinmerg sé afleiðing thrombopoietin viðtakaörvunar, sem veldur auknum fjölda blóðflöguforvera (megakaryocyte) í beinmerg, sem síðan geta losað frumuboðefni

(cytokine). Breytingar á formgerð blóðfrumna í útæðum geta bent til aukinnar þéttni retíkúlíns og hægt er að bera kennsl á það með því að taka vefjasýni úr beinmerg. Því er mælt með að skoðað sé hvort óeðlilegar formgerðir frumna séu til staðar með því að taka blóðstrok og framkvæma heildartalningu blóðkorna (complete blood count (CBC)) áður en romiplostim meðferð hefst og meðan á henni stendur. Sjá upplýsingar í kafla 4.8 um aukningu á retíkúlíni sem komið hefur fram í klínískum rannsóknum á romiplostimi.

Ef minnkuð verkun og óeðlileg blóðstrok sjást hjá sjúklingum skal hætta gjöf romiplostims, lækniSSkoðun skal fara fram og íhuga skal töku vefjasýnis úr beinmerg með viðeigandi litun fyrir retíkúlíni. Bera skal sýnið saman við fyrri beinmergssýni, ef það er til. Ef verkunin helst sú sama og óeðlilegt blóðstrok sést hjá sjúklingi skal lækniSSinn framkvæma viðeigandi klínískt mat, þ.m.t. íhuga hvort taka eigi beinmergssýni og endurmeta skal ávinning/áhættu af romiplostimi og öðrum meðferðarmöguleikum við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Fylgikvillar er varða segamyndun og segarek

Segamyndun/segarek, þar með talið segamyndun í djúpbláæðum, lungnasegarek og hjartadrep hafa komið fram við notkun romiplostims hjá hópnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Þessi tilvik hafa komið fram óháð fjölda blóðflagna (sjá kafla 4.8). Tíðni segamyndunar/segareks í klínískum rannsóknum var 6,0% eftir gjöf romiplostims og 3,6% eftir lyfleysu. Gæta skal varúðar þegar romiplostim er gefið sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki þ.m.t. en ekki einskorðað við, arfgenga áhættuþætti (t.d. Factor V Leiden) eða áunna áhættuþætti (t.d. ATIII skort, antiphospholipid heilkenni), hækkandi aldur, löng tímabil án fótaferðar, illkynja sjúkdóma, getnaðarvarnarmeðferð og uppbótarmeðferð með hormónum, skurðaðgerðir/áverka, offitu og reykingar. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum vegna merkja og einkenna um segamyndun/segarek og veita strax meðferð miðað við leiðbeiningar á heilbrigðisstofnuninni og hefðbundna lækniSSmeðferð

Greint hefur verið frá tilvikum segareks, þ.m.t. segamyndun í portæð hjá sjúklingum með langvinna lifrarsjúkdóma og sem eru á meðferð með romiplostimi. Nota skal romiplostim með varúð hjá þessum sjúklingahópum. Fylgja skal leiðbeiningum um skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Mistök við lyfjagjöf

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf, m.a. of- og vanskömmtn hjá sjúklingum á Nplate, fylgja skal leiðbeiningum um skammtaútreikninga og skammtaaðlögun. Hjá sumum börnum er nákvæm skömmtn háð viðbótar þynningarskrefi eftir blöndun sem getur aukið hættu á mistökum við lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Ofskömmtn getur valdið óhóflegri aukningu blóðflagna sem tengist fylgikvillum segamyndunar og segareks. Við óhóflega aukningu blóðflagna skal hætta meðferð með Nplate og fylgjast með blóðflagnafjölda. Hefjið meðferð á ný með Nplate í samræmi við ráðleggingar um skammta og lyfjagjöf. Vanskömmtn getur valdið meiri fækkun blóðflagna en reiknað er með og líkum á blæðingu. Fylgjast skal með fjölda blóðflagna hjá sjúklingum sem fá Nplate (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.9).

Versnun mergmisþroska (myelodysplastic syndrome)

Jákvætt hlutfall ávinnings og áhættu fyrir romiplostim er eingöngu staðfest fyrir meðferð á blóðflagnafæð í tengslum við frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjá kafla 4.1) og má ekki nota við aðra sjúkdóma sem tengjast blóðflagnafæð.

Greining á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hjá fullorðnum og öldruðum sjúklingum verður að staðfesta með því að útiloka aðrar klínískar ástæður sem birtast með blóðflagnafæð, einkum er nauðsynlegt að útiloka mergmisþroska. Mergsýni og vefjasýni eru venjulega tekin meðan á framgangi sjúkdómsins og meðferð hjá þeim sem eru með altæk einkenni eða óeðlileg einkenni eins og aukinn fjölda útlægra kímfrumna.

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum á romiplostim meðferð hjá sjúklingum með mergmisþroska var greint frá skammvinnri kímfrumnaaukningu og þróun mergmisþroska yfir í brátt kyrningahvítblæði. Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með mergmisþroska var meðferð með romiplostimi stöðvuð fyrir en áætlað var vegna tölulegrar aukningar á þróun mergmisþroska yfir í kyrningahvítblæði og meira en 10% aukningar á kímfrumum í blóðrás hjá sjúklingum sem fengu romiplostim. Við þróun mergmisþroska yfir í kyrningahvítblæði kom í ljós að meiri líkur voru á kyrningahvítblæði hjá sjúklingum sem voru með RAEB-1 flokkun á mergmisþroska í upphafi, samanborið við þá sem voru með lág-áhættu mergmisþroska.

Romiplostim á hvorki að nota til meðferðar á blóðflagnafæð sem er vegna mergmisþroska né við blóðflagnafæð sem er af öðrum völdum frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga, nema í klínískum rannsóknum.

Skortur á svörun við romiplostimi

Ef engin svörun verður eða ef ekki tekst að viðhalda fjölda blóðflagna með romiplostim meðferð innan ráðlagðs skammtabils skal leita orsakabáttta, m.a. mótefnamyndun (immunogenicity) (sjá kafla 4.8) og aukið magn retíkúlíns í beinmerg (sjá framar).

Áhrif romiplostims á rauð og hvít blóðkorn

Breytingar á gildum rauðra (fækkun) og hvítra (fjölgun) blóðkorna hafa komið fram í eiturefnarannsóknum sem ekki eru klínískar (rottur og apar) sem og hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Blóðleysi og hvítfrumnafjölgun geta komið fram samtímis (á 4 vikum) hjá sjúklingum óháð miltisnámi, en hefur oftast komið fram hjá sjúklingum sem hafa gengist undir miltisnám. Íhuga skal að fylgjast með þessum gildum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með romiplostimi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Hugsanlegar milliverkanir milli romiplostims og lyfja sem gefin eru samhliða af völdum plasmapróteinbindingar eru ekki þekktar.

Lyf sem notuð voru samhliða romiplostimi sem hluti af meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga í klínískum rannsóknum voru m.a. barksterar, danazol og/eða azathioprin, immúnóglóbúlín í bláæð (IVIG) og and-D immúnóglóbúlín. Fylgjast skal með fjölda blóðflagna þegar romiplostim er gefið samhliða öðrum lyfjum sem meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga til að koma í veg fyrir að fjöldi blóðflagna fari út fyrir ráðlögð gildi (sjá kafla 4.2).

Draga má úr notkun barkstera, danazols og azathioprins eða hætta henni alveg þegar lyfin eru gefin samhliða romiplostimi (sjá kafla 5.1). Fylgjast skal með fjölda blóðflagna þegar dregið er úr annarri meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga eða henni er hætt til að koma í veg fyrir að fjöldi blóðflagna fari niður fyrir ráðlagt gildi (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun romiplostims á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að romiplostim fer yfir fylgju og eykur fjölda blóðflagna hjá fósttri. Einnig komu fram í dýrarannsóknum fósturlát eftir hreiðrun og lítilsháttar aukning burðarmálsdauða (sjá kafla 5.3).

Romiplostim er hvorki ráðlagt til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort romiplostim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með romiplostim.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nplate hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í klínískum rannsóknum fundu sumir sjúklingar fyrir tímabundnum lotum af vægu til miðlungs sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi lyfsins

Byggt á greiningum á upplýsingum varðandi alla fullorðna sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu romiplostim í 4 klínískum samanburðarrannsóknum og 5 klínískum rannsóknum án samanburðar, var heildartíðni allra aukaverkana hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með romiplostimi 91,5% (248/271). Meðaltímalengd útsetningar fyrir romiplostimi hjá þessu rannsóknarþýði var 50 vikur.

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram við meðferð með Nplate eru meðal annars endurkoma blóðflagnafæðar og blæðingar eftir að meðferð er hætt, aukning á retíkúlíni í beinmerg, fylgikvillar er varða segamyndun og segarek, mistök við lyfjagjöf og þróun mergmisþroska sem fyrir er yfir í brátt kyningahvítblæði. Algengustu aukaverkanirnar sem koma fram eru meðal annars ofnæmisviðbrögð (þar með talið útbrot, ofsakláði og ofnæmisbjúgur) og höfuðverkur.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers MedDRA flokks eftir líffæri og innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar Nefslímubólga***	Maga- og garnabólga Kokbólga*** Tárubólga*** Sýking í eyra*** Skútabólga***/* Berkjubólga****	Inflúensa Staðbundin sýking Nefkoksbólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Mergæxli Mergnetjuhersli (Myelofibrosis)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Sjúkdómur í beinmerg* Blóðflagnafæð* Blóðleysi	Vanmyndunarblóðleysi Beinmergsbilun Hvítfrumnafjölgun Miltisstækkun Blóðflagnablæði Blóðflagnafjölgun Óeðlilegur fjöldi blóðflagna
Ónæmiskerfi	Ofnæmi**	Ofnæmisbjúgur	
Efnaskipti og næring			Áfengisóþol Lystarleysi Minnkuð matarlyst Vökvaskortur Þvagsýrugigt
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Þunglyndi Óeðlilegar draumfarir
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Mígreni Náladofi	Vöðvakippir (clonus) Bragðskynstruflanir Snertiskynsminnkun Minnkað bragðskyn Úttaugakvilli Segamyndun í þverstokk (sinus transversus)
Augu			Blæðingar í táru Sjónstillingartruflanir Blinda Augnsjúkdómar Kláði í augum Aukin táraseyting Doppubjúgur Sjóntruflanir
Eyru og vöndarhús			Svimi
Hjarta		Hjartsláttarónot	Hjartadrep Aukin hjartsláttartíðni
Æðar		Andlitsroði Segamyndun í djúþbláæðum	Lágþrýstingur Segarek í útæðum Blóðþurrð í útæðum Bláæðabólga Bláæðabólga með segamyndun Segamyndun Roði og verkir í útlimum (erythromelalgia).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í munnkoki***	Lungnasegarek *	Hósti Nefrennsli Þurrkur í hálsi Mæði Nefstífla Sársaukafull öndun
Meltingarfæri	Verkur ofarlega í kviðarholi***	Ógleði Niðurgangur Kviðverkir Hægðatregða Meltingartruflanir	Uppköst Endaþarmsblæðingar Lykt úr vitum Kyngingarerfiðleikar Bakflæðissjúkdómur Blóð í hægðum Blæðingar í munni Óþægindi í maga Munnbólga Mislitun tanna
Lifur og gall			Segamyndun í portæð Aukning transamínasa
Húð og undirhúð		Klái Flekkblæðingar (ecchymosis) Útbrot	Hárlos Ljósnaemisviðbrögð Þrymlabólur Snertihúðbólga Húðþurrkur Exem Roði Útbrot með flögnun Óeðlilegur hárvöxtur Klái Purpuri Örðuútbrot Kláðaútbrot Þykkildi í húð Óeðlileg lykt af húð Ofsaklái
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir Vöðvaverkur Vöðvakrampar Verkur í útlim Bakverkir Beinverkir	Vöðvastífleiki Vöðvamáttleysi Verkir í öxlum Vöðvakippir
Nýru og þvaggfæri			Prótein í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst			Blæðingar frá leggöngum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Bjúgur á útlimum Inflúensulík veikindi Verkir Þröttleysi Sóthiti Kuldahrollur Viðbrögð á stungustað Útlæg bólga***	Blæðing á stungustað Brjóstverkur Píringur Slappleiki Andlitsbjúgur Hitatilfinning Tilfinning um taugaóstyrk

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður			Hækkaður blóðþrýstingur Hækkun laktat dehydrógenasa í blóði Hækkaður líkamshiti Þyngdartap Þyngdaraukning
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Mar	

* sjá kafla 4.4

** Ofnæmisviðbrögð eru m.a. útbrot, ofsakláði og ofnæmisbjúgur

*** Viðbótar aukaverkanir sem sástu í rannsóknum hjá börnum

**** Viðbótar aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í allt að 12 mánuði

Fullorðnir sjúklingar með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í allt að 12 mánuði

Öryggi romiplostims var svipað hjá fullorðnum sjúklingum, óháð hversu lengi þeir voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Í samþættri greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga sem hafði staðið yfir í ≤ 12 mánuði ($n = 311$) voru teknir með 277 fullorðnir sjúklingar með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í ≤ 12 mánuði og fengu að minnsta einn skammt af romiplostimi meðal þessara sjúklinga í 9 rannsóknum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjá einnig kafla 5.1). Í þessari samþættu greiningu komu fram eftirfarandi aukaverkanir (að minnsta kosti 5% tíðni og að minnsta kosti 5% algengara með Nplate samanborið við lyfleysu eða hefðbundna lækni meðferð) hjá romiplostim sjúklingum sem voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í allt að 12 mánuði, en komu ekki fram hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í > 12 mánuði: berkjubólga, skútabólga (algengar aukaverkanir (komu fram hjá $\geq 1/100$ til $< 1/10$ sjúklingum)).

Börn

Í rannsóknum hjá börnum fengu 282 börn með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga meðferð með romiplostimi í 2 klínískum samanburðarrannsóknum og 3 klínískum rannsóknum án samanburðar. Miðgildistími útsetningar var 65,4 vikur. Heildaröryggisþættir eru svipaðir og sést hjá fullorðnum.

Aukaverkanir hjá börnum er fengnar úr báðum uppsetningunum slembuðu öryggisrannsóknunum hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (2 klínískar samanburðarrannsóknir) og öryggisrannsóknunum hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (2 klínískar samanburðarrannsóknir og 3 klínískar rannsóknir án samanburðar) þar sem tíðnin hjá þátttakendum var a.m.k. 5% hærri hjá hópnum sem fékk romiplostim borið saman við lyfleysu og a.m.k. 5% tíðni hjá þátttakendum sem fengu meðferð með romiplostimi.

Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga 1 árs og eldri voru sýkingar í efri öndunarvegi, nefslímubólga, hósti, verkur í munnkoki, verkur ofarlega í kviðarholi, niðurgangur, útbrot, hiti, mar (mjög algeng tilkynning ($\geq 1/10$)) og kokbólga, tárubólga, sýking í eyra, maga- og garnabólga, skútabólga, purpuri, ofsakláði og útlæg bólga (algeng tilkynning ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Verkur í munnkoki, verkur ofarlega í kviðarholi, nefslímubólga, kokbólga, tárubólga, sýking í eyra, skútabólga og útlæg bólga voru viðbótar aukaverkanir sem sástu í rannsóknum hjá börnum borið saman við það sem sést hefur hjá fullorðnum.

Oftar var greint frá sumum aukaverkananna, sem sjást hjá fullorðnum, hjá börnum svo sem hósta, niðurgangi, útbrotum, hita og mari sem voru mjög algengar tilkynningar ($\geq 1/10$) hjá börnum og purpuri og ofsakláði voru algengar tilkynningar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hjá börnum.

Skýring á völdum aukaverkunum

Einnig hefur verið ákvarðað að aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir séu tengdar romiplostim meðferð.

Blæðingar

Í öllum rannsóknaráætlunum fyrir fullorðna með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sást öfugt samband milli blæðinga og fjölda blóðflagna. Öll klínískt mikilvæg ($\geq$ gráða 3) blæðingartilvik komu fram við fjölda blóðflagna $< 30 \times 10^9/l$. Öll blæðingartilvik $\geq$ gráða 2 komu fram við fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$. Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á heildartíðni blæðinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Nplate og lyfleysu

Í samanburðarrannsóknunum tveimur með lyfleysu hjá fullorðnum greindu 9 sjúklingar frá blæðingu sem álitin var alvarleg (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] lyfleysa; líkindahlutfall [romiplostim/lyfleysa] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Greint var frá blæðingum sem voru af gráðu 2 eða hærri hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með romiplostimi og 34% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (líkindahlutfall [romiplostim/lyfleysa] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Í 3. stigs barnarannsókninni var meðalfjöldi (SD) samsettra blæðingarlota (sjá kafla 5.1) 1,9 (4,2) fyrir romiplostim hópinn og 4,0 (6,9) fyrir lyfleysuhópinn.

Blóðflagnafjölgun

Á grundvelli greininga á upplýsingum varðandi alla fullorðna sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu romiplostim í 4 klínískum samanburðarrannsóknum og 5 klínískum rannsóknum án samanburðar, var greint frá 3 tilfellum blóðflagnafjölgunar, $n = 271$. Ekki var greint frá klínískum eftirköstum í tengslum við aukinn fjölda blóðflagna hjá þessum þremur einstaklingum.

Blóðflagnafjölgun hjá börnum kom sjaldan fyrir ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) með tíðni hjá þátttakendum 1 (0,4%). Tíðni hjá þátttakendum var 1 (0,4%) fyrir hvort sem var blóðflagnafjölgun af $\geq$ gráðu 3 eða alvarlega blóðflagnafjölgun.

Blóðflagnafæð eftir að meðferð hefur verið stöðvuð

Á grundvelli greininga á upplýsingum varðandi alla fullorðna sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu romiplostim í 4 klínískum samanburðarrannsóknum og 5 klínískum rannsóknum án samanburðar, var greint frá 4 tilfellum blóðflagnafæðar eftir að meðferð var stöðvuð, $n = 271$ (sjá kafla 4.4).

Versnun mergmisþroska (myelodysplastic syndrome)

Í slembaðri samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með mergmisþroska var meðferð með romiplostimi stöðvuð fyrr en áætlað var vegna tölulegrar aukningar á þróun mergmisþroska yfir í kynningahvítblæði og skammvinnrar aukningar á fjölda kímfrumna hjá sjúklingum sem fengu romiplostim samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Við þróun mergmisþroska yfir í kynningahvítblæði kom í ljós að meiri líkur voru á kynningahvítblæði hjá sjúklingum sem voru með RAEB-1 flokkun á mergmisþroska í upphafi (sjá kafla 4.4). Heildarlífur var svipað og eftir lyfleysu.

Aukið magn retíkúlíns í beinmerg

Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum hættu 4 af 271 sjúklingi romiplostim meðferð vegna útfellingar retíkúlíns í beinmerg. Hjá 6 öðrum sjúklingum sást retíkúlín í vefjasýni úr beinmerg (sjá kafla 4.4).

Hjá þátttakendum sem hægt var að meta út frá vefjasýni úr beinmerg tekið í rannsókninni fengu 5 af 27 þátttakendum (18,5%) hækkað retíkúlín á 1. ári eftir að þeir fengu romiplostim (í hópi 1), og 17 af 36 þátttakendum (47,2%) fengu hækkað retíkúlín á 2. ári eftir að þeir fengu (í hópi 2), í klínískri yfirstandandi rannsókn hjá börnum (sjá kafla 5.1). Enginn þátttakandi sýndi þó frávik í beinmerg sem var ekki í samræmi við undirliggjandi greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við upphaf eða meðan á meðferð stóð.

Mótefnamyndun

Líkt og gildir fyrir öll próteinlyf er möguleiki á ónæmingu. Rannsókuð voru mótefni fyrir romiplostim og TPO í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Af þeim einstaklingum sem rannsakaðir voru mynduðu 5,7% (60/1.046) mótefni sem bindast við romiplostim og 3,2% (33/1.046) mynduðu mótefni sem bindast við TPO. Aðeins 4 einstaklingar mynduðu hlutleysandi mótefni gegn romiplostimi en þessi mótefni höfðu ekki krossverkun á þeirra eigin TPO. Af þeim 4 einstaklingum, voru 2 einstaklingar neikvæðir fyrir hlutleysandi mótefni gegn romiplostimi á síðasta tímamarki einstaklings (tímabundið jákvæðir) og 2 einstaklingar voru áfram jákvæðir á síðasta tímamarki einstaklings (viðvarandi mótefni). Í 3,3% (35/1.046) tilvika höfðu mótefni gegn romiplostimi þegar verið til staðar og í 3,0% (31/1.046) tilvika reyndust mótefni við TPO hafa verið til staðar.

Í rannsóknum hjá börnum var tíðni mótefna sem bindast við romiplostim á hvaða tíma sem er 9,6% (27/282). Af 27 þátttakendum höfðu 2 þátttakendur fyrir í upphafi mótefni sem bindast við romiplostim sem ekki eru hlutleysandi. Að auki fengu 2,8% (8/282) hlutleysandi mótefni gegn romiplostimi. Samtals 3,9% (11/282) þátttakendur höfðu mótefni sem bindast við TPO á hvaða tíma sem er meðan á meðferð með romiplostimi stóð. Af þessum 11 þátttakendum höfðu 2 þátttakendur fyrir í upphafi mótefni sem bindast við TPO sem ekki eru hlutleysandi. Einn einstaklingur (0,35%) var með veika jákvæða niðurstöðu eftir grunnildi fyrir hlutleysandi mótefni gegn TPO meðan hann tók þátt í rannsókninni (samfellt neikvæður fyrir mótefni gegn romiplostimi) með neikvæða niðurstöðu við grunnildi. Einstaklingurinn var með tímabundna mótefnasvörun fyrir hlutleysandi mótefni við TPO, með neikvæða niðurstöðu á síðasta prófaða tímamarki á rannsóknartímanum.

Í skráningarrannsókninni eftir markaðssetningu voru 19 börn með staðfestan sjúkdóm talin með. Tíðni bindandi mótefna við romiplostim eftir meðferð var 16% (3/19), þar af voru 5,3% (1/19) jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum gegn romiplostimi. Engin mótefni greindust gegn TPO. Í rannsókninni voru samtals 184 fullorðnir með staðfestan sjúkdóm; hjá þessum sjúklingum var tíðni bindandi mótefna við romiplostim eftir meðferð 3,8% (7/184), þar af voru 0,5% (1/184) jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum gegn romiplostimi. Samtals 2,2% (4/184) fullorðnir sjúklingar mynduðu bindandi mótefni gegn TPO sem ekki voru hlutleysandi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin neikvæð áhrif sáust hjá rottum sem fengu 1.000 míkróg/kg stakan skammt eða hjá öpum eftir endurtekna gjöf romiplostim í skammtinum 500 míkróg/kg (þetta samsvarar 100 eða 50 földum 10 míkróg/kg hámarksskammti í hvoru tilviki fyrir sig).

Ef ofskömmun á sér stað getur fjöldi blóðflagna aukist mjög mikið og leitt til fylgikvilla vegna segamyndunar og segareks. Við óhóflega aukningu blóðflagna skal hætta meðferð með Nplate og fylgjast með blóðflagnafjölda. Hefja skal meðferð aftur með Nplate í samræmi við ráðleggingar um skammta og lyfjagjöf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar, ATC-flokkur: B02BX04

Verkunarháttur

Romiplostim er Fc-peptíð samrunaprótein (peptibody) sem merkir og virkjar umritunarferli innan frumna gegnum thrombopoietin viðtakann (einnig þekktur sem cMpl) til að auka framleiðslu blóðflagna. Fc-peptíð samrunapróteinsameindin samanstendur af manna immúnóglóbúlíni IgG1 Fc svæði, þar sem hver einkeðju undireining er tengd með samgildu tengi á C-enda við peptíðkeðju með tvö thrombopoietin bindiset.

Aminósýruröð romiplostim hefur enga samsvörun við innrænt (endogenous) thrombopoietin. Í forklínískum og klínískum rannsóknum voru engar víxlverkanir milli and-romiplostim mótefna og innrænna thrombopoietina.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun romiplostims hefur verið metið í allt að 3 ár af samfelldri meðferð. Í klínískum rannsóknum, olli romiplostim meðferð skammtaháðri aukningu á fjölda blóðflagna. Hámarksáhrif á fjölda blóðflagna komu fram eftir u.þ.b. 10-14 sólarhringa, óháð skammti. Eftir stakan 1 til 10 míkróg/kg romiplostim skammt undir húð hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga var hámarksfjöldi blóðflagna 1,3 til 14,9 sinnum hærri en grunnildi á 2 til 3 vikna tímabili og var svörun mismunandi milli sjúklinga. Fjöldi blóðflagna hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu sex vikulega 1 eða 3 míkróg/kg skammta af romiplostimi var á bilinu 50 til $450 \times 10^9/l$ fyrir flesta sjúklingana. Af 271 sjúklingi sem fékk romiplostim í klínískum rannsóknum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga voru 55 (20%) 65 ára og eldri og 27 (10%) voru 75 ára og eldri. Enginn munur kom fram á öryggi og verkun hjá eldri og yngri sjúklingum í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Niðurstöður úr undirstöðu samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Öryggi og verkun romiplostims voru metin í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem lokið höfðu allavega einni meðferð áður en rannsóknin hófst og eru lýsandi fyrir allan skala slíkra sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Rannsókn S1 (20030212) mat sjúklinga sem höfðu ekki gengist undir miltisnám og sýndu ófullnægjandi svörun eða höfðu myndað óþol gagnvart fyrri meðferðarúrræðum. Sjúklingar höfðu verið greindir með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í 2,1 ár að miðgildi (á bilinu 0,1 til 31,6) þegar rannsóknin hófst. Við upphaf rannsóknar höfðu sjúklingar fengið að miðgildi 3 (á bilinu 1 til 7) meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga. Fyrri meðferðir voru barksterar (90% sjúklinga), immúnóglóbúlín (76%), rituximab (29%), frumudrepandi meðferðir (21%), danazol (11%) og azathioprin (5%). Við upphaf rannsóknar var gildi blóðflagna að meðaltali $19 \times 10^9/l$.

Rannsókn S2 (20030105) mat sjúklinga sem höfðu gengist undir miltisnám og voru enn þá með blóðflagnafæð. Sjúklingar höfðu verið greindir með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í 8 ár að miðgildi (á bilinu 0,6 til 44,8) þegar rannsóknin hófst. Til viðbótar miltisnámi, höfðu sjúklingar

fengið að miðgildi 6 (á bilinu 3 til 10) meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga áður en rannsóknin hófst. Fyrri meðferðir voru barksterar (98% sjúklinga), immúnóglóbúlín (97%), rituximab (71%), danazol (37%), frumudrepandi meðferðir (68%) og azathioprin (24%). Við upphaf rannsóknar var gildi blóðflagna að meðaltali $14 \times 10^9/l$.

Báðar rannsóknirnar voru með svipuðu sniði. Sjúklingunum (≥ 18 ára) var með slembivali skipti í hlutföllunum 2:1 og fengu annaðhvort 1 míkróg/kg upphafsskammt af romiplostimi eða lyfleysu. Sjúklingar fengu eina vikulega inndælingu undir húð í 24 vikur. Skammtar voru aðlagðar til að viðhalda (50 til $200 \times 10^9/l$) blóðflagnafjölda. Í báðum rannsóknum var virkni metin út frá aukningu á hlutfalli sjúklinga þar sem fram komu varanleg áhrif á blóðflögur. Miðgildi vikuskammts hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir miltisnám var að meðaltali 3 míkróg/kg og 2 míkróg/kg hjá sjúklingum sem ekki höfðu gengist undir miltisnám.

Varanleg áhrif á blóðflögur komu fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga sem fékk romiplostim samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í báðum rannsóknum. Eftir fyrstu 4 vikurnar í rannsókninni viðhélt romiplostim blóðflagnafjölda $\geq 50 \times 10^9/l$ hjá 50% til 70% sjúklinga meðan á 6 mánaða meðferðartíma stóð í lyfleysustýrðu rannsóknunum. Af þeim sem fengu lyfleysu komu fram áhrif á blóðflögur hjá 0% til 7% sjúklinga meðan á 6 mánaða meðferðinni stóð. Samantekt helstu virkniendapunkta er sýnd hér á eftir.

Samantekt helstu niðurstaðna um virkni úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu

	Rannsókn 1 sjúklingar sem ekki höfðu gengist undir miltisnám		Rannsókn 2 Sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám		Sameinaðar rannsóknir 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Lyfleysa (n = 42)
Fjöldi (%) sjúklinga með varanlega blóðflagnasvörun^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-gildi	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Fjöldi (%) sjúklinga með heildar blóðflagnasvörun^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-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Meðalfjöldi vikna með blóðflagnasvörun^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu björgunar meðferð^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-gildi	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Rannsókn 1 sjúklingar sem ekki höfðu gengist undir miltisnám		Rannsókn 2 Sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám		Sameinaðar rannsóknir 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Lyfleysa (n = 42)
Fjöldi (%) sjúklinga á föstum skammti með varanlega blóðflagnasvörun^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-gildi	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varanleg blóðflagnasvörun er skilgreind sem blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$ sex sinnum eða oftar á viku 18-25 í meðferðinni án þess grípa þyrfti til björgunarmeðferðar á einhverjum tímapunkti meðferðartímans.

^b Heildarblóðflagnasvörun er skilgreind sem skammvinn eða varanleg blóðflagnasvörun. Skammvinn blóðflagnasvörun var skilgreind sem vikulegur blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$ fjórum sinnum eða oftar á viku 2-25 í meðferðinni en án varanlegrar blóðflagnasvörunar. Eftir björgunarmeðferð af einhverju tagi er hugsanlegt að sjúklingur sýni ekki vikulega svörun í 8 vikur.

^c Fjöldi vikna þar sem blóðflagnasvörun varir er skilgreint sem fjöldi vikna með blóðflagnafjölda $\geq 50 \times 10^9/l$ á viku 2-25 í meðferðinni. Eftir björgunarmeðferð af einhverju tagi er hugsanlegt að sjúklingur sýni ekki vikulega svörun í 8 vikur.

^d Björgunarmeðferð er skilgreind sem meðferð af einhverju tagi í þeim tilgangi að hækka gildi blóðflagna. Sjúklingar sem þörfuðust björgunarmeðferðar voru ekki teknir með þegar varanleg blóðflagnasvörun var skoðuð. Þær björgunarmeðferðir sem leyfðar voru í rannsókninni voru immúnóglóbúlín í bláæð, blóðflagnagjöf, and-D immúnóglóbúlín og barksterar.

^e Fastur skammtur skilgreindur sem innan við ± 1 mikróg/kg á síðustu 8 vikum meðferðar.

Niðurstöður rannsókna hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreinda og viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga

Rannsókn S3 (20080435) var einarma, opin rannsókn á fullorðnum sjúklingum sem sýndu ófullnægjandi svörun (fjöldi blóðflagna $\leq 30 \times 10^9/l$) við fyrstu meðferð. 75 sjúklingar sem voru að miðgildi 39 ára (svið 19 til 85 ára) voru skráðir í þessa rannsókn, þar af voru 59% þeirra kvenkyns.

Miðgildistími frá greiningu frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga til skráningar í rannsóknina var 2,2 mánuðir (á bilinu 0,1 til 6,6). Sextíu prósent sjúklinganna (n = 45) voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í < 3 mánuði og 40% (n = 30) voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í ≥ 3 mánuði. Miðgildisfjöldi blóðflagna við skimun var $20 \times 10^9/l$. Fyrri meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga voru meðal annars barksterar, immúnóglóbúlín og and-D immúnóglóbúlín. Sjúklingar sem fengu þegar meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga með stöðugum skömmtum fengu að halda þeirri meðferð áfram á meðan rannsóknin stóð yfir. Meðferðir með bráðalyfjum (þ.e. barksterar, immúnóglóbúlín í bláæð, blóðflagnagjöf, and-D immúnóglóbúlín, dapsone, danazol og azathioprin) voru leyfðar.

Sjúklingar fengu romiplostim með inndælingu undir húð einu sinni í viku yfir 12 mánaða meðferðartímabil, með einstaklingsbundinni skammtaaðlögun til að viðhalda fjölda blóðflagna ($50 \times 10^9/l$ til $200 \times 10^9/l$). Á meðan rannsóknin stóð yfir var vikulegur skammtur af romiplostimi að miðgildi 3 mikróg/kg (25. 75. hundraðshlutamark: 2-4 mikróg/kg).

Af þeim 75 sjúklingum sem voru skráðir í rannsókn 20080435 fengu 70 (93%) blóðflagnasvörun $\geq 50 \times 10^9/l$ á 12 mánaða meðferðartímabilinu. Meðalfjöldi mánaða með blóðflagnasvörun á 12 mánaða meðferðartímabilinu var 9,2 (95% öryggismörk: 8,3; 10,1) mánuðir; miðgildið var 11 (95% öryggismörk: 10; 11) mánuðir. Kaplan Meier mat á miðgildistíma fram að fyrstu blóðflagnasvörun var 2,1 vikur (95% öryggismörk: 1,1; 3,0). Tuttugu og fjórir (32%) sjúklingar hlutu viðvarandi sjúkdómshlé án meðferðar, skilgreint þannig að blóðflagnafjöldanum $\geq 50 \times 10^9/l$ var viðhaldið í að minnsta kosti 6 mánuði án romiplostims og lyfjameðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af

ónæmistoga (samhliða meðferð eða bráðalyf). Miðgildistími þar til blóðflagnafjöldanum $\geq 50 \times 10^9/l$ var viðhaldið í hverri talkningu í að minnsta kosti 6 mánuði var 27 vikur (á bilinu 6 til 57).

Í samþættri greiningu á verkun voru teknir með 277 fullorðnir sjúklingar með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í ≤ 12 mánuði og fengu að minnsta einn skammt af romiplostimi meðal þessara sjúklinga í 9 rannsóknunum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (rannsókn S3 meðtalin). Af þeim 277 sjúklingum sem fengu meðferð með romiplostimi voru 140 sjúklingar með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjúkdómstími < 3 mánuðir) og 137 sjúklingar voru með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjúkdómstími ≥ 3 til ≤ 12 mánuðir). Hlutfall sjúklinga sem náðu varanlegri blóðflagnasvörun, skilgreind sem að ná a.m.k. 6 vikulegum blóðflagnatalningum $\geq 50 \times 10^9/l$ á 18. viku til 25. viku meðferðar, var 50% (95% öryggismörk: 41,4% til 58,6% hjá þeim 140 sjúklingum með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga, og 55% (95% öryggismörk: 46,7% til 64,0%) hjá þeim 137 sjúklingum með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Miðgildishlutfallstími (Q1, Q3) með blóðflagnasvörun $\geq 50 \times 10^9/l$ var 100,0% (70,3%; 100,0%) hjá sjúklingum með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og 93,5% (72,2%; 100,0%) hjá sjúklingum með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga, tilgreint í sömu röð. Einnig var hlutfall sjúklinga sem þurftu bráðalyf 47,4% hjá sjúklingum með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og 44,9% hjá sjúklingum með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Niðurstöður rannsókna bornar saman við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir miltisnám

Rannsókn S4 (20060131) var opin, slembuð 52 vikna rannsókn þar sem fullorðnir sjúklingar fengu romiplostim eða hefðbundna lækni meðferð. Sjúklingar höfðu verið greindir með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í 2 ár að miðgildi (á bilinu 0,01 til 44,2) þegar rannsóknin hófst. Í rannsókninni voru sjúklingar metnir sem ekki höfðu gengist undir miltisnám með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og fjöldi blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$. 157 sjúklingar fengu romiplostim með inndælingu undir húð einu sinni í viku með upphafsskammtinum 3 míkróg/kg sem var aðlagður meðan á rannsókninni stóð á skammtabilinu 1-10 míkróg/kg til að viðhalda blóðflagnafjölda á bilinu 50 til $200 \times 10^9/l$. 77 þátttakendur fengu hefðbundna meðferð í samræmi við hefðbundnar starfsvenjur á heilbrigðisstofnuninni eða klínískar leiðbeiningar.

Heildartíðni miltisnáms var 8,9% (14 af 157 þátttakendum) í romiplostim hópnum samanborið við 36,4% (28 af 77 þátttakendum) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem líkindahlutfallið (romiplostim samanborið við hefðbundna meðferð) var 0,17 (95% CI: 0,08; 0,35).

Heildartíðni meðferðarbrests var 11,5% (18 af 157 þátttakendum) í romiplostim hópnum samanborið við 29,9% (23 af 77 þátttakendum) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem líkindahlutfallið (romiplostim samanborið við hefðbundna meðferð) var 0,31 (95% CI: 0,15; 0,61).

Þrír af þátttakendum 157 sem var slembiraðað í romiplostim hópinn fengu ekki romiplostim. Hjá þeim 154 þátttakendum sem fengu romiplostim var miðgildi heildarútsetningar fyrir romiplostimi 52,0 vikur og var á bilinu 2 til 53 vikur. Algengasti vikuskammturinn var á bilinu 3-5 míkróg/kg (25-75 hundraðshlutamark, miðgildi 3 míkróg/kg).

Tveir af þátttakendum 77 sem var slembiraðað í hópinn sem fékk hefðbundna meðferð fengu enga hefðbundna meðferð. Hjá þeim 75 þátttakendum sem fengu að minnsta kosti einn skammt hefðbundinnar meðferðar var miðgildi heildarútsetningar hefðbundinnar meðferðar 51 vika og var á bilinu 0,4 til 52 vikur.

Fækkun á leyfilegum samhliða meðferðarúrræðum við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga

Í báðum tvíblindu samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum með lyfleysu fengu sjúklingar sem nú þegar voru á meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga með fastri skammtaáætlun, að halda áfram lyfjameðferðinni meðan á rannsókninni stóð (barksterar, danazol og/eða azathioprin). Tuttugu og einn sjúklingur sem hafði ekki gengist undir miltisnám og 18 sjúklingar sem höfðu gengist

undir miltisnám voru á meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (aðallega barksterar) þegar rannsóknin hófst. Hjá öllum (100%) þeim sjúklingum sem höfðu gengist undir miltisnám og fengu romiplostim var hægt að minnka skammtinn um meira en 25% eða hætta samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við lok meðferðartímans samanborið við 17% af þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá 73% sjúklinga sem höfðu ekki gengist undir miltisnám og fengu romiplostim var hægt að minnka skammtinn um meira en 25% eða hætta samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við lok meðferðartímans samanborið við 50% af þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.5).

Blæðingar

Í öllum rannsóknaráætlunum fyrir fullorðna með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sást öfugt samband milli blæðinga og fjölda blóðflagna. Öll klínískt mikilvæg ($\geq$ gráða 3) blæðingartilvik komu fram við fjölda blóðflagna $< 30 \times 10^9/l$. Öll blæðingartilvik $\geq$ gráða 2 komu fram við fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$. Enginn tölfræðilega marktækur munur sást á heildartíðni blæðinga milli sjúklinga sem fengu romiplostim eða lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknunum tveimur með lyfleysu hjá fullorðnum greindu 9 sjúklingar frá blæðingu sem álitin var alvarleg (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] lyfleysa; líkindahlutfall [romiplostim/lyfleysa] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Greint var frá blæðingum sem voru af gráðu 2 eða hærri hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með romiplostimi og 34% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (líkindahlutfall; [romiplostim/lyfleysa] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður hjá börnum < 1 árs.

Öryggi og verkun romiplostims var metið í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum. Rannsókn S5 (20080279) var 3. stigs rannsókn með 24 vikna meðferð með romiplostimi og rannsókn S6 (20060195) var 1/2. stigs rannsókn með 12 vikna meðferð með romiplostimi (allt að 16 vikur fyrir þá sem svöruðu og gátu tekið þátt í 4-vikna tímabili á mati á lyfjahvörfum).

Í báðum rannsóknum voru skráðir þátttakendur á barnsaldri (≥ 1 árs til < 18 ára) með blóðflagnafæð (skilgreint sem meðaltal 2 blóðflagnatalninga $\leq 30 \times 10^9/l$, með talningu í hvorugri $> 35 \times 10^9/l$ í báðum rannsóknum) með frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga óháð miltisnámi.

Í rannsókn S5 var 62 þátttakendum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu romiplostim ($n = 42$) eða lyfleysu ($n = 20$) og raðað í einn af 3 aldurshópum. Upphafsskammtur romiplostims 1 míkróg/kg og skammtar voru aðlagðar til að viðhalda (50 til $200 \times 10^9/l$) blóðflagnafjölda. Algengasti vikulegi skammturinn sem var notaður var 3-10 míkróg/kg og hámarksskammtur sem leyfður var í rannsókninni var 10 míkróg/kg. Sjúklingar fengu eina vikulega inndælingu undir húð í 24 vikur. Af 62 þátttakendum höfðu 48 þátttakendur frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði (32 þátttakendur fengu romiplostim og 16 þátttakendur fengu lyfleysu).

Aðalendapunkturinn var tíðni varanlegrar svörunar, skilgreint sem að ná a.m.k. 6 vikulegum blóðflagnatalningum $\geq 50 \times 10^9/l$ á 18. viku til 25. viku meðferðar. Í heildina náði marktækt stærri hluti sjúklinga í hópnum sem fékk romiplostim aðalendapunktinum borið saman við þátttakendur í hópnum sem fékk lyfleysu ($p = 0,0018$). Samtals 22 þátttakendur (52%) fengu viðvarandi blóðflagnasvörun í hópnum sem fékk romiplostim borið saman við 2 þátttakendur (10%) í hópnum sem fékk lyfleysu: ≥ 1 til < 6 ára 38% borið saman við 25%; ≥ 6 til < 12 ára 56% borið saman við 11%; ≥ 12 til < 18 ára 56% borið saman við 0.

Í undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði var tíðni varanlegrar svörunar einnig marktækt hærri í hópnum sem fékk romiplostim borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ($p = 0,0022$). Samtals 17 þátttakendur (53,1%) fengu viðvarandi blóðflagnasvörun í hópnum sem fékk romiplostim borið saman við 1 þátttakanda (6,3%) í hópnum

sem fékk lyfleysu: ≥ 1 til < 6 ára 28,6% samanborið við 25%; ≥ 6 til < 12 ára 63,6% samanborið við 0%; ≥ 12 til < 18 ára 57,1% samanborið við 0%.

Samsetning blæðingarlota var skilgreind sem klínískt mikilvæg blæðingartilvik eða notkun bráðalyfja til að fyrirbyggja klínískt mikilvæg blæðingartilvik í viku 2 til 25 á meðferðartímabilinu. Klínískt mikilvæg blæðing var skilgreind sem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 3,0 blæðing $\geq$ gráðu 2. Meðalfjöldi (SD) samsettra blæðingarlota var 1,9 (4,2) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 4,0 (6,9) hjá hópnum sem fékk lyfleysu með miðgildi (Q1, Q3) blæðingartilvika 0,0 (0; 2) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 0,5 (0; 4,5) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði var meðalfjöldi (SD) samsettra blæðingarlota 2,1 (4,7) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 4,2 (7,5) hjá hópnum sem fékk lyfleysu með miðgildi (Q1, Q3) blæðingartilvika 0,0 (0; 2) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 0,0 (0; 4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Vegna þess að tölfraðileg prófun á tíðni notkunar bráðalyfa var ekki marktæk var ekki hægt að gera tölfraðilega prófun á endapunktinum fjölda samsettra blæðingarlota.

Í rannsókn S6 var 22 þátttakendum slembiraðað í hlutfallinu 3:1 og fengu romiplostim ($n = 17$) eða lyfleysu ($n = 5$). Skammtar voru auknir í þrepum um 2 míkróg/kg á 2 vikna fresti og markfjöldi blóðflagna var $\geq 50 \times 10^9/l$. Meðferð með romiplostimi leiddi til tölfraðilega marktækt hærri tíðni svörunar blóðflagna borið sama við lyfleysu ($p = 0,0008$). Af þessum 22 þátttakendum voru 17 þátttakendur með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði (14 þátttakendur fengu romiplostim og 3 þátttakendur fengu lyfleysu). Meðferð með romiplostimi leiddi til tölfraðilega marktækt hærri tíðni svörunar blóðflagna borið sama við lyfleysu ($p = 0,0147$).

Börn sem höfðu lokið fyrri rannsókn með romiplostimi (þ.m.t. rannsókn S5) mátti skrá í rannsókn S7 (20090340), opna framhaldsrannsókn, þar sem lagt var mat á öryggi og verkun langtímagjafar romiplostims hjá börnum með blóðflagnafæð sem eru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Samtals 66 þátttakendur voru skráðir í þessa rannsókn, þ.á m. 54 þátttakendur (82%) sem lokið höfðu rannsókn S5. Af þeim fengu 65 þátttakendur (98,5%) a.m.k. 1 skammt af romiplostimi. Miðgildi (Q1, Q3) meðferðarlengdar var 135,0 vikur (95,0 vikur, 184,0 vikur). Miðgildi (Q1, Q3) meðalskammts á viku var 4,82 míkróg/kg (1,88 míkróg/kg, 8,79 míkróg/kg). Miðgildi (Q1, Q3) algengasta skammts sem þátttakendur fengu meðan á meðferðartímabilinu stóð var 5,0 míkróg/kg (1,0 míkróg/kg, 10,0 míkróg/kg). Af þátttakendunum 66 sem voru skráðir í rannsóknina voru 63 þátttakendur með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði. Allir þátttakendurnir 63 fengu a.m.k. 1 skammt af romiplostimi. Miðgildi (Q1, Q3) meðferðarlengdar var 138,0 vikur (91,1 vika, 186,0 vikur). Miðgildi (Q1, Q3) meðalskammts á viku var 4,82 míkróg/kg (1,88 míkróg/kg, 8,79 míkróg/kg). Miðgildi (Q1, Q3) algengasta skammts sem þátttakendur fengu meðan á meðferðartímabilinu stóð var 5,0 míkróg/kg (1,0 míkróg/kg, 10,0 míkróg/kg).

Í rannsókninni var heildartíðni svörunar blóðflagna hjá þátttakendum (1 eða fleiri blóðflagnatalning $\geq 50 \times 10^9/l$ án bráðalyfja) 93,8% ($n = 61$) og var svipuð hjá öllum aldurshópum. Hjá öllum þátttakendum var miðgildi (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 30,0 mánuðir (13,0 mánuðir, 43,0 mánuðir) og miðgildistími (Q1, Q3) í rannsókn var 34,0 mánuðir (24,0 mánuðir, 46,0 mánuðir). Hjá öllum þátttakendum var miðgildishlutfall (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 93,33% (67,57%, 100,00%) og var svipað hjá öllum aldurshópum.

Hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði var heildartíðni blóðflagnasvörunar 93,7% ($n = 59$) og var svipuð hjá öllum aldurshópum. Hjá öllum þátttakendum var miðgildi (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 30,0 mánuðir (13,0 mánuðir, 43,0 mánuðir) og miðgildistími (Q1, Q3) í rannsókn var 35,0 mánuðir (23,0 mánuðir, 47,0 mánuðir). Hjá öllum þátttakendum var miðgildishlutfall (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 93,33% (67,57%, 100,00%) og var svipað hjá öllum aldurshópum.

Samtals 31 þátttakandi (47,7%) notaði samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga meðan á rannsókninni stóð þ.m.t. 23 þátttakendur (35,4%) sem notuðu bráðalyf og 5 þátttakendur (7,7%) sem notuðu samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga

við upphaf. Algengi samhliða meðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hjá þátttakendum sýndi tilhneigingu í átt að lækkun við framvindu rannsóknarinnar; úr 30,8% (vika 1 til 12) í < 20,0% (vika 13 til 240) og síðan 0% frá viku 240 til loka rannsóknarinnar.

Hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði notuðu 29 þátttakendur (46,0%) samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga meðan á rannsókninni stóð þ.m.t. 21 þátttakandi (33,3%) sem notaði bráðalyf og 5 þátttakendur (7,9%) sem notuðu samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við upphaf. Algengi samhliða meðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hjá þátttakendum sýndi tilhneigingu í átt að lækkun við framvindu rannsóknarinnar; úr 31,7% (vika 1 til 12) í < 20,0% (vika 13 til 240) og síðan 0% frá viku 240 til loka rannsóknarinnar.

Algengi notkunar bráðalyfja hjá þátttakendum sýndi tilhneigingu í átt að lækkun við framvindu rannsóknarinnar; úr 24,6% (vika 1 til 12) í < 13,0% (vika 13 til 216) og síðan 0% frá viku 216 til loka rannsóknarinnar. Svipuð lækkun á algengi notkunar bráðalyfja hjá þátttakendum sást við framvindu rannsóknarinnar hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði; úr 25,4% (vika 1 til 12) í ≤ 13,1% (vika 13 til 216) og síðan 0% frá viku 216 til loka rannsóknarinnar.

Rannsókn S8 (20101221) var 3. stigs, langtíma, einarma, opin, fjölsetra rannsókn á 203 börnum með greinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í að minnsta kosti 6 mánuði og sem höfðu fengið að minnsta kosti 1 meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (fyrir utan romiplostim) eða gátu ekki fengið aðrar meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga. Romiplostim var gefið einu sinni í viku með inndælingu undir húð. Byrjað var að gefa skammtinn 1 mikróg/kg sem var hækkaður vikulega þar til hámarksskammtinum 10 mikróg/kg var náð til að ná blóðflagnafjölda á milli $50 \times 10^9/l$ og $200 \times 10^9/l$. Miðgildisaldur sjúklinga var 10 ár (á bilinu 1 til 17 ár) og lengd meðferðar var að miðgildi 155,9 (á bilinu 8,0 til 163,0) vikur.

Meðal- (SD) og miðgildishlutfall tíma með blóðflagnasvörun (blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$) innan fyrstu 6 mánaða frá upphafi meðferðar með romiplostimi án bráðalyfjanotkunar síðastliðnar 4 vikur var 50,57% (37,01) og 50,0%, tilgreint í sömu röð. Alls fengu sextíu (29,6%) sjúklingar bráðalyf. Bráðalyf (þ.e. barksterar, blóðflagnagjöf, immúnóblóbúlín í bláæð, azathioprin, and-D immúnóglóbúlín og danazol) voru leyfð.

Rannsókn S8 mat einnig retíkúlín- og kollagenmyndun í beinmerg ásamt frávikum hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu meðferð með romiplostim. Aðlagður Bauermeister einkunnakvarði var notaður við mat á retíkúlíni og kollageni, en litningarannsóknir og *in situ* þáttapörun með flúrljómun (FISH) voru notuð til að staðfesta frávik í beinmerg. Retíkúlín og kollagen voru metin hjá sjúklingum á ári 1 (hópur 1) eða ári 2 (hópur 2), byggt á úthlutun í hópa við skráningu í rannsóknina, samanborið við grunnildi beinmergs við upphaf rannsóknarinnar. Frá alls 79 skráðum sjúklingum í hópnum tveimur var hægt að meta 27 sjúklinga af 30 (90%) í hópi 1 og 36 sjúklinga af 49 (73,5%) í hópi 2 út frá vefjasýni úr beinmerg. Greint var frá aukinni retíkúlín trefjamyndun hjá 18,5% (5 af 27) sjúklinga í hópi 1 og 47,2% (17 af 36) sjúklinga í hópi 2. Engir sjúklinganna í báðum hópum greindust með kollagenhershli eða frávik í beinmerg sem voru í ósamræmi við undirliggjandi greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf romiplostims fela í sér tilhneigingu að ákveðnu markmiði varðandi dreifingu og brotthvarf, sem er aðallega miðlað af thrombopoietin viðtökum á blóðflögum og öðrum frumum af blóðflagnagerð eins og t.d. blóðflagnaforverum (megakaryocyte).

Frásög

Eftir gjöf 3 til 15 mikróg/kg af romiplostimi undir húð var hámarksþéttni romiplostims í sermi náð hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga eftir 7-50 klst. (miðgildi 14 klst). Þéttni í

sermi var mismunandi milli sjúklinga og var ekki í samræmi við þann skammt sem var gefinn. Þéttni romiplostims í sermi virðist vera í öfugu hlutfalli við fjölda blóðflagna.

Dreifing

Dreifirúmmál romiplostims eftir gjöf í bláæð minnkaði ólínulega frá 122, 78,8 til 48,2 ml/kg fyrir skammta til inndælingar í bláæð sem voru 0,3, 1,0 og 10 mikróg/kg tilgreindir í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessi ólínulega minnkun á dreifirúmmáli er í samræmi við sérhæfða bindingu romiplostims (við blóðflöguforvera og blóðflögur), sem hugsanlega mettast við stærri skammta.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs romiplostims hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga var á bilinu 1 til 34 dagar (miðgildi 3,5 dagar).

Brotthvarf romiplostim úr sermi er að hluta háður thrombopoietin viðtökum á blóðflögum. Það veldur því fyrir gefinn skammt að hjá sjúklingum með mikinn fjölda blóðflagna er þéttni í sermi lág og öfugt (*vice versa*). Í annarri klínískri rannsókn á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga sást ekki uppsöfnun á romiplostimi í sermi eftir 6 vikuskammta (3 mikróg/kg).

Sérstakir hópar

Lyfjahlvörf romiplostims hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Ekki virðist vera sem aldur, þyngd eða kyn hafi áhrif á lyfjahlvörf romiplostims sem skipta klínískt máli.

Börn

Gögn um lyfjahlvörf romiplostims voru fengin úr tveimur rannsóknum hjá 21 barni með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Í rannsókn S6 (20060195) var þéttni romiplostims tiltæk frá 17 þátttakendum við skammta á bilinu 1 til 10 mikróg/kg. Í rannsókn S7 (20090340) var há þéttni tiltæk frá 4 þátttakendum (2 við 7 mikróg/kg og 2 við 9 mikróg/kg). Sermisþéttni romiplostims hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga var innan þess bils sem sést hefur hjá fullorðnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengið hafa skammta romiplostims á sama bili. Svipað og hjá fullorðnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga eru lyfjahlvörf romiplostims mjög mismunandi hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og hvorki áreiðanleg né fyrirséð. Gögnin eru þó ófullnægjandi til að draga þýðingarmiklar ályktanir hvað varðar áhrif skammta og aldurs á lyfjahlvörf romiplostims.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturveikunum eftir endurtekna skammta voru gerðar á rottum í 4 vikur og í öpum í allt að 6 mánuði. Almenn gildir að áhrif sem komu fram í þessum rannsóknum tengdust veikun romiplostims á blóðflögur og voru svipuð óháð því hversu lengi rannsóknin stóð yfir. Viðbrögð á stungustað tengdust einnig gjöf romiplostims. Mergnetjuhersli (myelofibrosis) hafa sést í beinmerg rotta við allar skammtastærðir sem voru prófaðar. Í þessum rannsóknum sást mergnetjuhersli ekki í dýrum þegar 4 vikur voru liðnar frá því að meðferð lauk, sem gefur til kynna að það geti gengið til baka.

Í eins mánaðar rannsókn á eiturveikunum hjá rottum og öpum sást lítilsháttar fækkun rauðra blóðkorna, lækkun á blóðkornaskilum (hematocrit) og minnkaður blóðrauði. Einnig komu fram örvandi áhrif á framleiðslu hvítra blóðkorna, einnig jókst lítillega fjöldi hlutleysiskyrninga, eitilfruma, einkjörnunga og eósínífkla. Í aparannsókninni sem stóð lengur yfir sáust engin áhrif á frumulínur rauðra og hvítra blóðkorna þegar romiplostim var gefið í 6 mánuði þar sem gjöfum romiplostims var fækkað úr þremur á viku í eina á viku. Að auki hafði romiplostim ekki áhrif á fjölda frumulínur rauðra

og hvíttra blóðkorna samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í 3. stigs lykilrannsóknunum.

Vegna myndunar hlutleysandi mótefna minnkuðu lyfhrif romiplostims hjá rottum þegar það var gefið í lengri tíma. Rannsóknir á eiturvekunum á lyfjahvörf sýndu engar milliverkanir mótefnanna við mælda þéttni. Þrátt fyrir að stórir skammtar hafi verið prófaðir í dýrarrannsóknunum er ekki hægt að meta öryggismörk vegna munar á rannsóknartegundum og mönnum hvað varðar næmi fyrir lyfhrifum romiplostims og áhrifa hlutleysandi mótefna.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Krabbameinsvaldandi áhrif romiplostims hafa ekki verið metin. Því eru krabbameinsvaldandi áhrif romiplostims í mönnum óþekkt.

Eiturvekanir á æxlun

Hlutleysandi mótefni mynduðust í öllum rannsóknum á þroska, þau geta haft hamlandi áhrif á romiplostim. Í rannsóknum á fóstur- og fósturvísisþroska hjá músum og rottum kom fram lækkuð líkamsþyngd móður aðeins hjá músum. Hjá músum voru vísbendingar um aukna tíðni fósturláta eftir hreiðrun. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum kom í ljós lengri meðganga og lítið aukin tíðni burðarmálsdauða. Vitað er að romiplostim berst yfir fylgju hjá rottum og getur borist frá móður til fósturs og örvað blóðflagnamyndun í fóstri. Romiplostim hafði engin merkjanleg áhrif á frjósemi hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Súkrósi
L-histidín
Saltsýra (til að stilla pH)
Pólýsorbit 20

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Eftir blöndun: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 25°C og í 24 klst. við 2°C - 8°C, þegar lyfið er varið gegn ljósi og geymt í upprunalegu hettuglasi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 25°C eða 24 klst. í kæli (2°C - 8°C), geymt varið gegn ljósi.

Eftir þynningu: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. við 25°C þegar þynnt lyfið var geymt í einnota sprautu eða í 4 klst. í kæli (2°C - 8°C) þegar þynnt lyfið var geymt í upprunalegu hettuglasi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynnta lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera

lengri en 4 klst. við 25°C í einnota sprautu eða 4 klst. í kæli (2°C - 8°C) í upprunalegu hettuglasi, geymt varið gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má geyma utan kælis í 30 sólarhringa við stofuhita (allt að 25°C) ef geymt í upprunalegu öskjunni.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stakskammta hettuglas (glært gler af gerð I) með tappa (klóróbútýl gúmmí), innsigli (ál) og smelluloki (pólýprópýlen). Hettan á 125 míkróg hettuglasinu er ljósbrún, hettan á 250 míkróg hettuglasinu er rauð og hettan á 500 míkróg hettuglasinu er blá.

Askja sem inniheldur eitt eða fjögur hettuglös með romiplostimi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun

Nplate er sæft en án rotvarnarefna og er einungis til notkunar í eitt skipti. Upplausn Nplate skal fara fram með smitgát við gildaðar aðstæður.

Nplate 125 míkrógrömm stungulyfsstofn, lausn

Nplate 125 míkrógrömm stungulyfsstofn, lausn skal leysa upp í 0,44 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 0,25 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 125 míkróg af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglása hér á eftir).

Nplate 250 míkrógrömm stungulyfsstofn, lausn

Nplate 250 míkrógrömm stungulyfsstofn, lausn skal leysa upp í 0,72 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 0,5 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 250 míkróg af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglása hér á eftir).

Nplate 500 míkrógrömm stungulyfsstofn, lausn

Nplate 500 míkrógrömm stungulyfsstofn, lausn skal leysa upp í 1,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 1 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 500 míkróg af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglása hér á eftir).

Innihald hettuglása:

Nplate einnota hettuglas	Heildarmagn romiplostims í hettuglasi		Rúmmál sæfðs vatns fyrir stungulyf		Magn lyfs sem er gefið og rúmmál	Lokastyrkur
125 míkróg	230 míkróg	+	0,44 ml	=	125 míkróg í 0,25 ml	500 míkróg/ml
250 míkróg	375 míkróg	+	0,72 ml	=	250 míkróg í 0,50 ml	500 míkróg/ml
500 míkróg	625 míkróg	+	1,20 ml	=	500 míkróg í 1,00 ml	500 míkróg/ml

Nota skal eingöngu sæft vatn fyrir stungulyf þegar lyfið er leyst upp. Ekki má nota natríumklóríðlausnir eða bakteríuheftandi vatn til að leysa lyfið upp.

Dæla skal vatni fyrir stungulyf inn í hettuglasið. Hvirfla má hettuglasinu mjúklega eða hvolfa því meðan efnið leysist upp. Ekki má hrista eða hreyfa hettuglasið kröftuglega. Yfirleitt tekur um 2 mínútur fyrir Nplate að leysast upp. Skoðið fyrir notkun hvort agnir séu í lausninni eða hvort hún sé mislit. Uppleyst lausnin á að vera tær og litlaus og hana á ekki að nota ef í henni eru agnir og/eða ef hún er mislit.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Þynning (nauðsynleg þegar útreiknaður skammtur einstaks sjúklings er lægri en 23 míkrog)

Upphafleg blöndun romiplostims með skilgreindu rúmmáli af sæfðu vatni fyrir stungulyf leiðir til styrksins 500 míkrog/ml í öllum stærðum hettuglasa. Ef útreiknaður skammtur einstaks sjúklings er lægri en 23 míkrog (sjá kafla 4.2) er þörf á viðbótar þynningarskrefi í 125 míkrog/ml með **rotvarnarfrírri, sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn** til að tryggja rétt rúmmál (sjá töflu neðar).

Leiðbeiningar um þynningu:

Nplate einnota hettuglas	Bætið þessu rúmmáli af rotvarnarfrírri, sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn í hettuglasið	Styrkur eftir þynningu
125 míkrog	1,38 ml	125 míkrog/ml
250 míkrog	2,25 ml	125 míkrog/ml
500 míkrog	3,75 ml	125 míkrog/ml

Aðeins á nota rotvarnarfría, sæfða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til þynningar. Glúkósa (5%) í vatnslausn eða sæft vatn fyrir stungulyf á ekki að nota til þynningar. Aðrar þynningarlausnir hafa ekki verið prófaðar.

Geymsluskilyrði eftir þynningu blandaða lyfsins, sjá kafla 6.3.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. febrúar 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn
Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 250 míkrog af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn 250 míkrog af romiplostimi (500 míkrog/ml). Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 250 míkrog af romiplostimi.

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 míkrog af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 500 míkrog af romiplostimi (500 míkrog/ml). Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 500 míkrog af romiplostimi.

Romiplostim er framleitt með DNA erfðatækni í *Escherichia coli* (*E. coli*).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).

Duftið er hvítt.

Leysirinn er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nplate er ætlað til meðferðar á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera í höndum læknis með reynslu í meðhöndlun blóðsjúkdóma.

Skammtar

Gefa skal Nplate einu sinni í viku með inndælingu undir húð.

Upphafsskammtur

Upphafsskammtur romiplostims er 1 míkrog/kg raunlíkamsþyngdar.

Skammtaútreikningur

Upphafsskammtur eða skammtur sem er gefinn í kjölfarið einu sinni í viku:	Þyngd* í kg x skammtur í míkróg/kg = Skammtur hvers sjúklings í míkróg
Rúmmál sem á að gefa:	Skammtur í míkróg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ míkróg}}$ = Magn til inndælingar í ml
Dæmi:	75 kg sjúklingur fær upphafsskammt 1 míkróg/kg af romiplostimi. Skammtur sjúklingsins er = $75 \text{ kg} \times 1 \text{ míkróg/kg} = 75 \text{ míkróg}$ Samsvarandi magn Nplate lausnar til inndælingar er = $75 \text{ míkróg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ míkróg}} = 0,15 \text{ ml}$

*Alltaf skal nota raunlíkamsþyngd við upphaf meðferðar til að reikna út skammt romiplostims. Frekari skammtaaðlögun skal einungis byggja á breytingum á fjölda blóðflagna og skal hún gerð með 1 míkróg/kg skammtabreytingum (sjá töflu aftar).

Skammtaaðlögun

Nota skal raunlíkamsþyngd sjúklings við upphaf meðferðar til að reikna út skammt. Auka skal vikulegan skammt romiplostim um 1 míkróg/kg í senn þar til fjöldi blóðflagna sjúklingsins er $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Mæla skal blóðflagnafjölda vikulega þar til gildið er orðið stöðugt ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ í að minnsta kosti 4 vikur án frekari skammtaaðlögunar). Mæla skal fjölda blóðflagna mánaðarlega eftir það. Hámarksskammtur einu sinni á viku er 10 míkróg/kg, ekki má gefa stærri skammt.

Aðlagið skammta samkvæmt eftirfarandi:

Fjöldi blóðflagna ($\times 10^9/\text{l}$)	Viðbrögð
< 50	Aukið vikulegan skammt um 1 míkróg/kg
> 150 tvær vikur í röð	Minnskið vikulegan skammt um 1 míkróg/kg
> 250	Ekki gefa lyfið, haldið áfram að mæla fjölda blóðflagna vikulega Eftir að fjöldi blóðflagna er orðinn < $150 \times 10^9/\text{l}$ skal halda áfram að gefa vikulegan skammt en minnskið hann um 1 míkróg/kg

Vegna breytilegrar blóðflagnasvörunar milli einstaklinga, getur fjöldi blóðflagna hjá sumum sjúklingum skyndilega lækkað og þær orðið færri en $50 \times 10^9/\text{l}$ eftir að skammtar eru minnkaðir eða meðferð hætt. Ef lækni metur það svo og ef það á klínískt við, skal í slíkum tilvikum íhuga að hafa hærri mörk á fjölda blóðflagna til viðmiðunar fyrir minnkun skammta ($200 \times 10^9/\text{l}$) og meðferðarrof ($400 \times 10^9/\text{l}$).

Ef engin svörun verður eða ef ekki tekst að viðhalda blóðflagnasvörun eftir gjöf romiplostims innan ráðlagðs skammtabils, skal leita orsakabátta (sjá kafla 4.4, Skortur á svörun við romiplostimi).

Meðferð hætt

Hætta skal meðferð með romiplostimi ef fjöldi blóðflagna eykst ekki nægjanlega, til að koma í veg fyrir klínískt mikilvægar blæðingar eftir fjögurra vikna romiplostim meðferð með 10 míkróg/kg hámarksvikuskammti.

Sjúklingar skulu gangast reglulega undir læknisskoðun og ákvörðun um að halda áfram meðferð skal byggð á einstaklingsmiðuðu mati læknisins og hjá sjúklingum sem hafa ekki gengist undir miltisnám

skal það fela í sér mat samanborið við miltisnám. Líklegt er að blóðflagnafæð komi aftur fram þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki sást heildarmunur á öryggi og verkun hjá sjúklingum < 65 ára og ≥ 65 ára (sjá kafla 5.1). Þrátt fyrir að samkvæmt þessum upplýsingum sé ekki mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum skal gæta varúðar þar sem fáir aldraðir sjúklingar hafa tekið þátt í klínískum rannsóknum hingað til.

Börn

Öryggi og verkun romiplostims 250/500 mikróg stungulyfsstofn og leysir, lausn, einnig notað hjá fullorðnum sjúklingum til eigin lyfjagjafar þegar það á við, hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja um skammta.

Eigin lyfjagjöf romiplostims er ekki leyfð hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Önnur lyfjaform/styrkleikar gætu hentað betur til notkunar hjá þessum hópi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki skal nota romiplostim fyrir sjúklinga með í meðallagi skerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 7) nema ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg hætt á segamyndun í portæð hjá sjúklingum með blóðflagnafæð í tengslum við skerta lifrarstarfsemi sem meðhöndluð er með thrombopoietin viðtakaörvum (TPO agonists) (sjá kafla 4.4).

Ef notkun romiplostims er álitin nauðsynleg skal fylgjast náið með fjölda blóðflagna til að lágmarka hættu á fylgikvillum tengdum segareki.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa farið fram á þessum sjúklingahópum. Nota skal Nplate með varúð hjá þessum sjúklingum.

Aðferð við lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Eftir blöndun duftsins er Nplate stungulyf, lausn gefið undir húð. Magnið sem gefið er getur verið mjög lítið. Gæta skal varúðar við ákvörðun skammts Nplate og blöndun með réttu magni af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Gæta skal sérstakrar varúðar og tryggja að rétt magn sé dregið upp úr hettuglasinu til gjafar undir húð – nota skal sprautu með 0,01 ml kvörðun.

Sjúklingar sem hafa verið með stöðugan blóðflagnafjölda $\geq 50 \times 10^9/l$ í a.m.k. 4 vikur án skammtaaðlögunar geta sjálfir gefið sér inndælingu með Nplate ef lækknirinn sem sér um meðferðina telur það æskilegt. Sjúklingar sem taldir eru hæfir til þes að gefa sér sjálfir Nplate þurfa að fá viðeigandi þjálfun.

Þegar sjúklingurinn hefur gefið sér lyfið sjálfur í 4 vikur á að fylgjast með blöndun og lyfjagjöf Nplate hjá honum. Eingöngu sjúklingar sem sýna færni í að blanda og gefa sér lyfið sjálfir fá að halda því áfram.

Sjá leiðbeiningar um blöndun og lyfjagjöf lyfsins í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna, sem talin eru upp í kafla 6.1, eða próteinum úr *E. coli*.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Endurkoma blóðflagnafæðar og blæðingar eftir að meðferð er hætt

Líklegt er að blóðflagnafæð komi aftur fram þegar romiplostim meðferð er hætt. Aukin hætta er á blæðingu ef romiplostim meðferð er hætt þegar samhliða eru notuð segavarnarlyf eða lyf gegn blóðflögum. Fylgjast skal vel með hvort fjöldi blóðflagna lækkar hjá sjúklingum og veita skal læknis meðferð til að koma í veg fyrir blæðingar þegar romiplostim meðferð er hætt. Ef romiplostim meðferð er hætt er mælt með að meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hefjist að nýju samkvæmt nógildandi meðferðar ráðleggingum. Viðbótarlæknis meðferð getur falist í stöðvun á meðferð með segavarnarlyfjum og/eða meðferð til að draga úr fjölda blóðflagna, gagngerri breytingu á segavarnarmeðferð eða blóðflagnastuðningi.

Aukið magn retíkúlíns í beinmerg

Talið er að aukið magn retíkúlíns í beinmerg sé afleiðing thrombopoietin viðtakaörvunar, sem veldur auknum fjölda blóðflöguforvera (megakaryocyte) í beinmerg, sem síðan geta losað frumuboðefni (cytokine). Breytingar á formgerð blóðfrumna í útæðum geta bent til aukinnar þéttni retíkúlíns og hægt er að bera kennsl á það með því að taka vefjasýni úr beinmerg. Því er mælt með að skoðað sé hvort óeðlilegar formgerðir frumna séu til staðar með því að taka blóðstrok og framkvæma heildartalningu blóðkorna (complete blood count (CBC)) áður en romiplostim meðferð hefst og meðan á henni stendur. Sjá upplýsingar í kafla 4.8 um aukningu á retíkúlíni sem komið hefur fram í klínískum rannsóknum á romiplostimi.

Ef minnkuð verkun og óeðlileg blóðstrok sjást hjá sjúklingum skal hætta gjöf romiplostims, lækni skoðun skal fara fram og íhuga skal töku vefjasýnis úr beinmerg með viðeigandi litun fyrir retíkúlíni. Bera skal sýnið saman við fyrra beinmergssýni, ef það er til. Ef verkunin helst sú sama og óeðlilegt blóðstrok sést hjá sjúklingi skal lækni rínn framkvæma viðeigandi klínískt mat, þ.m.t. íhuga hvort taka eigi beinmergssýni og endurmeta skal ávinning/áhættu af romiplostimi og öðrum meðferðarmöguleikum við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Fylgikvillar er varða segamyndun og segarek

Segamyndun/segarek, þar með talið segamyndun í djúpbláæðum, lungnasegarek og hjartadrep hafa komið fram við notkun romiplostims hjá hópnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Þessi tilvik hafa komið fram óháð fjölda blóðflagna (sjá kafla 4.8). Tíðni segamyndunar/segareks í klínískum rannsóknum var 6,0% eftir gjöf romiplostims og 3,6% eftir lyfleysu. Gæta skal varúðar þegar romiplostim er gefið sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki þ.m.t. en ekki einskorðað við, arfgenga áhættuþætti (t.d. Factor V Leiden) eða áunna áhættuþætti (t.d. ATIII skort, antiphospholipid heilkenni), hækkandi aldur, löng tímabil án fótaferðar, illkynja sjúkdóma, getnaðarvarnarmeðferð og uppbótarmeðferð með hormónum, skurðaðgerðir/áverka, offitu og reykingar. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum vegna merkja og einkenna um segamyndun/segarek og veita strax meðferð miðað við leiðbeiningar á heilbrigðisstofnuninni og hefðbundna læknis meðferð

Greint hefur verið frá tilvikum segareks, þ.m.t. segamyndun í portæð hjá sjúklingum með langvinna lifrarsjúkdóma og sem eru á meðferð með romiplostimi. Nota skal romiplostim með varúð hjá þessum sjúklingahópum. Fylgja skal leiðbeiningum um skammtaæðlögun (sjá kafla 4.2).

Mistök við lyfjagjöf

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf, m.a. of- og vanskömmtn hjá sjúklingum á Nplate, fylgja skal leiðbeiningum um skammtaútreikninga og skammtaöðlgun (sjá kafla 4.2).

Ofskömmtn getur valdið óhóflegri aukningu blóðflagna sem tengist fylgikvillum segamyndunar og segareks. Við óhóflega aukningu blóðflagna skal hætta meðferð með Nplate og fylgjast með blóðflagnafjölda. Hefjið meðferð á ný með Nplate í samræmi við ráðleggingar um skammta og lyfjagjöf. Vanskömmtn getur valdið meiri fækkun blóðflagna en reiknað er með og líkum á blæðingu. Fylgjast skal með fjölda blóðflagna hjá sjúklingum sem fá Nplate (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.9).

Versnun mergmisþroska (myelodysplastic syndrome)

Jákvætt hlutfall ávinnings og áhættu fyrir romiplostim er eingöngu staðfest fyrir meðferð á blóðflagnafæð í tengslum við frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjá kafla 4.1) og má ekki nota við aðra sjúkdóma sem tengjast blóðflagnafæð.

Greining á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hjá fullorðnum og öldruðum sjúklingum verður að staðfesta með því að útiloka aðrar klínískar ástæður sem birtast með blóðflagnafæð, einkum er nauðsynlegt að útiloka mergmisþroska. Mergsýni og vefjasýni eru venjulega tekin meðan á framgangi sjúkdómsins og meðferð hjá þeim sem eru með altæk einkenni eða óeðlileg einkenni eins og aukinn fjölda útlægra kímfrumna.

Í klínískum rannsóknum á romiplostim meðferð hjá sjúklingum með mergmisþroska var greint frá skammvinnri kímfrumnaaukningu og þróun mergmisþroska yfir í brátt kyrningahvítblæði. Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með mergmisþroska var meðferð með romiplostimi stöðvuð fyrr en áætlað var vegna tölulegrar aukningar á þróun mergmisþroska yfir í kyrningahvítblæði og meira en 10% aukningar á kímfrumum í blóðrás hjá sjúklingum sem fengu romiplostim. Við þróun mergmisþroska yfir í kyrningahvítblæði kom í ljós að meiri líkur voru á kyrningahvítblæði hjá sjúklingum sem voru með RAEB-1 flokkun á mergmisþroska í upphafi, samanborið við þá sem voru með lág-áhættu mergmisþroska.

Romiplostim á hvorki að nota til meðferðar á blóðflagnafæð sem er vegna mergmisþroska né við blóðflagnafæð sem er af öðrum völdum en frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga, nema í klínískum rannsóknum.

Skortur á svörun við romiplostimi

Ef engin svörun verður eða ef ekki tekst að viðhalda fjölda blóðflagna með romiplostim meðferð innan ráðlagðs skammtabils skal leita orsakabátta, m.a. mótefnamyndun (immunogenicity) (sjá kafla 4.8) og aukið magn retíkúlíns í beinmerg (sjá framar).

Áhrif romiplostims á rauð og hvít blóðkorn

Breytingar á gildum rauðra (fækkun) og hvíttra (fjölgun) blóðkorna hafa komið fram í eiturefnarannsóknum sem ekki eru klínískar (rottur og apar) sem og hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Blóðleysi og hvítfrumnafjölgun geta komið fram samtímis (á 4 vikum) hjá sjúklingum óháð miltisnámi, en hefur oftast komið fram hjá sjúklingum sem hafa gengist undir miltisnám. Íhuga skal að fylgjast með þessum gildum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með romiplostimi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Hugsanlegar milliverkanir milli romiplostims og lyfja sem gefin eru samhliða af völdum plasmapróteinbindingar eru ekki þekktar.

Lyf sem notuð voru samhliða romiplostimi sem hluti af meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga í klínískum rannsóknum voru m.a. barksterar, danazol og/eða azathioprin, immúnóglóbúlín í bláæð (IVIG) og and-D immúnóglóbúlín. Fylgjast skal með fjölda blóðflagna þegar romiplostim er gefið samhliða öðrum lyfjum sem meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga til að koma í veg fyrir að fjöldi blóðflagna fari út fyrir ráðlögð gildi (sjá kafla 4.2).

Draga má úr notkun barkstera, danazols og azathioprins eða hætta henni alveg þegar lyfin eru gefin samhliða romiplostimi (sjá kafla 5.1). Fylgjast skal með fjölda blóðflagna þegar dregið er úr annarri meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga eða henni er hætt til að koma í veg fyrir að fjöldi blóðflagna fari niður fyrir ráðlagt gildi (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun romiplostims á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að romiplostim fer yfir fylgju og eykur fjölda blóðflagna hjá fósttri. Einnig komu fram í dýrarannsóknum fósturlát eftir hreiðrun og lítilsháttar aukning burðarmálsdauða (sjá kafla 5.3).

Romiplostim er hvorki ráðlagt til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort romiplostim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með romiplostim.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nplate hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í klínískum rannsóknum fundu sumir sjúklingar fyrir tímabundnum lotum af vægu til miðlungs sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi lyfsins

Byggt á greiningum á upplýsingum varðandi alla fullorðna sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu romiplostim í 4 klínískum samanburðarrannsóknum og 5 klínískum rannsóknum án samanburðar, var heildartíðni allra aukaverkana hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með romiplostimi 91,5% (248/271). Meðaltímalengd útsetningar fyrir romiplostimi hjá þessu rannsóknarþýði var 50 vikur.

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram við meðferð með Nplate eru meðal annars endurkoma blóðflagnafæðar og blæðingar eftir að meðferð er hætt, aukning á retíkúlíni í beinmerg, fylgikvillar er varða segamyndun og segarek, mistök við lyfjagjöf og þróun mergmisþroska sem fyrir er yfir í brátt kynningahvítblæði. Algengustu aukaverkanirnar sem koma fram eru meðal annars ofnæmisviðbrögð (þar með talið útbrot, ofsakláði og ofnæmisbjúgur) og höfuðverkur.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers MedDRA flokks eftir líffæri og innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar Nefslímubólga** *	Maga- og garnabólga Kokbólga*** Tárubólga*** Sýking í eyra*** Skútabólga***/* Berkjubólga****	Inflúensa Staðbundin sýking Nefkoksbólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Mergæxli Mergnetjuhersli (Myelofibrosis)
Blóð og eitlar		Sjúkdómur í beinmerg* Blóðflagnafæð* Blóðleysi	Vanmyndunarblóðleysi Beinmergsbilun Hvítfrumnafjölgun Miltisstækkun Blóðflagnablæði Blóðflagnafjölgun Óeðlilegur fjöldi blóðflagna
Ónæmiskerfi	Ofnæmi**	Ofnæmisbjúgur	
Efnaskipti og næring			Áfengisóþol Lystarleysi Minnkuð matarlyst Vökvaskortur Þvagsýrugigt
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Þunglyndi Óeðlilegar draumfarir
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Mígreni Náladofi	Vöðvakippir (clonus) Bragðskynstruflanir Snertiskynsminnkun Minnkað bragðskyn Úttaugakvilli Segamyndun í þverstokk (sinus transversus)
Augu			Blæðingar í táru Sjónstillingartruflanir Blinda Augnsjúkdómar Kláði í augum Aukin táraseyting Doppubjúgur Sjóntruflanir
Eyru og völundarhús			Svimi
Hjarta		Hjartsláttarónot	Hjartadrep Aukin hjartsláttartíðni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Æðar		Andlitsroði Segamyndun í djúþbláæðum	Lágþrýstingur Segarek í útæðum Blóðþurrð í útæðum Bláæðabólga Bláæðabólga með segamyndun Segamyndun Roði og verkir í útlimum (erythromelalgia).
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í munnkoki***	Lungnasegarek *	Hósti Nefrennsli Þurrkur í hálsi Mæði Nefstífla Sársaukafull öndun
Meltingarfæri	Verkur ofarlega í kviðarholi***	Ógleði Niðurgangur Kviðverkir Hægðatregða Meltingartruflanir	Uppköst Endaþarmsblæðingar Lykt úr vitum Kyngingarerfiðleikar Bakflæðissjúkdómur Blóð í hægðum Blæðingar í munni Óþægindi í maga Munnbólga Mislitun tanna
Lifur og gall			Segamyndun í portæð Aukning transamínasa
Húð og undirhúð		Kláði Flekkblæðingar (ecchymosis) Útbrot	Hárlos Ljósnaemisviðbrögð Þrymlabólur Snertihúðbólga Húðþurrkur Exem Roði Útbrot með flögnun Óeðlilegur hárvöxtur Kláði Purpuri Örðuútbrot Kláðaútbrot Þykkildi í húð Óeðlileg lykt af húð Ofsákláði
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir Vöðvaverkur Vöðvakrampar Verkur í útlim Bakverkir Beinverkir	Vöðvastífleiki Vöðvamáttleysi Verkir í öxlum Vöðvakippir
Nýru og þvagfæri			Prótein í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst			Blæðingar frá leggöngum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Bjúgur á útlimum Inflúensulík veikindi Verkir Þróttleysi Sóttthiti Kuldahrollur Viðbrögð á stungustað Útlæg bólga***	Blæðing á stungustað Brjóstverkur Píringur Slappleiki Andlitsbjúgur Hitatilfinning Tilfinning um taugaóstyrk
Rannsóknaniðurstöður			Hækkaður blóðþrýstingur Hækkun laktat dehydrógenasa í blóði Hækkaður líkamshiti Þyngdartap Þyngdaraukning
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Mar	

* sjá kafla 4.4

** Ofnæmisviðbrögð eru m.a. útbrot, ofsakláði og ofnæmisbjúgur

*** Viðbótar aukaverkanir sem sástu í rannsóknum hjá börnum

**** Viðbótar aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í allt að 12 mánuði

Fullorðnir sjúklingar með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í allt að 12 mánuði

Öryggi romiplostims var svipað hjá fullorðnum sjúklingum, óháð hversu lengi þeir voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Í samþættri greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga sem hafði staðið yfir í ≤ 12 mánuði ($n = 311$) voru teknir með 277 fullorðnir sjúklingar með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í ≤ 12 mánuði og fengu að minnsta einn skammt af romiplostimi meðal þessara sjúklinga í 9 rannsóknum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjá einnig kafla 5.1). Í þessari samþætту greiningu komu fram eftirfarandi aukaverkanir (að minnsta kosti 5% tíðni og að minnsta kosti 5% algengara með Nplate samanborið við lyfleysu eða hefðbundna læknismedferð) hjá romiplostim sjúklingum sem voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í allt að 12 mánuði, en komu ekki fram hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í > 12 mánuði: berkjubólga, skútabólga (algengar aukaverkanir (komu fram hjá $\geq 1/100$ til $< 1/10$ sjúklingum)).

Börn

Í rannsóknum hjá börnum fengu 282 börn með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga meðferð með romiplostimi í 2 klínískum samanburðarrannsóknum og 3 klínískum rannsóknum án samanburðar. Miðgildistími útsetningar var 65,4 vikur. Heildaröryggisþættir eru svipaðir og sést hjá fullorðnum.

Aukaverkanir hjá börnum er fengnar úr báðum uppsetningunum, slembuðu öryggisrannsóknunum hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga af ónæmistoga (2 klínískar samanburðarrannsóknir) og öryggisrannsóknunum hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (2 klínískar samanburðarrannsóknir og 3 klínískar rannsóknir án samanburðar), þar sem tíðnin hjá þátttakendum var a.m.k. 5% hærri hjá hópnum sem fékk romiplostim borið saman við lyfleysu og a.m.k. 5% tíðni hjá þátttakendum sem fengu meðferð með romiplostimi.

Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga 1 árs og eldri voru sykingar í efri öndunarvegi, nefslímubólga, hósti, verkur í munnkoki, verkur ofarlega í kviðarholi, niðurgangur, útbrot, hiti, mar (mjög algeng tilkynning ($\geq 1/10$)) og kokbólga, tárubólga,

sýking í eyra, maga- og garnabólga, skútabólga, purpuri, ofsakláði og útlæg bólga (algeng tilkynning ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Verkur í munnkoki, verkur ofarlega í kviðarholi, nefslímubólga, kokbólga, tárubólga, sýking í eyra, skútabólga og útlæg bólga voru viðbótar aukaverkanir sem sáust í rannsóknum hjá börnum borið saman við það sem sést hefur hjá fullorðnum.

Greint var frá sumum aukaverkunum, sem sjást hjá fullorðnum, oftar hjá börnum svo sem hósta, niðurgangi, útbrotum, hita og mari sem voru mjög algengar tilkynningar ($\geq 1/10$) hjá börnum og purpuri og ofsakláði voru algengar tilkynningar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hjá börnum.

Skýring á völdum aukaverkunum

Einnig hefur verið ákvarðað að aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir séu tengdar romiplostim meðferð.

Blæðingar

Í öllum rannsóknaráætlunum fyrir fullorðna með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sást öfugt samband milli blæðinga og fjölda blóðflagna. Öll klínískt mikilvæg ($\geq$ gráða 3) blæðingartilvik komu fram við fjölda blóðflagna $< 30 \times 10^9/l$. Öll blæðingartilvik $\geq$ gráða 2 komu fram við fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$. Enginn tölfræðilega marktækur munur sást á heildartíðni blæðinga milli sjúklinga sem fengu Nplate eða lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknunum tveimur með lyfleysu hjá fullorðnum greindu 9 sjúklingar frá blæðingu sem álitin var alvarleg (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] lyfleysa; líkindahlutfall [romiplostim/lyfleysa] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Greint var frá blæðingum sem voru af gráðu 2 eða hærri hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með romiplostimi og 34% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (líkindahlutfall [romiplostim/lyfleysa] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Í 3. stigs barnarannsókninni var meðalfjöldi (SD) samsettra blæðingarlota (sjá kafla 5.1) 1,9 (4,2) fyrir romiplostim hópinn og 4,0 (6,9) fyrir lyfleysuhópinn.

Blóðflagnafjölgun

Á grundvelli greininga á upplýsingum varðandi alla fullorðna sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu romiplostim í 4 klínískum samanburðarrannsóknum og 5 klínískum rannsóknum án samanburðar, var greint frá 3 tilfellum blóðflagnafjölgunar, $n = 271$. Ekki var greint frá klínískum eftirköstum í tengslum við aukinn fjölda blóðflagna hjá þessum þremur einstaklingum.

Blóðflagnafjölgun hjá börnum kom sjaldan fyrir ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) með tíðni hjá þátttakendum 1 (0,4%). Tíðni hjá þátttakendum var 1 (0,4%) fyrir hvort sem var blóðflagnafjölgun af $\geq$ gráðu 3 eða alvarlega blóðflagnafjölgun.

Blóðflagnafæð eftir að meðferð hefur verið stöðvuð

Á grundvelli greininga á upplýsingum varðandi alla fullorðna sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu romiplostim í 4 klínískum samanburðarrannsóknum og 5 klínískum rannsóknum án samanburðar, var greint frá 4 tilfellum blóðflagnafæðar eftir að meðferð var stöðvuð, $n = 271$ (sjá kafla 4.4).

Versnun mergmisþroska (myelodysplastic syndrome)

Í slembaðri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með mergmisþroska var meðferð með romiplostimi stöðvuð fyrr en áætlað var vegna tölulegrar aukningar á þróun mergmisþroska yfir í kyrningahvítblæði og skammvinnrar aukningar á fjölda kímfrumna hjá sjúklingum sem fengu romiplostim samanborið

við þá sem fengu lyfleysu. Við þróun mergmisþroska yfir í kyrningahvítblæði kom í ljós að meiri líkur voru á kyrningahvítblæði hjá sjúklingum sem voru með RAEB-1 flokkun á mergmisþroska í upphafi (sjá kafla 4.4). Heildarlífur var svipað og eftir lyfleysu.

Aukið magn retíkúlíns í beinmerg

Í klínískum rannsóknum hættu 4 af 271 sjúklingi romiplostim meðferð vegna útfellingar retíkúlíns í beinmerg. Hjá 6 öðrum sjúklingum sást retíkúlín í vefjasýni úr beinmerg (sjá kafla 4.4).

Hjá þátttakendum sem hægt var að meta út frá vefjasýni úr beinmerg tekið í rannsókninni, fengu 5 af 27 þátttakendum (18,5%) hækkað retíkúlín á 1. ári eftir að þeir fengu romiplostim (í hópi 1), og 17 af 36 þátttakendum (47,2%) fengu hækkað retíkúlín á 2. ári eftir að þeir fengu (í hópi 2), í klínískri rannsókn hjá börnum (sjá kafla 5.1). Enginn þátttakandi sýndi þó frávik í beinmerg sem var ekki í samræmi við undirliggjandi greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við upphaf eða meðan á meðferð stóð.

Mótefnamyndun

Líkt og gildir fyrir öll próteinlyf er möguleiki á ónæmingu. Rannsökuð voru mótefni fyrir romiplostim og TPO í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Af þeim einstaklingum sem rannsakaðir voru mynduðu 5,7% (60/1.046) mótefni sem bindast við romiplostim og 3,2% (33/1.046) mynduðu mótefni sem bindast við TPO. Aðeins 4 einstaklingar mynduðu hlutleysandi mótefni gegn romiplostimi en þessi mótefni höfðu ekki krossverkun á þeirra eigin TPO. Af þeim 4 einstaklingum, voru 2 einstaklingar neikvæðir fyrir hlutleysandi mótefni gegn romiplostimi á síðasta tímamarki einstaklings (tímabundið jákvæðir) og 2 einstaklingar voru áfram jákvæðir á síðasta tímamarki einstaklings (viðvarandi mótefni). Í 3,3% (35/1.046) tilvika höfðu mótefni gegn romiplostimi þegar verið til staðar og í 3,0% (31/1.046) tilvika reyndust mótefni við TPO hafa verið til staðar.

Í rannsóknum hjá börnum var tíðni mótefna sem bindast við romiplostim á hvaða tíma sem er 9,6% (27/282). Af 27 þátttakendum höfðu 2 þátttakendur fyrir í upphafi mótefni sem bindast við romiplostim sem ekki eru hlutleysandi. Að auki fengu 2,8% (8/282) hlutleysandi mótefni gegn romiplostimi. Samtals 3,9% (11/282) þátttakendur höfðu mótefni sem bindast við TPO á hvaða tíma sem er meðan á meðferð með romiplostimi stóð. Af þessum 11 þátttakendum höfðu 2 þátttakendur fyrir í upphafi mótefni sem bindast við TPO sem ekki eru hlutleysandi. Einn einstaklingur (0,35%) var með veika jákvæða niðurstöðu eftir grunnildi fyrir hlutleysandi mótefni gegn TPO meðan hann tók þátt í rannsókninni (samfellt neikvæður fyrir mótefni gegn romiplostimi) með neikvæða niðurstöðu við grunnildi. Einstaklingurinn var með tímabundna mótefnasvörun fyrir hlutleysandi mótefni við TPO, með neikvæða niðurstöðu á síðasta prófaða tímamarki á rannsóknartímanum.

Í skráningarrannsókninni eftir markaðssetningu voru 19 börn með staðfestan sjúkdóm talin með. Tíðni bindandi mótefna við romiplostim eftir meðferð var 16% (3/19), þar af voru 5,3% (1/19) jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum gegn romiplostimi. Engin mótefni greindust gegn TPO. Í rannsókninni voru samtals 184 fullorðnir með staðfestan sjúkdóm; hjá þessum sjúklingum var tíðni bindandi mótefna við romiplostim eftir meðferð 3,8% (7/184), þar af voru 0,5% (1/184) jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum gegn romiplostimi. Samtals 2,2% (4/184) fullorðnir sjúklingar mynduðu bindandi mótefni gegn TPO sem ekki voru hlutleysandi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**.

4.9 Ofskömmtun

Engin neikvæð áhrif sáust hjá rottum sem fengu 1.000 míkróg/kg stakan skammt eða hjá öpum eftir endurtekna gjöf romiplostim í skammtinum 500 míkróg/kg (þetta samsvarar 100 eða 50 földum 10 míkróg/kg hámarksskammti í hvoru tilviki fyrir sig).

Ef ofskömmtun á sér stað getur fjöldi blóðflagna aukist mjög mikið og leitt til fylgikvilla vegna segamyndunar og segareks. Við óhóflega aukningu blóðflagna skal hætta meðferð með Nplate og fylgjast með blóðflagnafjölda. Hefja skal meðferð aftur með Nplate í samræmi við ráðleggingar um skammta og lyfjagjöf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar, ATC-flokkur: B02BX04

Verkunarháttur

Romiplostim er Fc-peptíð samrunaprótein (peptibody) sem merkir og virkjar umritunarferli innan frumna gegnum thrombopoietin viðtakann (einnig þekktur sem cMpl) til að auka framleiðslu blóðflagna. Fc-peptíð samrunapróteinsameindin samanstendur af manna immúnóglóbúlíni IgG1 Fc svæði, þar sem hver einkeðju undireining er tengd með samgildu tengi á C-enda við peptíðkeðju með tvö thrombopoietin bindiset.

Aminósýruröð romiplostim hefur enga samsvörun við innrænt (endogenous) thrombopoietin. Í forklínískum og klínískum rannsóknum voru engar víxlverkanir milli and-romiplostim mótefna og innrænna thrombopoietina.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun romiplostims hefur verið metið í allt að 3 ár af samfelldri meðferð. Í klínískum rannsóknum, olli romiplostim meðferð skammtaháðri aukningu á fjölda blóðflagna. Hámarksáhrif á fjölda blóðflagna komu fram eftir u.þ.b. 10-14 sólarhringa, óháð skammti. Eftir stakan 1 til 10 míkróg/kg romiplostim skammt undir húð hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga var hámarksfjöldi blóðflagna 1,3 til 14,9 sinnum hærri en grunnildi á 2 til 3 vikna tímabili og var svörun mismunandi milli sjúklinga. Fjöldi blóðflagna hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu sex vikulega 1 eða 3 míkróg/kg skammta af romiplostimi var á bilinu 50 til 450 x 10⁹/l fyrir flesta sjúklingana. Af 271 sjúklingi sem fékk romiplostim í klínískum rannsóknum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga voru 55 (20%) 65 ára og eldri og 27 (10%) voru 75 ára og eldri. Enginn munur kom fram á öryggi og verkun hjá eldri og yngri sjúklingum í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Niðurstöður úr undirstöðu samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Öryggi og verkun romiplostims voru metin í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem lokið höfðu allavega einni meðferð áður en rannsóknin hófst og eru lýsandi fyrir allan skala slíkra sjúklinga með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Rannsókn S1 (20030212) mat sjúklinga sem höfðu ekki gengist undir miltisnám og sýndu ófullnægjandi svörun eða höfðu myndað óþol gagnvart fyrri meðferðarúrræðum. Sjúklingar höfðu verið greindir með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í 2,1 ár að miðgildi (á bilinu 0,1 til 31,6) þegar rannsóknin hófst. Við upphaf rannsóknar höfðu sjúklingar fengið að miðgildi 3 (á bilinu 1 til 7) meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga. Fyrri meðferðir voru barksterar (90%

sjúklinga), immúnóglóbúlín (76%), rituximab (29%), frumudrepandi meðferðir (21%), danazol (11%) og azathioprin (5%). Við upphaf rannsóknar var gildi blóðflagna að meðaltali $19 \times 10^9/l$.

Rannsókn S2 (20030105) mat sjúklinga sem höfðu gengist undir miltisnám og voru enn þá með blóðflagnafæð. Sjúklingar höfðu verið greindir með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í 8 ár að miðgildi (á bilinu 0,6 til 44,8) þegar rannsóknin hófst. Til viðbótar miltisnámi, höfðu sjúklingar gengist undir að miðgildi 6 (á bilinu 3 til 10) meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga áður en rannsóknin hófst. Fyrri meðferðir voru barksterar (98% sjúklinga), immúnóglóbúlín (97%), rituximab (71%), danazol (37%), frumudrepandi meðferðir (68%) og azathioprin (24%). Við upphaf rannsóknar var gildi blóðflagna að meðaltali $14 \times 10^9/l$.

Báðar rannsóknirnar voru með svipuðu sniði. Sjúklingunum (≥ 18 ára) var með slembivali skipti í hlutföllunum 2:1 og fengu annaðhvort 1 míkróg/kg upphafsskammt af romiplostimi eða lyfleysu. Sjúklingar fengu eina vikulega inndælingu undir húð í 24 vikur. Skammtar voru aðlagðar til að viðhalda (50 til $200 \times 10^9/l$) blóðflagnafjölda. Í báðum rannsóknum var virkni metin út frá aukningu á hlutfalli sjúklinga þar sem fram komu varanleg áhrif á blóðflögur. Miðgildi vikuskammts hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir miltisnám var að meðaltali 3 míkróg/kg og 2 míkróg/kg hjá sjúklingum sem ekki höfðu gengist undir miltisnám.

Varanleg áhrif á blóðflögur komu fram hjá marktækt hærra hlutfalli sjúklinga sem fékk romiplostim samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í báðum rannsóknum. Eftir fyrstu 4 vikurnar í rannsókninni viðhélt romiplostim blóðflagnafjölda $\geq 50 \times 10^9/l$ hjá 50% til 70% sjúklinga meðan á 6 mánaða meðferðartíma stóð í lyfleysustýrðu rannsóknunum. Af þeim sem fengu lyfleysu komu fram áhrif á blóðflögur hjá 0% til 7% sjúklinga meðan á 6 mánaða meðferðinni stóð. Samantekt helstu virkniendapunkta er sýnd hér á eftir.

Samantekt helstu niðurstaðna um virkni úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu

	Rannsókn 1 sjúklingar sem ekki höfðu gengist undir miltisnám		Rannsókn 2 Sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám		Sameinaðar rannsóknir 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Lyfleysa (n = 42)
Fjöldi (%) sjúklinga með varanlega blóðflagnasvörun^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(95% CI)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-gildi	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Fjöldi (%) sjúklinga með heildar blóðflagnasvörun^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-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Meðalfjöldi vikna með blóðflagnasvörun^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu björgunar meðferð^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-gildi	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Rannsókn 1 sjúklingar sem ekki höfðu gengist undir miltisnám		Rannsókn 2 Sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám		Sameinaðar rannsóknir 1 & 2	
	romiplostim (n = 41)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Lyfleysa (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Lyfleysa (n = 42)
Fjöldi (%) sjúklinga á föstum skammti með varanlega blóðflagnasvörun^c	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-gildi	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varanleg blóðflagnasvörun er skilgreind sem blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$ sex sinnum eða oftar á viku 18-25 í meðferðinni án þess grípa þyrfti til björgunarmeðferðar á einhverjum tímapunkti meðferðartímans.

^b Heildarblóðflagnasvörun er skilgreind sem skammvinn eða varanleg blóðflagnasvörun. Skammvinn blóðflagnasvörun var skilgreind sem vikulegur blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$ fjórum sinnum eða oftar á viku 2-25 í meðferðinni en án varanlegrar blóðflagnasvörunar. Eftir björgunarmeðferð af einhverju tagi er hugsanlegt að sjúklingur sýni ekki vikulega svörun í 8 vikur.

^c Fjöldi vikna þar sem blóðflagnasvörun varir er skilgreint sem fjöldi vikna með blóðflagnafjölda $\geq 50 \times 10^9/l$ á viku 2-25 í meðferðinni. Eftir björgunarmeðferð af einhverju tagi er hugsanlegt að sjúklingur sýni ekki vikulega svörun í 8 vikur.

^d Björgunarmeðferð er skilgreind sem meðferð af einhverju tagi í þeim tilgangi að hækka gildi blóðflagna. Sjúklingar sem þöfnuðust björgunarmeðferðar voru ekki teknir með þegar varanleg blóðflagnasvörun var skoðuð. Þær björgunarmeðferðir sem leyfðar voru í rannsókninni voru immúnóglóbúlín í bláæð, blóðflagnagjöf, and-D immúnóglóbúlín og barksterar.

^e Fastur skammtur skilgreindur sem innan við ± 1 mikróg/kg á síðustu 8 vikum meðferðar.

Niðurstöður rannsókna á fullorðnum sjúklingum með nýgreinda og viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga

Rannsókn S3 (20080435) var einarma, opin rannsókn á fullorðnum sjúklingum sem sýndu ófullnægjandi svörun (fjöldi blóðflagna $\leq 30 \times 10^9/l$) við fyrstu meðferð. 75 sjúklingar sem voru að miðgildi 39 ára (á bilinu 19 til 85 ára) voru skráðir í þessa rannsókn, þar af voru 59% þeirra kvenkyns.

Miðgildistími frá greiningu frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga til skráningar í rannsóknina var 2,2 mánuðir (á bilinu 0,1 til 6,6). Sextíu prósent sjúklinganna (n = 45) voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í < 3 mánuði og 40% (n = 30) voru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í ≥ 3 mánuði. Miðgildisfjöldi blóðflagna við skimun var $20 \times 10^9/l$. Fyrri meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga voru meðal annars barksterar, immúnóglóbúlín og and-D immúnóglóbúlín. Sjúklingar sem fengu þegar meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga með stöðugum skömmtum fengu að halda þeirri meðferð áfram á meðan rannsóknirnar stóðu yfir. Meðferðir með bráðalyfjum (þ.e. barksterar, immúnóglóbúlín í bláæð, blóðflagnagjöf, and-D immúnóglóbúlín, dapsone, danazol og azathioprin) voru leyfðar.

Sjúklingar fengu romiplostim með inndælingu undir húð einu sinni í viku yfir 12 mánaða meðferðartímabil, með einstaklingsbundinni skammtaálögun til að viðhalda fjölda blóðflagna ($50 \times 10^9/l$ til $200 \times 10^9/l$). Á meðan rannsóknin stóð yfir var vikulegur skammtur af romiplostim að miðgildi 3 mikróg/kg (25.-75. hundraðshlutamark: 2-4 mikróg/kg).

Af þeim 75 sjúklingum sem voru skráðir í rannsókn 20080435 fengu 70 (93%) blóðflagnasvörun $\geq 50 \times 10^9/l$ á 12 mánaða meðferðartímabilinu. Meðalfjöldi mánaða með blóðflagnasvörun á 12 mánaða meðferðartímabilinu var 9,2 (95% öryggismörk: 8,3; 10,1) mánuðir, miðgildið var 11 (95% öryggismörk: 10; 11) mánuðir. Kaplan Meier mat á miðgildistíma fram að fyrstu blóðflagnasvörun var 2,1 vikur (95% öryggismörk: 1,1; 3,0). Tuttugu og fjórir (32%) sjúklingar hlutu viðvarandi sjúkdómshlé án meðferðar, skilgreint þannig að blóðflagnafjöldanum $\geq 50 \times 10^9/l$ er viðhaldið í að minnsta kosti 6 mánuði án romiplostims og lyfjameðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af

ónæmistoga (samhliða meðferð eða bráðalyf). Miðgildistími þar til blóðflagnafjöldanum $\geq 50 \times 10^9/l$ var viðhaldið í hverri talningu í að minnsta kosti 6 mánuði var 27 vikur (á bilinu 6 til 57).

Í samþættri greiningu á verkun voru teknir með 277 fullorðnir sjúklingar með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í ≤ 12 mánuði og fengu að minnsta einn skammt af romiplostimi meðal þessara sjúklinga í 9 rannsóknunum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (rannsókn S3 meðtalin). Af þeim 277 sjúklingum sem fengu meðferð með romiplostimi voru 140 sjúklingar með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjúkdómstími < 3 mánuðir) og 137 sjúklingar voru með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (sjúkdómstími ≥ 3 til ≤ 12 mánuðir). Hlutfall sjúklinga sem náðu varanlegri blóðflagnasvörun, skilgreind sem að ná a.m.k. 6 vikulegum blóðflagnatalningum $\geq 50 \times 10^9/l$ á 18. viku til 25. viku meðferðar, var 50% (95% öryggismörk: 41,4% til 58,6% hjá þeim 140 sjúklingum með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga, og 55% (95% öryggismörk: 46,7% til 64,0%) hjá þeim 137 sjúklingum með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga. Miðgildishlutfallstími (Q1, Q3) með blóðflagnasvörun $\geq 50 \times 10^9/l$ var 100,0% (70,3%; 100,0%) hjá sjúklingum með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og 93,5% (72,2%; 100,0%) hjá sjúklingum með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga, tilgreint í sömu röð. Einnig var hlutfall sjúklinga sem þurftu bráðalyf 47,4% hjá sjúklingum með nýgreinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og 44,9% hjá sjúklingum með viðvarandi frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Niðurstöður rannsókna bornar saman við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir miltisnám

Rannsókn S4 (20060131) var opin, slembuð 52 vikna rannsókn þar sem sjúklingar fengu romiplostim eða hefðbundna lækni meðferð. Sjúklingar höfðu verið greindir með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í 2 ár að miðgildi (á bilinu 0,01 til 44,2) þegar rannsóknin hófst. Í rannsókninni voru sjúklingar metnir sem ekki höfðu gengist undir miltisnám með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga og fjöldi blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$. 157 sjúklingar fengu romiplostim með inndælingu undir húð einu sinni í viku með upphafsskammtinum 3 míkróg/kg sem var aðlagður meðan á rannsókninni stóð á skammtabilinu 1-10 míkróg/kg til að viðhalda blóðflagnafjölda á bilinu 50 til $200 \times 10^9/l$. 77 þátttakendur fengu hefðbundna meðferð í samræmi við hefðbundnar starfsvenjur á heilbrigðisstofnuninni eða klínískar leiðbeiningar.

Heildartíðni miltisnáms var 8,9% (14 af 157 þátttakendum) í romiplostim hópnum samanborið við 36,4% (28 af 77 þátttakendum) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem líkindahlutfallið (romiplostim samanborið við hefðbundna meðferð) var 0,17 (95% CI: 0,08; 0,35).

Heildartíðni meðferðarbrests var 11,5% (18 af 157 þátttakendum) í romiplostim hópnum samanborið við 29,9% (23 af 77 þátttakendum) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, þar sem líkindahlutfallið (romiplostim samanborið við hefðbundna meðferð) var 0,31 (95% CI: 0,15; 0,61).

Þrír af þátttakendum 157 sem var slembiraðað í romiplostim hópinn fengu ekki romiplostim. Hjá þeim 154 þátttakendum sem fengu romiplostim var miðgildi heildarútsætningar fyrir romiplostimi 52,0 vikur og var á bilinu 2 til 53 vikur. Algengasti vikuskammturinn var á bilinu 3-5 míkróg/kg (25-75 hundraðshlutamark, miðgildi 3 míkróg/kg).

Tveir af þátttakendum 77 sem var slembiraðað í hópinn sem fékk hefðbundna meðferð fengu enga hefðbundna meðferð. Hjá þeim 75 þátttakendum sem fengu að minnsta kosti einn skammt hefðbundinnar meðferðar var miðgildi heildarútsætningar hefðbundinnar meðferðar 51 vika og var á bilinu 0,4 til 52 vikur.

Fækkun á leyfilegum samhliða meðferðarúrræðum við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga

Í báðum tvíblindu samanburðarrannsóknum með lyfleysu fengu sjúklingar sem nú þegar voru á meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga með fastri skammtaáætlun, að halda áfram lyfjameðferðinni meðan á rannsókninni stóð (barksterar, danazol og/ eða azathioprin). Tuttugu og einn sjúklingur sem hafði ekki gengist undir miltisnám og 18 sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám

voru á meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (aðallega barksterar) þegar rannsóknin hófst. Hjá öllum (100%) þeim sjúklingum sem höfðu gengist undir miltisnám og fengu romiplostim var hægt að minnka skammtinn um meira en 25% eða hætta samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við lok meðferðartímans samanborið við 17% af þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá 73% sjúklinga sem höfðu ekki gengist undir miltisnám og fengu romiplostim var hægt að minnka skammtinn um meira en 25% eða hætta samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við lok meðferðartímans samanborið við 50% af þeim sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.5).

Blæðingar

Í öllum klínísku rannsóknunum á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga var öfugt samband milli blæðinga og fjölda blóðflagna. Öll klínískt mikilvæg ($\geq$ gráða 3) blæðingartilvik komu fram við fjölda blóðflagna $< 30 \times 10^9/l$. Öll blæðingartilvik $\geq$ gráða 2 komu frá við fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$. Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á heildartíðni blæðinga milli sjúklinga sem fengu romiplostim eða lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknunum tveimur með lyfleysu hjá fullorðnum greindu 9 sjúklingar frá blæðingu sem álitin var alvarleg (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] lyfleysa; líkindahlutfall [romiplostim/lyfleysa] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). Greint var frá blæðingum sem voru af gráðu 2 eða hærri hjá 15% sjúklinga sem fengu meðferð með romiplostimi og 34% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu (líkindahlutfall; [romiplostim/lyfleysa] = 0,35; 95% CI = (0,14; 0,85)).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður hjá börnum < 1 árs.

Öryggi og verkun romiplostims voru metin í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Rannsókn S5 (20080279) var 3. stigs rannsókn með 24 vikna meðferð með romiplostimi og rannsókn S6 (20060195) var 1./2. stigs rannsókn með 12 vikna meðferð með romiplostimi (allt að 16 vikur fyrir þá sem svöruðu og gátu tekið þátt í 4-vikna tímabili á mati á lyfjahvörfum).

Í báðum rannsóknum voru skráðir þátttakendur á barnsaldri (≥ 1 árs til < 18 ára) með blóðflagnafæð (skilgreint sem meðaltal 2 blóðflagnatalninga $\leq 30 \times 10^9/l$, með talningu í hvorugri $> 35 \times 10^9/l$ í báðum rannsóknum) með frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga óháð miltisnámi.

Í rannsókn S5 var 62 þátttakendum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu romiplostim ($n = 42$) eða lyfleysu ($n = 20$) og lagskipt í einn af 3 aldurshópum. Upphafsskammtur romiplostims 1 míkróg/kg og skammtar voru aðlagðir til að viðhalda (50 til $200 \times 10^9/l$) blóðflagnafjölda. Algengasti vikulegi skammturinn sem var notaður var 3-10 míkróg/kg og hámarksskammtur sem leyfður var í rannsókninni var 10 míkróg/kg. Sjúklingar fengu eina vikulega inndælingu undir húð í 24 vikur. Af 62 þátttakendum höfðu 48 þátttakendur frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði (32 þátttakendur fengu romiplostim og 16 þátttakendur fengu lyfleysu).

Aðalendapunkturinn var tíðni varanlegrar svörunar, skilgreint sem að ná a.m.k. 6 vikulegum blóðflagnatalningum $\geq 50 \times 10^9/l$ á 18. viku til 25. viku meðferðar. Í heildina náði marktækt stærri hluti sjúklinga í hópnum sem fékk romiplostim aðalendapunktinum borið saman við þátttakendur í hópnum sem fékk lyfleysu ($p = 0,0018$). Samtals 22 þátttakendur (52%) fengu viðvarandi blóðflagnasvörun í hópnum sem fékk romiplostim borið saman við 2 þátttakendur (10%) í hópnum sem fékk lyfleysu: ≥ 1 til < 6 ára 38% borið saman við 25%; ≥ 6 til < 12 ára 56% borið saman við 11%; ≥ 12 til < 18 ára 56% borið saman við 0.

Í undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði var tíðni varanlegrar svörunar einnig marktækt hærri í hópnum sem fékk romiplostim borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ($p = 0,0022$). Samtals 17 þátttakendur (53,1%) fengu viðvarandi blóðflagnasvörun í hópnum sem fékk romiplostim borið saman við 1 þátttakanda (6,3%) í hópnum

sem fékk lyfleysu: ≥ 1 til < 6 ára 28,6% samanborið við 25%; ≥ 6 til < 12 ára 63,6% samanborið við 0%; ≥ 12 til < 18 ára 57,1% samanborið við 0%.

Samsetning blæðingarlota var skilgreind sem klínískt mikilvæg blæðingartilvik eða notkun bráðalyfja til að fyrirbyggja klínískt mikilvæg blæðingartilvik í viku 2 til 25 á meðferðartímabilinu. Klínískt mikilvæg blæðing var skilgreind sem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 3,0 blæðing $\geq$ gráðu 2. Meðalfjöldi (SD) samsettra blæðingarlota var 1,9 (4,2) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 4,0 (6,9) hjá hópnum sem fékk lyfleysu með miðgildi (Q1, Q3) blæðingartilvika 0,0 (0; 2) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 0,5 (0; 4,5) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði var meðalfjöldi (SD) samsettra blæðingarlota 2,1 (4,7) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 4,2 (7,5) hjá hópnum sem fékk lyfleysu með miðgildi (Q1, Q3) blæðingartilvika 0,0 (0; 2) hjá hópnum sem fékk romiplostim og 0,0 (0; 4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Vegna þess að tölfræðileg prófun á tíðni notkunar bráðalyfja var ekki marktæk, var ekki hægt að gera tölfræðilega prófun á endapunktinum fjölda samsettra blæðingarlota.

Í rannsókn S6 var 22 þátttakendum slembiraðað í hlutfallinu 3:1 til að fá romiplostim ($n = 17$) eða lyfleysu ($n = 5$). Skammtar voru auknir í þrepum um 2 míkróg/kg á 2 vikna fresti og markfjöldi blóðflagna var $\geq 50 \times 10^9/l$. Meðferð með romiplostimi leiddi til tölfræðilega marktækt hærri tíðni blóðflagnasvörunar borið sama við lyfleysu ($p = 0,0008$). Af þessum 22 þátttakendum voru 17 þátttakendur með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði (14 þátttakendur fengu romiplostim og 3 þátttakendur fengu lyfleysu). Meðferð með romiplostimi leiddi til tölfræðilega marktækt hærri tíðni blóðflagnasvörunar borið sama við lyfleysu ($p = 0,0147$).

Börn sem höfðu lokið fyrri rannsókn með romiplostimi (þ.m.t. rannsókn S5) mátti skrá í rannsókn S7 (20090340), opna framhaldsrannsókn, þar sem lagt var mat á öryggi og verkun langtímagjafar romiplostims hjá börnum með blóðflagnafæð sem eru með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga.

Samtals 66 þátttakendur voru skráðir í þessa rannsókn, þ.á m. 54 þátttakendur (82%) sem lokið höfðu rannsókn S5. Af þeim fengu 65 þátttakendur (98,5%) a.m.k. 1 skammt af romiplostimi. Miðgildi (Q1, Q3) meðferðarlengdar var 135,0 vikur (95,0 vikur; 184,0 vikur). Miðgildi (Q1, Q3) meðalskammts á viku var 4,82 míkróg/kg (1,88 míkróg/kg; 8,79 míkróg/kg). Miðgildi (Q1, Q3) algengasta skammts sem þátttakendur fengu meðan á meðferðartímabilinu stóð var 5,0 míkróg/kg (1,0 míkróg/kg; 10,0 míkróg/kg). Af þátttakendunum 66 sem voru skráðir í rannsóknina voru 63 þátttakendur með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði. Allir þátttakendurnir 63 fengu a.m.k. 1 skammt af romiplostimi. Miðgildi (Q1, Q3) meðferðarlengdar var 138,0 vikur (91,1 vika; 186,0 vikur). Miðgildi (Q1, Q3) meðalskammts á viku var 4,82 míkróg/kg (1,88 míkróg/kg; 8,79 míkróg/kg). Miðgildi (Q1, Q3) algengasta skammts sem þátttakendur fengu meðan á meðferðartímabilinu stóð var 5,0 míkróg/kg (1,0 míkróg/kg; 10,0 míkróg/kg).

Í rannsókninni var heildartíðni blóðflagnasvörunar hjá þátttakendum (1 eða fleiri blóðflagnatalning $\geq 50 \times 10^9/l$ án bráðalyfja) 93,8% ($n = 61$) og var svipuð hjá öllum aldurshópum. Hjá öllum þátttakendum var miðgildi (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 30,0 mánuðir (13,0 mánuðir; 43,0 mánuðir) og miðgildistími (Q1, Q3) í rannsókn var 34,0 mánuðir (24,0 mánuðir; 46,0 mánuðir). Hjá öllum þátttakendum var miðgildishlutfall (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 93,33% (67,57%; 100,00%) og var svipað hjá öllum aldurshópum.

Hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði var heildartíðni blóðflagnasvörunar 93,7% ($n = 59$) og var svipuð hjá öllum aldurshópum. Hjá öllum þátttakendum var miðgildi (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 30,0 mánuðir (13,0 mánuðir; 43,0 mánuðir) og miðgildistími (Q1, Q3) í rannsókn var 35,0 mánuðir (23,0 mánuðir; 47,0 mánuðir). Hjá öllum þátttakendum var miðgildishlutfall (Q1, Q3) mánaða með blóðflagnasvörun 93,33% (67,57%; 100,00%) og var svipað hjá öllum aldurshópum.

Samtals 31 þátttakandi (47,7%) notaði samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga meðan á rannsókninni stóð þ.m.t. 23 þátttakendur (35,4%) sem notuðu bráðalyf og 5 þátttakendur (7,7%) sem notuðu samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga

við upphaf. Algengi samhliða meðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hjá þátttakendum sýndi tilhneigingu í átt að lækkun við framvindu rannsóknarinnar; úr 30,8% (vika 1 til 12) í < 20,0% (vika 13 til 240) og síðan 0% frá viku 240 til loka rannsóknarinnar.

Hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði notuðu 29 þátttakendur (46,0%) samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga meðan á rannsókninni stóð þ.m.t. 21 þátttakandi (33,3%) sem notaði bráðalyf og 5 þátttakendur (7,9%) sem notuðu samhliða meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga við upphaf. Algengi samhliða meðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga hjá þátttakendum sýndi tilhneigingu í átt að lækkun við framvindu rannsóknarinnar; úr 31,7% (vika 1 til 12) í < 20,0% (vika 13 til 240) og síðan 0% frá viku 240 til loka rannsóknarinnar.

Algengi notkunar bráðalyfja hjá þátttakendum sýndi tilhneigingu í átt að lækkun við framvindu rannsóknarinnar; úr 24,6% (vika 1 til 12) í < 13,0% (vika 13 til 216) og síðan 0% frá viku 216 til loka rannsóknarinnar. Svipuð lækkun á algengi notkunar bráðalyfja hjá þátttakendum sást við framvindu rannsóknarinnar hjá undirhópi þátttakenda með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem stóð yfir í > 12 mánuði; úr 25,4% (vika 1 til 12) í ≤ 13,1% (vika 13 til 216) og síðan 0% frá viku 216 til loka rannsóknarinnar.

Rannsókn S8 (20101221) var 3. stigs, langtíma, einarma, opin, fjölsetra rannsókn á 203 börnum með greinda frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga í að minnsta kosti 6 mánuði og sem höfðu fengið að minnsta kosti 1 meðferð við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (fyrir utan romiplostim) eða gátu ekki fengið aðrar meðferðir við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga. Romiplostim var gefið einu sinni í viku með inndælingu undir húð. Byrjað var að gefa skammtinn 1 mikróg/kg sem var hækkaður vikulega þar til hámarksskammtinum 10 mikróg/kg var náð til að ná blóðflagnafjölda á milli $50 \times 10^9/l$ og $200 \times 10^9/l$. Miðgildisaldur sjúklinga var 10 ár (á bilinu 1 til 17 ár) og lengd meðferðar var að miðgildi 155,9 (á bilinu 8,0 til 163,0) vikur.

Meðal- (SD) og miðgildishlutfall tíma með blóðflagnasvörun (blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$) innan fyrstu 6 mánaða frá upphafi meðferðar með romiplostimi án notkunar bráðalyfja síðastliðnar 4 vikur var 50,57% (37,01) og 50,0%, tilgreint í sömu röð. Alls fengu sextíu (29,6%) sjúklingar bráðalyf. Bráðalyf (þ.e. barksterar, blóðflagnagjöf, immúnóblóbúlín í bláæð, azathioprin, and-D immúnóglóbúlín og danazol) voru leyfð.

Rannsókn S8 mat einnig retíkúlín- og kollagenmyndun í beinmerg ásamt frávikum hjá börnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga sem fengu meðferð með romiplostimi. Aðlagður Bauermeister einkunnakvarði var notaður við mat á retíkúlíni og kollageni, en litningarannsóknir og *in situ* þáttapörun með flúrljómun (FISH) voru notuð til að staðfesta frávik í beinmerg. Retíkúlín og kollagen voru metin hjá sjúklingum á ári 1 (hópur 1) eða ári 2 (hópur 2), byggt á úthlutun í hópa við skráningu í rannsóknina, samanborið við grunnildi beinmergs við upphaf rannsóknarinnar. Frá alls 79 skráðum sjúklingum í hópnum 2 var hægt að meta 27 sjúklinga af 30 (90%) í hópi 1 og 36 sjúklinga af 49 (73,5%) í hópi 2 út frá vefjasýni úr beinmerg. Greint var frá aukinni retíkúlín trefjamyndun hjá 18,5% (5 af 27) sjúklinga í hópi 1 og 47,2% (17 af 36) sjúklinga í hópi 2. Engir sjúklinganna í báðum hópum greindust með kollagenhershli eða frávik í beinmerg sem voru í ósamræmi við undirliggjandi greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf romiplostims fela í sér tilhneigingu að ákveðnu markmiði varðandi dreifingu og brotthvarf, sem er aðallega miðlað af thrombopoietin viðtökum á blóðflögum og öðrum frumum af blóðflagnagerð eins og t.d. blóðflagnaforverum (megakaryocyte).

Frásög

Eftir gjöf 3 til 15 mikróg/kg af romiplostimi undir húð var hámarksþéttni romiplostims í sermi náð hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga eftir 7-50 klst. (miðgildi 14 klst). Þéttni í

sermi var mismunandi milli sjúklinga og var ekki í samræmi við þann skammt sem var gefinn. Þéttni romiplostims í sermi virðist vera í öfugu hlutfalli við fjölda blóðflagna.

Dreifing

Dreifirúmmál romiplostims eftir gjöf í bláæð minnkaði ólínulega frá 122, 78,8 til 48,2 ml/kg fyrir skammta til inndælingar í bláæð sem voru 0,3, 1,0 og 10 mikróg/kg tilgreindir í sömu röð, hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessi ólínulega minnkun á dreifirúmmáli er í samræmi við sérhæfða bindingu romiplostims (við blóðflöguförvera og blóðflögur), sem hugsanlega mettast við stærri skammta.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs romiplostims hjá sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga var á bilinu 1 til 34 dagar (miðgildi 3,5 dagar).

Brotthvarf romiplostim úr sermi er að hluta háður thrombopoietin viðtökum á blóðflögum. Það veldur því fyrir gefinn skammt að hjá sjúklingum með mikinn fjölda blóðflagna er þéttni í sermi lág og öfugt (*vice versa*). Í annarri klínískri rannsókn á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga sást ekki uppsöfnun á romiplostimi í sermi eftir 6 vikuskammta (3 mikróg/kg).

Sérstakir hópar

Lyfjahlvörf romiplostims hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Ekki virðist vera sem aldur, þyngd eða kyn hafi áhrif á lyfjahlvörf romiplostims sem skipta klínískt máli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturvekunum eftir endurtekna skammta voru gerðar á rottum í 4 vikur og í öpum í allt að 6 mánuði. Almenn gildir að áhrif sem komu fram í þessum rannsóknum tengdust verkun romiplostims á blóðflögur og voru svipuð óháð því hversu lengi rannsóknin stóð yfir. Viðbrögð á stungustað tengdust einnig gjöf romiplostims. Mergnetjuhersli (myelofibrosis) hafa sést í beinmerg rotta við allar skammtastærðir sem voru prófaðar. Í þessum rannsóknum sást mergnetjuhersli ekki í dýrum þegar 4 vikur voru liðnar frá því að meðferð lauk, sem gefur til kynna að það geti gengið til baka.

Í eins mánaðar rannsókn á eiturvekunum hjá rottum og öpum sást lítilsháttar fækkun rauðra blóðkorna, lækkun á blóðkornaskilum (hematocrit) og minnkaður blóðrauði. Einnig komu fram örvandi áhrif á framleiðslu hvítra blóðkorna, einnig jókst lítillega fjöldi hlutleysiskyrninga, eitifruma, einkjörnunga og eósínfíkla. Í aparannsókninni sem stóð lengur yfir sáust engin áhrif á frumulínur rauðra og hvítra blóðkorna þegar romiplostim var gefið í 6 mánuði þar sem gjöfum romiplostims var fækkað úr þremur á viku í eina á viku. Að auki hafði romiplostim ekki áhrif á fjölda frumulínur rauðra og hvítra blóðkorna samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í 3. stigs lykilrannsóknunum.

Vegna myndunar hlutleysandi mótefna minnkuðu lyfhrif romiplostims hjá rottum þegar það var gefið í lengri tíma. Rannsóknir á eiturvekunum á lyfjahlvörf sýndu engar milliverkanir mótefnanna við mælda þéttni. Þrátt fyrir að stórir skammtar hafi verið prófaðir í dýrarrannsóknunum er ekki hægt að meta öryggismörk vegna munar á rannsóknartegundum og mönnum hvað varðar næmi fyrir lyfhrifum romiplostims og áhrifa hlutleysandi mótefna.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Krabbameinsvaldandi áhrif romiplostims hafa ekki verið metin. Því eru krabbameinsvaldandi áhrif romiplostims í mönnum óþekkt.

Eiturverkanir á æxlun

Hlutleysandi mótefni mynduðust í öllum rannsóknum á þroska, þau geta haft hamlandi áhrif á romiplostim. Í rannsóknum á fóstur- og fósturvísisþroska hjá músum og rottum kom fram lækkuð líkamsþyngd móður aðeins hjá músum. Hjá músum voru vísbendingar um aukna tíðni fósturláta eftir hreiðrun. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum kom í ljós lengri meðganga og lítið aukin tíðni burðarmálsdauða. Vitað er að romiplostim berst yfir fylgju hjá rottum og getur borist frá móður til fósturs og örvað blóðflagnamyndun í fóstri. Romiplostim hafði engin merkjanleg áhrif á frjósemi hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Súkrósi
L-histidín
Saltsýra (til að stilla pH)
Pólýsorbit 20

Leysir:
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 25°C og í 24 klst. við 2°C - 8°C, þegar lyfið er varið gegn ljósi og geymt í upprunalegu hettuglasi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 25°C eða 24 klst. í kæli (2°C - 8°C), geymt varið gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má geyma utan kælis í 30 sólarhringa við stofuhita (allt að 25°C) ef geymt í upprunalegu öskjunni.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Duft:

5 ml stakskammta hettuglas (glært gler af gerð I) með tappa (klóróbútýl gúmmí), innsigli (ál) og smelluloki (pólýprópýlen).

Leysir:

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn: Áfyllt sprauta (gler af gerð 1 með gúmmí sprautustimpli úr brómóbútýlgúmmí) sem inniheldur 0,72 ml af vatni fyrir stungulyf til blöndunar.

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn: Áfyllt sprauta (gler af gerð 1 með gúmmí sprautustimpli úr brómóbútýlgúmmí) sem inniheldur 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf til blöndunar.

Pakkningastærð:

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn:

Nplate er fánlegt sem 1 pakkning eða fjölpakkning sem samanstendur af 4 pakkningum. Hver pakkning inniheldur:

- 1 hettuglas með 250 míkrogrömmum af romiplostimi.
- 1 áfyllta sprautu sem inniheldur 0,72 ml af vatni fyrir stungulyf til blöndunar.
- 1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas.
- 1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.
- 1 sæfða öryggisnál.
- 4 sprittþurrkur.

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn:

Nplate er fánlegt sem 1 pakkning eða fjölpakkning sem samanstendur af 4 pakkningum. Hver pakkning inniheldur:

- 1 hettuglas með 500 míkrogrömmum af romiplostimi.
- 1 áfyllta sprautu sem inniheldur 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf til blöndunar.
- 1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas.
- 1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.
- 1 sæfða öryggisnál.
- 4 sprittþurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nplate er sæft en án rotvarnarefna og er einungis til notkunar í eitt skipti. Upplausn Nplate skal fara fram með smitgát við gildaðar aðstæður.

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn skal leysa upp í 0,72 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 0,5 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 250 míkrog af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglasa hér á eftir).

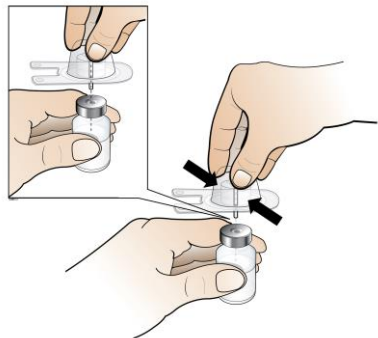
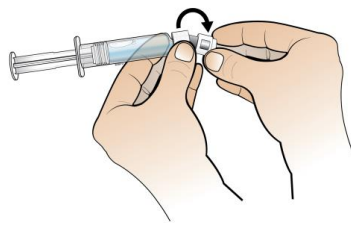
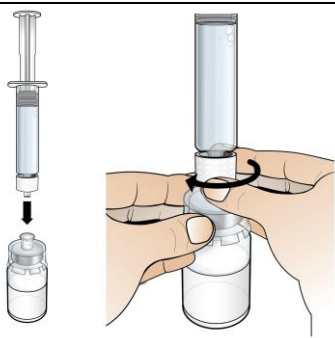
Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn

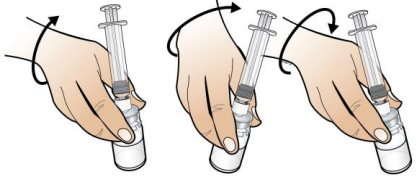
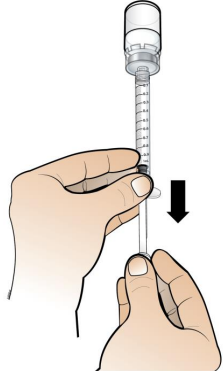
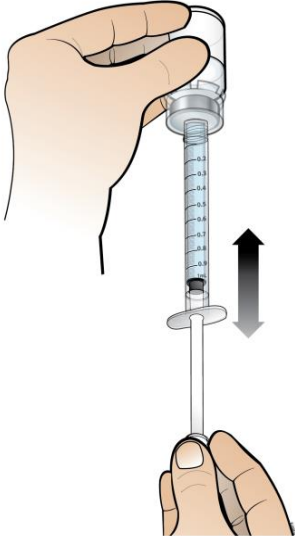
Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn skal leysa upp í 1,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 1 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 500 míkrog af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglasa hér á eftir).

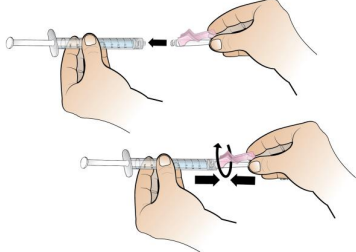
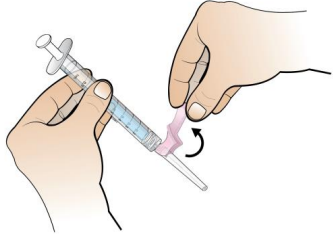
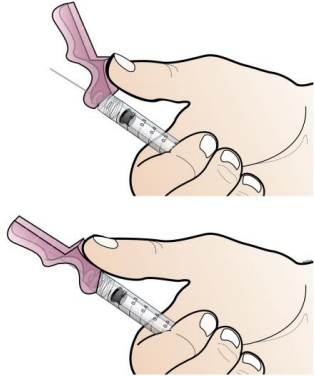
Innihald hettuglasa:

Nplate einnota hettuglas	Heildarmagn romiplostims í hettuglasi		Rúmmál sæfðs vatns fyrir stungulyf		Magn lyfs sem er gefið og rúmmál	Lokastyrkur
250 míkróg	375 míkróg	+	0,72 ml	=	250 míkróg í 0,50 ml	500 míkróg/ml
500 míkróg	625 míkróg	+	1,20 ml	=	500 míkróg í 1,00 ml	500 míkróg/ml

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 25°C eða 24 klst. í kæli (2°C - 8°C), geymt varið gegn ljósi.

1.	Fjarlægð plasthettuna af Nplate hettuglasinu með duftinu og hreinsið gúmmítappann með meðfylgjandi sprittþurrku.	
2.	Festu millistykkið á Nplate hettuglasið. Byrjaðu á að opna umbúðir millistykkisins með því að fjarlægja pappirsbakhliðina án þess að taka millistykkið úr pakkningunni. Hafðu hettuglasið á borðinu og þrýstu millistykkinu niður í miðju gúmmítappans á hettuglasinu þar til það er tryggilega fest. Athugið: Til að forðast mengun lyfsins má hvorki snerta odd millistykkisins né Luer lock sprautunnar.	
3.	Fjarlægð umbúðir millistykkisins og fleygið þeim.	
4.	Festið stimpilstöngina við áfylltu sprautuna með vatni fyrir stungulyf, með því að snúa stimpilstönginni réttsælis á sprautustimpilinn þar til þú finnur fyrir örlítilli mótstöðu.	
5.	Haltu áfylltu sprautunni með vatni fyrir stungulyf í annarri hendi og beygðu fremsta hlutann á hvítu plasthlífinni niður á við með hinni hendinni. Við þetta brotnar innsiglið á hvítu plasthlífinni. Þegar búið er að brjóta innsiglið er hlífin tekin af til að fjarlægja gráu gúmmíhlífina af fremsta hluta sprautunnar, sem er gegnsær.	
6.	Hafðu hettuglasið áfram á borðinu og festu áfylltu sprautuna með vatni fyrir stungulyf á millistykkið á hettuglasinu: Haltu við ystu brún millistykkisins með annarri hendi og snúðu fremsta hluta sprautunnar réttsælis með hinni hendinni þar til þú finnur fyrir örlítilli mótstöðu.	

7. <u>Dælið öllu vatninu mjög hægt og varlega</u> á duftið í hettuglasinu. Vatnið ætti að renna hægt yfir duftið. Hvirflið hettuglasinu VARLEGA þar til allt duftið er uppleyst og vökvinn í hettuglasinu er tær og litlaus. <u>Ekki hrista hettuglasið</u> Athugið: Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax eftir blöndun. Ef uppleyst lyfið er ekki notað strax, á ekki að taka sprautuna af millistykkinu, til að koma í veg fyrir örverufræðilega mengun.	 Athugið: Það getur tekið allt að 2 mínútur fyrir duftið að leysast upp að fullu.
Áður en lengra er haldið: Skoðið uppleysta lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar. Uppleyst lausnin á að vera tær og litlaus og hana á ekki að nota ef í henni eru agnir og/eða ef hún er mislit. Gangið úr skugga um að lausnin sé uppleyst að fullu áður en sprautan er fjarlægð.	
8. Fjarlægið tómu áfylltu sprautuna af millistykkinu.	
9. Taktu 1 ml sprautuna úr pakkningunni. Festu 1 ml sprautuna við millistykkið sem er á hettuglasinu með <u>uppleystu lausninni</u> með því að snúa oddi sprautunnar ofaní millistykkið þar til þú finnur fyrir örlítilli mótstöðu.	
10. Snúðu samsetningunni með sprautunni og hettuglasinu á hvolf þannig að hettuglasið með uppleystu lausninni sé fyrir ofan sprautuna. Dragðu alla lausnina upp í sprautuna. Tryggið að stimpillinn haldist í sprautunni.	
11. Tryggið að réttur skammtur af lausn fyrir sjúklinginn sé í sprautunni með því að sprauta umframmagni af lausn aftur í hettuglasið. Athugið: Fjarlægið allar loftbólur úr sprautunni til að tryggja að rétt magn af lausn sé í sprautunni.	

12. Snúið sprautuna af millistykkinu fyrir hettuglasið. Festið öryggisnálina á sprautuna með lyfinu í með því að snúa nálinni réttsælis upp á odd Luer lock sprautunnar.	
13. Undirbúið stungustaðinn með nýrri sprittþurrku. Togið bleiku öryggishlífina aftur á bak í átt að sprautunni og frá nálinni. Fjarlægið glæru nálarhlífina af nálinni sem er tilbúin til notkunar með því að halda sprautunni í annarri hendi og draga hlífina varlega beint af með hinni hendinni.	
14. Gefðu lyfið með inndælingu undir húð samkvæmt leiðbeiningum á hverjum stað og að viðhafðri smitgát.	
15. Virkið bleiku öryggishlífina eftir inndælinguna með því að þrýsta hlífinni fram með sömu hendi þar til þú heyrir og/eða finnur smell.	
16. Fargið sprautunni og nálinni tafarlaust í þar til gert ílát fyrir beitta hluti.	

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. febrúar 2009

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal fá upplýsingar um eftirfarandi fræðsluefni samþykktar hjá viðeigandi yfirvöldum í hverju landi og verður að fylgja áætluninni í hverju landi fyrir sig.

Skammtaútreikningar

- Læknar sem ávísa romiplostim er séð fyrir skammtareikni til að einfalda útreikninga á réttum skammti og sem leiðbeiningar fyrir rétta blöndun, þynningu (ef þörf er á) og lyfjagjöf.

Þjálfunarpakki fyrir lyfjagjöf í heimahúsi

- Læknar sem lýsa áhuga á að ákveðnir sjúklingar hefji eigin lyfjagjöf fá þjálfunarpakka fyrir lyfjagjöf í heimahúsi fyrir þá sjúklinga. Þjálfunarpakkinn fyrir lyfjagjöf í heimahúsi inniheldur upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um hvernig á að velja og þjálfa sjúklinga til þess að gefa sjálfum sér romiplostim og upplýsingar fyrir sjúklinga, til að aðstoða þá við undirbúning gjafar og að gefa sér sjálfum réttan skammt af romiplostimi.
- Börn mega ekki gefa sér Nplate sjálf, þjálfunarpakki fyrir lyfjagjöf í heimahúsi er ætlaður til notkunar fyrir fullorðna en ekki börn.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nplate 125 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn
romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 125 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,25 ml af lausn 125 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Mannítól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn.

1 hettuglas.

4 hettuglös.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 125 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nplate 125 µg stungulyfsstofn
romiplostim
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

125 µg

6. ANNÐ

Amgen Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn
romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 250 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn
250 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn.

1 hettuglas.

4 hettuglös.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið
gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 250 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nplate 250 µg stungulyfsstofn
romiplostim
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 µg

6. ANNÐ

Amgen Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn
romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 500 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn
500 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn.

1 hettuglas.

4 hettuglös.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið
gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 500 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nplate 500 µg stungulyfsstofn
romiplostim
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 µg

6. ANNÐ

Amgen Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR BLÖNDUNARPAKKNINGU, ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 250 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn 250 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Duft: Mannitól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.
Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innihald fjölpakkningar, ekki má selja stakar pakkningar.

1 pakkning inniheldur:

1 hettuglas með dufti fyrir stungulyf, lausn.

1 áfyllta sprautu sem inniheldur 0,72 ml af leysi.

1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.

1 sæft millistykki fyrir hettuglas.

1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.

1 sæfða öryggisnál.

4 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/497/006 – 1 pakkning

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 250 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR BLÖNDUNARPAKKNINGU, MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 250 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn 250 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Duft: Mannitól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.
Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 pakking inniheldur:

Fjölpakkingu sem samanstendur af 4 pakkingum.

Hver pakking inniheldur:

1 hettuglas með dufti fyrir stungulyf, lausn.

1 áfyllta sprautu sem inniheldur 0,72 ml af leysi.

1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.

1 sæft millistykki fyrir hettuglas.

1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.

1 sæfða öryggisnál.

4 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/497/005 – 1 pakkning

EU/1/08/497/006 – 4 pakkningar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 250 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

VATN FYRIR STUNGULYF MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Nplate
Vatn fyrir stungulyf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,72 ml

6. ANNÐ

250 µg pakkning

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR BLÖNDUNARPAKKNINGU, ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 500 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 500 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Duft: Mannitól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.
Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innihald fjölpakkningar, ekki má selja stakar pakkningar.

1 pakkning inniheldur:

1 hettuglas með dufti fyrir stungulyf, lausn.

1 áfyllta sprautu sem inniheldur 1,2 ml af leysi.

1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.

1 sæft millistykki fyrir hettuglas.

1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.

1 sæfða öryggisnál.

4 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/497/008 – 1 pakkning

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 500 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR BLÖNDUNARPAKKNINGU, MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn romiplostim

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglas sem inniheldur 500 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 500 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Duft: Mannitól (E421), súkrósi, l-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.
Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 pakking inniheldur:

Fjölpakkingu sem samanstendur af 4 pakkingum.

Hver pakking inniheldur:

- 1 hettuglas með dufti fyrir stungulyf, lausn.
- 1 áfyllta sprautu sem inniheldur 1,2 ml af leysi.
- 1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas.
- 1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.
- 1 sæfða öryggisnál.
- 4 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun: 24 klst. við 25°C eða í kæli (2°C – 8°C) ef geymt í upprunalegu hettuglasi og varið gegn ljósi.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/497/007 – 1 pakkning

EU/1/08/497/008 – 4 pakkningar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nplate 500 míkrogrömm

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

VATN FYRIR STUNGULYF MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Nplate
Vatn fyrir stungulyf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,2 ml

6. ANNÐ

500 µg pakkning

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nplate 125 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn

Romiplostim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Nplate og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nplate
3. Hvernig nota á Nplate
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nplate
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nplate og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Nplate er romiplostim sem er prótein notað til að meðhöndla sjúklinga með of fáar blóðflögur vegna frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga (immune primary thrombocytopenia). Frumkomin blóðflagnafæð af ónæmistoga er sjúkdómur þar sem ónæmiskerfi líkamans eyðir eigin blóðflögum. Blóðflögur eru frumurnar í blóðinu sem hjálpa við að loka sárum og mynda blóðkekki. Of fáar blóðflögur getur orsakað mar og alvarlegar blæðingar.

Nplate er notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga hvort sem miltað hefur verið fjarlægt eða ekki og sem hafa áður verið meðhöndlaðir árangurslaust með barksterum eða immúnóglóbúlínum. Nplate er einnig notað til meðhöndlunar hjá börnum 1 árs og eldri með langvinna frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga, hvort sem miltað hefur verið fjarlægt eða ekki og sem hafa áður verið meðhöndlaðir árangurslaust með barksterum eða immúnóglóbúlínum.

Nplate virkar með því að örva beinmerg (hluti beins sem framleiðir blóðfrumur) til að framleiða fleiri blóðflögur. Þetta ætti að hjálpa við að koma í veg fyrir mar og blæðingar af völdum frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga.

2. Áður en byrjað er að nota Nplate

Ekki má nota Nplate

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir romiplostimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem eru framleidd með DNA tækni þar sem örveran *Escherichia coli* (*E. coli*) er notuð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Ef þú hættir að nota Nplate er líklegt að blóðflögum fækki aftur (blóðflagnafæð). Ef þú hættir að nota Nplate þarf að fylgjast með fjölda blóðflagna hjá þér og lækknirinn mun ræða við þig um viðeigandi forvarnaðgerðir.
- Ef þú ert í hættu á að fá blóðtappa eða ef myndun blóðtappa er algeng í fjölskyldu þinni. Hættan á blóðtappa getur einnig aukist:
 - við skerta lifrarstarfsemi;
 - með hækkandi aldri (≥ 65 ára);
 - við rúmlegu;
 - við krabbamein;
 - við inntöku getnaðarvarnarpillu eða hormónameðferðar;
 - ef þú hefur nýlega verið í aðgerð eða orðið fyrir meiðslum;
 - með ofþyngd;
 - við reykingar.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Nplate er notað.

Mjög mikill fjöldi blóðflagna getur aukið hættu á blóðsega. Lækknirinn mun aðlaga skammta af Nplate til að tryggja að blóðflagnafjöldinn verði ekki of mikill.

Breytingar í beinmerg (aukin þéttni retíkúlíns og hugsanleg netjuhersli í beinmerg)

Langtímanotkun Nplate getur valdið breytingum í beinmerg. Þessar breytingar geta leitt til óeðlilegra blóðfrumna og minni myndunar blóðfrumna í líkamanum. Væg gerð þessara beinmergsbreytinga hefur komið fram í klínískum rannsóknum á Nplate og kallast „aukin þéttni retíkúlíns“. Ekki er vitað hvort þetta getur leitt til alvarlegri gerðar sem kallast „netjuhersli“. Merki um breytingar í beinmerg geta komið fram sem óeðlileg gildi í blóðprófum. Lækknirinn ákveður hvort þörf sé á beinmergsprófum í kjölfar óeðlilegra niðurstaðna úr blóðprófum eða hvort stöðva skuli notkun Nplate.

Versnun krabbameins í blóði

Lækknirinn gæti ákveðið að taka vefjasýni úr beinmerg til að staðfesta greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga og að ekki sé um annað að ræða svo sem mergmisþroskun (MDS). Ef þú ert með mergmisþroska og færð Nplate getur orðið aukning á kímfrumum og mergmisþroski getur versnað og þróast í brátt kyrningahvítblæði, sem er tegund blóðkrabbameins.

Skortur á svörun við romiplostimi

Ef engin svörun við romiplostimi kemur fram eða ef illa gengur að viðhalda blóðflagnasvörun með romiplostim meðferð leitar lækknirinn ástæðunnar, þ.á m. hvort til staðar sé aukning á beinmergsþráðum (retíkúlín) eða hvort myndast hafi mótefni sem vega upp á móti virkni romiplostims.

Börn og unglingar

Nplate er ekki ætlað til notkunar fyrir börn yngri en 1 árs.

Notkun annarra lyfja samhliða Nplate

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú ert einnig að nota lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa (segavarnarlyf eða lyf gegn blóðflagnamyndun) er meiri hættu á blæðingu. Lækknirinn ræðir þetta við þig.

Ef þú tekur barkstera, danazol og/eða azathioprin, sem þú gætir verið að nota til meðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga, gæti þurft að minnka skammta eða hætta notkun þeirra þegar Nplate er notað samhliða.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki er mælt með notkun Nplate ef þú ert barnshafandi, nema lækinn mæli svo fyrir.

Ekki er vitað hvort romiplostim finnst í brjóstamjólk. Ekki er mælt með notkun Nplate ef þú ert með barn á brjósti. Þegar tekin er ákvörðun hvort hætta skuli brjóstagið eða hætta meðferð með romiplostimi skal meta ávinning brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning romiplostim meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Þú ættir að ræða við lækinn áður en þú ekur eða notar vélar þar sem sumar aukaverkanir (t.d. tímabundin svimköst) geta skert getuna til að framkvæma slík verk á öruggan hátt.

3. Hvernig nota á Nplate

Fullorðnir og börn (1 til 17 ára):

Nplate er gefið undir beinu eftirliti læknisins sem fylgist vel með því að þér sé gefið rétt magn af Nplate.

Nplate er gefið einu sinni í viku með sprautu undir húð.

Upphafsskammturinn er 1 míkrogramm Nplate á kílógramm líkamsþyngdar einu sinni í viku. Læknirinn segir þér hversu mikið þú þarft að nota. Gefa skal Nplate einu sinni í viku til að viðhalda fjölda blóðflagna. Læknirinn tekur blóðsýni reglulega til að fylgjast með hvernig blóðflögurnar svara meðferð og breyta skammtinum ef þörf þykir.

Þegar náðst hefur stjórn á fjölda blóðflagna fylgist læknirinn áfram reglulega með blóðmyndinni. Skammtinum gæti verið breytt enn frekar til að viðhalda stjórn á blóðflögunum til lengri tíma.

Börn (1 til 17 ára): til viðbótar við að aðlaga skammtinn á grundvelli fjölda blóðflagna metur læknirinn einnig líkamþyngdina reglulega til að aðlaga skammtinn.

Ef notaður er stærri skammtur af Nplate en mælt er fyrir um

Læknirinn tryggir að þú fái rétt magn af Nplate. Ekki er víst að þú finnir fyrir líkamlegum einkennum ef þér hefur verið gefið meira Nplate en þú áttir að fá en fjöldi blóðflagna getur hækkað mjög mikið sem getur leitt til blóðsega. Ef lækninn grunar að þú hafir fengið meira magn Nplate en þú átt að fá er mælt með því að fylgst verði með einkennum aukaverkana og að þú fái tafarlaust viðeigandi meðferð.

Ef notaður er minni skammtur af Nplate en mælt er fyrir um

Læknirinn tryggir að þú fái rétt magn af Nplate. Ekki er víst að þú finnir fyrir líkamlegum einkennum ef þér hefur verið gefið minna Nplate en þú áttir að fá en fjöldi blóðflagna getur minnkað mikið sem getur aukið hættu á blæðingu. Ef lækninn grunar að þú hafir fengið minna magn Nplate en þú átt að fá er mælt með því að fylgst verði með einkennum aukaverkana og að þú fái tafarlaust viðeigandi meðferð.

Ef gleymist að nota Nplate

Ef þú hefur misst af Nplate skammti ræðir læknirinn við þig um tímasetningu næsta skammts.

Ef hætt er að nota Nplate

Ef þú hættir að nota Nplate er líklegt að blóðflögum fækki aftur (blóðflagnafæð). Læknirinn ákveður hvort þú hættir að nota Nplate.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir hjá fullorðnum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur;
- ofnæmisviðbrögð;
- sýking í efri hluta öndunarvegna.

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- beinmergssjúkdómur, m.a. aukning á beinmergsþráðum (retíkúlín);
- svefnerfiðleikar (svefnleysi);
- sundl;
- stingir og dofi í höndum eða fótum (náladofi);
- mígreni;
- roði í húð (andlitsroði);
- blóðtappi í lungnaslagæð (lungnablóðrek);
- ógleði;
- niðurgangur;
- kviðverkur;
- meltingartruflun;
- hægðatregða;
- húðkláði;
- blæðingar undir húð (flekklæðing);
- mar;
- útbrot;
- verkir í liðum;
- vöðvaverkur eða slappleiki (vöðvaþrautir);
- verkur í höndum og fótum;
- vöðvakrampi;
- bakverkur;
- beinverkir;
- þreyta;
- viðbrögð á stungustað;
- bólga í höndum og fótum (bjúgur í útæðum);
- flensulík einkenni (inflúensulík veikindi);
- verkir;
- þróttleysi;
- sóthiti;
- kuldahrollur;
- mar;
- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum (ofnæmisbjúgur);

- maga- og garnabólga;
- hjartsláttarónot;
- skútabólga;
- bólga í vegum sem flytja loft til lungna (berkjubólga);
- blóðtappi í bláæðum (segamyndun í djúpbláæð).

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum (geta komið fram í blóð- eða þvagprufum)

- of fáar blóðflögur (blóðflagnafæð) og of fáar blóðflögur (blóðflagnafæð) eftir að notkun Nplate er hætt;
- óeðlilega margar blóðflögur (blóðflagnafjölgun);
- blóðleysi.

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- beinmergsbilun; sjúkdómur í beinmerg sem veldur örmyndun (mergnetjuhersli); miltisstækkun; blæðing úr leggöngum, blæðing úr endaþarmi; blæðing úr munni; blæðing á stungustað;
- hjartaáfall (hjartadrep); aukin hjartsláttartíðni;
- sundl eða svimi (eins og allt hringsnúist);
- vandamál tengd augum, þ.m.t.: blæðing í auga (blæðing í slímhúð augans); erfiðleikar við sjónstillingu eða þokusýn (sjónstillingartruflun, doppelþjúgur eða augnsjúkdómar); blinda; kláði í augum; aukin táramyndun; eða sjóntruflanir;
- vandamál tengd meltingarfærum, þ.m.t.: uppköst; vond lykt úr vitum; kyngingarerfiðleikar; meltingartruflanir eða brjóstsviði (bakflæðissjúkdómur); blóð í hægðum; óþægindi í maga; sár í munni eða munnbólga; mislitun tanna;
- þyngdartap; þyngdaraukning; áfengisóþol; lystarleysi (eða minnkuð matarlyst); vökvaskortur;
- almenn vanlíðan; brjóstverkur; píringur; andlitsþjúgur; hitatilfinning; hækkaður líkamshiti; tilfinning um tugaóstyrk;
- influensa; staðbundin sýking; bólga í nefgöngum og hálsi;
- vandamál tengd nefi og hálsi þ.m.t.: hósti; nefrennsli; þurrkur í hálsi; mæði eða erfiðleikar við að anda; nefstífla; sársaukafull öndun;
- eymsli og þroti í liðum vegna þvagsýru (niðurbrotsefnis út fæðu) (þvagsýrugigt);
- vöðvastífleiki; vöðvamáttleysi; verkir í öxlum; vöðvakippir;
- vandamál tengd taugakerfinu þ.m.t. vöðvakippir; bragðskynstruflanir; minnkað bragðskyn; minnkuð skynjun, sérstaklega í húð (minnkað snertiskyn); breytingar á starfsemi tauga í handleggjum og fótleggjum (úttaugakvilli); blóðsegamyndun í þverstokk (við heila);
- þunglyndi; óeðlilegar draumfarir;
- hárlos; ljósnæmi; þrymlabólur; ofnæmisviðbrögð í húð við snertingu við ofnæmisvaka (snertihúðbólga); útbrot og blóðrur á húð (exem); þurr húð; húðroði; veruleg flögnun húðar (útbrot með flögnun); óeðlilegur hárvöxtur; þykknun og kláði í húð vegna endurtekens klórs; blæðing undir húð eða mar undir húð (purpuri); upphleypt útbrot í húð; kláðaútbrot; ofsakláði (útbrot með kláða um allan líkamann); húðþykkildi, óeðlileg lykt af húðinni;
- vandamál tengd æðum þ.m.t. blóðtappar í lifrarportæð; lágur blóðþrýstingur; hækkaður blóðþrýstingur; blóðtappi í útlim: skert blóðflæði til handa, ökkla eða fóta (blóðþurrð í útlimum); þroti og stífla í bláæð, sem getur verið sérlega aum við snertingu (bláæðabólga eða bláæðabólga með segamyndun); blóðtappi (segamyndun);
- mjög sjaldgæf röskun sem einkennist af tímabilum með sviða, roða og hita í fótum og höndum (erythromelalgia).

Sjaldgæfar aukaverkanir; geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum (sem geta komið fram í blóð- eða þvagsýnum)

- sérstök gerð af blóðleysi þar sem rauðu blóðkornunum, hvítu blóðkornunum og blóðflögnum fækkar (vanmyndunarblóðleysi);
- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnaþjölgun);
- óhófleg blóðflagnamyndun; aukinn fjöldi blóðflagna; óeðlilegur fjöldi þeirra frumna í blóðinu sem koma í veg fyrir blæðingu (óeðlilegur fjöldi blóðflagna);

- breytingar í niðurstöðum blóðprófa (aukning transamínasa; aukning laktat dehydrogenasa í blóði);
- eða krabbamein í hvítu blóðkornunum (mergæxli);
- prótein í þvagi.

Hugsanlegar aukaverkanir hjá börum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í efri hluta öndunarvegna;
- verkur í munni og hálsi (verkur í munnkoki);
- kláði, rennsli eða stífla í nefi (nefslímubólga);
- hósti;
- verkur ofarlega í kviðarholi;
- niðurgangur;
- útbrot;
- sótthiti;
- mar.

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- maga- og garnabólga;
- særindi í hálsi og óþægindi þegar kyngt er (kokbólga);
- bólga í auga (tárubólga);
- sýking í eyra;
- skútabólga;
- bólga í höndum og fótum;
- blæðingar undir yfirborði húðarinnar eða mar undir húðinni (purpuri);
- útbrot með kláða (ofsakláði).

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- óeðlilega margar blóðflögur (blóðflagnafjölgun).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nplate

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Lyfið má taka úr kæli og geyma utan hans í 30 sólarhringa við stofuhita (allt að 25°C) ef geymt í upprunalegu öskjunni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nplate inniheldur

- Virka innihaldsefnið er romiplostim.

Hvert hettuglas með Nplate 125 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn inniheldur alls 230 míkrogrömm af romiplostimi. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggt sé að hægt sé að gefa 125 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,25 ml af lausn 125 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

Hvert hettuglas með Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn inniheldur alls 375 míkrogrömm af romiplostimi. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggt sé að hægt sé að gefa 250 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn 250 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

Hvert hettuglas með Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn inniheldur alls 625 míkrogrömm af romiplostimi. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggt sé að hægt sé að gefa 500 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 500 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), súkrósi, L-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbat 20.

Lýsing á útliti Nplate og pakkingastærðir

Nplate er hvítur stungulyfsstofn, lausn fáanlegt í stakskammta glerhettuglasi.

Askja sem inniheldur 1 eða fjögur hettuglös með 125 míkrogrömmum (ljósbrún hetta), 250 míkrogrömmum (rauð hetta) eða 500 míkrogrömmum (blá hetta) af romiplostimi.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun:

Nplate er sæft en án rotvarnarefna og er einungis til notkunar í eitt skipti. Upplausn Nplate skal fara fram með smitgát við gildaðar aðstæður.

- **Nplate 125 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn** skal leysa upp í 0,44 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 0,25 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 125 míkrogrömm af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglása hér á eftir).

eða

- **Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn** skal leysa upp í 0,72 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 0,5 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 250 míkrogrömm af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglása hér á eftir).

eða

- **Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn** skal leysa upp í 1,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, þannig að það rúmmál sem hægt er að gefa verði 1 ml. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 500 míkrogrömm af romiplostimi (sjá töflu yfir innihald hettuglása hér á eftir).

Innihald hettuglasa:

Nplate einnota hettuglas	Heildarmagn romiplostims í hettuglasi		Rúmmál sæfðs vatns fyrir stungulyf		Magn lyfs sem er gefið og rúmmál	Lokastyrkur
125 míkróg	230 míkróg	+	0,44 ml	=	125 míkróg í 0,25 ml	500 míkróg/ml
250 míkróg	375 míkróg	+	0,72 ml	=	250 míkróg í 0,50 ml	500 míkróg/ml
500 míkróg	625 míkróg	+	1,20 ml	=	500 míkróg í 1,00 ml	500 míkróg/ml

Nota skal eingöngu sæft vatn fyrir stungulyf þegar lyfið er leyst upp. Ekki má nota natríumklóríðlausnir eða bakteríuheftandi vatn til að leysa lyfið upp.

Dæla skal vatni fyrir stungulyf inn í hettuglasið. Hvirfla má hettuglasinu mjúklega eða hvolfa því meðan efnið leysist upp. **Ekki má hrista eða hreyfa hettuglasið kröftuglega.** Yfirleitt tekur um 2 mínútur fyrir Nplate að leysast upp. Skoðið fyrir notkun hvort agnir séu í lausninni eða hvort hún sé mislit. Uppleyst lausnin á að vera tær og litlaus og hana á ekki að nota ef í henni eru agnir og/eða ef hún er mislit.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 25°C eða 24 klst. í kæli (2°C - 8°C), geymt varið gegn ljósi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Þynning (nauðsynleg þegar útreiknaður skammtur einstaks sjúklings er lægri en 23 míkróg)

Upphafleg blöndun romiplostims með skilgreindu rúmmáli af sæfðu vatni fyrir stungulyf leiðir til styrksins 500 míkróg/ml í öllum stærðum hettuglasa. Ef útreiknaður skammtur einstaks sjúklings er lægri en 23 míkróg er þörf á viðbótar þynningararkrefi í 125 míkróg/ml með **rotvarnarfrírri, sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn** til að tryggja rétt rúmmál(sjá töflu neðar).

Leiðbeiningar um þynningu:

Nplate einnota hettuglas	Bætið þessu rúmmáli af rotvarnarfrírri, sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn í hettuglasið	Styrkur eftir þynningu
125 míkróg	1,38 ml	125 míkróg/ml
250 míkróg	2,25 ml	125 míkróg/ml
500 míkróg	3,75 ml	125 míkróg/ml

Aðeins á nota rotvarnarfría, sæfða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til þynningar. Glúkósa (5%) í vatnslausn eða sæft vatn fyrir stungulyf á ekki að nota til þynningar. Aðrar þynningarlausnir hafa ekki verið prófaðar.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynnta lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 4 klst. við 25°C í einnota sprautu eða 4 klst. í kæli (2°C - 8°C) í upprunalegu hettuglasi, geymt varið gegn ljósi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn og leysir, lausn Romiplostim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Nplate og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nplate
3. Hvernig nota á Nplate
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nplate
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um blöndun og inndælingu Nplate

1. Upplýsingar um Nplate og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Nplate er romiplostim sem er prótein notað til að meðhöndla sjúklinga með of fáar blóðflögur vegna frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga (immune primary thrombocytopenia). Frumkomin blóðflagnafæð af ónæmistoga er sjúkdómur þar sem ónæmiskerfi líkamans eyðir eigin blóðflögum. Blóðflögur eru frumurnar í blóðinu sem hjálpa við að loka sárum og mynda blóðkekk. Of fáar blóðflögur getur orsakað mar og alvarlegar blæðingar.

Nplate er notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga, hvort sem miltað hefur verið fjarlægt eða ekki og sem hafa áður verið meðhöndlaðir árangurslaust með barksterum eða immúnóglóbúlínum.

Nplate virkar með því að örva beinmerg (hluti beins sem framleiðir blóðfrumur) til að framleiða fleiri blóðflögur. Þetta ætti að hjálpa við að koma í veg fyrir mar og blæðingar af völdum frumkominnar blóðflagnafæðar af ónæmistoga.

2. Áður en byrjað er að nota Nplate

Ekki má nota Nplate

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir romiplostimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum sem eru framleidd með DNA tækni þar sem örveran *Escherichia coli* (*E. coli*) er notuð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Ef þú hættir að nota Nplate er líklegt að blóðflögum fækki aftur (blóðflagnafæð). Ef þú hættir að nota Nplate þarf að fylgjast með fjölda blóðflagna hjá þér og læknirinn mun ræða við þig um viðeigandi forvarnaraðgerðir.

- Ef þú ert í hættu á að fá blóðtappa eða ef myndun blóðtappa er algeng í fjölskyldu þinni. Hættan á blóðtappa getur einnig aukist:
 - við skerta lifrarstarfsemi;
 - með hækkandi aldri (≥ 65 ára);
 - við rúmlegu;
 - við krabbamein;
 - við inntöku getnaðarvarnarpillu eða hormónameðferðar;
 - ef þú hefur nýlega verið í aðgerð eða orðið fyrir meiðslum;
 - með ofþyngd;
 - við reykingar.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Nplate er notað.

Mjög mikill fjöldi blóðflagna getur aukið hættu á blóðsega. Læknirinn mun aðlaga skammta af Nplate til að tryggja að blóðflagnafjöldinn verði ekki of mikill.

Breytingar í beinmerg (aukin þéttni retíkúlíns og hugsanleg netjuhersli í beinmerg)

Langtímanotkun Nplate getur valdið breytingum í beinmerg. Þessar breytingar geta leitt til óeðlilegra blóðfrumna og minni myndunar blóðfrumna í líkamanum. Væg gerð þessara beinmergsbreytinga hefur komið fram í klínískum rannsóknum á Nplate og kallast „aukin þéttni retíkúlíns“. Ekki er vítað hvort þetta getur leitt til alvarlegri gerðar sem kallast „netjuhersli“. Merki um breytingar í beinmerg geta komið fram sem óeðlileg gildi í blóðprófum. Læknirinn ákveður hvort þörf sé á beinmergsprófum í kjölfar óeðlilegra niðurstaðna úr blóðprófum eða hvort stöðva skuli notkun Nplate.

Versnun krabbameins í blóði

Læknirinn gæti ákveðið að taka vefjasýni úr beinmerg til að staðfesta greiningu á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga og að ekki sé um annað að ræða svo sem mergmisþroskun (MDS). Ef þú ert með mergmisþroska og færð Nplate getur orðið aukning á kímfrumum og mergmisþroski getur versnað og þróast í brátt kyrningahvítblæði, sem er tegund blóðkrabbameins.

Skortur á svörun við romiplostimi

Ef engin svörun við romiplostimi kemur fram eða ef illa gengur að viðhalda blóðflagnasvörun með romiplostim meðferð leitar læknirinn ástæðunnar, þ.á m. hvort til staðar sé aukning á beinmergsþráðum (retíkúlín) eða hvort myndast hafi mótefni sem vega upp á móti virkni romiplostims.

Börn og unglingar

Nplate er ekki ætlað til notkunar fyrir börn yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Nplate

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú ert einnig að nota lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa (segavarnarlyf eða lyf gegn blóðflagnamyndun) er meiri hættu á blæðingu. Læknirinn ræðir þetta við þig.

Ef þú tekur barkstera, danazol og/eða azathioprin, sem þú gætir verið að nota til meðferðar við frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga, gæti þurft að minnka skammta eða hætta notkun þeirra þegar Nplate er notað samhliða.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki er mælt með notkun Nplate ef þú ert barnshafandi, nema lækinn mæli svo fyrir.

Ekki er vitað hvort romiplostim finnst í brjóstamjólk. Ekki er mælt með notkun Nplate ef þú ert með barn á brjósti. Þegar tekin er ákvörðun hvort hætta skuli brjóstagjöf eða hætta meðferð með romiplostimi skal meta ávinning brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning romiplostim meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Þú ættir að ræða við lækinn áður en þú ekur eða notar vélar þar sem sumar aukaverkanir (t.d. tímabundin svimköst) geta skert getuna til að framkvæma slík verk á öruggan hátt.

3. Hvernig nota á Nplate

Nplate er gefið undir beinu eftirliti læknisins sem fylgist vel með því að þér sé gefið rétt magn af Nplate.

Nplate er gefið einu sinni í viku með sprautu undir húð.

Upphafsskammturinn er 1 míkrogramm Nplate á kílógramm líkamsþyngdar einu sinni í viku. Læknirinn segir þér hversu mikið þú þarft að nota. Gefa skal Nplate einu sinni í viku til að viðhalda fjölda blóðflagna. Læknirinn tekur blóðsýni reglulega til að fylgjast með hvernig blóðflögurnar svara meðferð og breyta skammtinum ef þörf þykir.

Þegar náðst hefur stjórn á fjölda blóðflagna fylgist læknirinn áfram reglulega með blóðmyndinni. Skammtinum gæti verið breytt enn frekar til að viðhalda stjórn á blóðflögum til lengri tíma.

Notið Nplate nákvæmlega samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef eitthvað er óljóst í sambandi við notkun Nplate, skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Leiðbeiningar um blöndun og inndælingu Nplate

Eftir viðeigandi þjálfun getur læknirinn leyft þér að gefa þér Nplate sjálf (-ur) með inndælingu. Lesið leiðbeiningar um hvernig eigi að gefa Nplate með inndælingu í lok fylgiseðilsins og ræðið það við lækinn. Ef læknirinn hefur leyft þér að gefa þér lyfið sjálf (-ur) þá á hann að fylgjast með þér mánaðarlega og hann finnur út hvort Nplate henti þér eða hvor íhuga þurfi aðra meðferð.

Þegar þú hefur sprautað þig sjálf (-ur) með Nplate í mánuð, þarftu að sýna að þú sért enn fær um að blanda og gefa Nplate með inndælingu á réttan hátt.

Ef notaður er stærri skammtur af Nplate en mælt er fyrir um

Læknirinn tryggir að þú fái rétt magn af Nplate. Ekki er víst að þú finnir fyrir líkamlegum einkennum ef þér hefur verið gefið meira Nplate en þú áttir að fá en fjöldi blóðflagna getur hækkað mjög mikið sem getur leitt til blóðsega. Ef lækinn grunar að þú hafir fengið meira magn Nplate en þú átt að fá er mælt með því að fylgst verði með einkennum aukaverkana og að þú fái tafarlaust viðeigandi meðferð.

Ef læknirinn hefur gefið þér leyfi til þess að sjá sjálf (-ur) um inndælinguna og þú notar stærri skammt af Nplate en þú átt að nota, skaltu tafarlaust segja læknum frá því.

Ef notaður er minni skammtur af Nplate en mælt er fyrir um

Læknirinn tryggir að þú fái rétt magn af Nplate. Ekki er víst að þú finnir fyrir líkamlegum einkennum ef þér hefur verið gefið minna Nplate en þú áttir að fá en fjöldi blóðflagna getur minnkað mikið sem getur aukið hættu á blæðingu. Ef lækninn grunar að þú hafir fengið minna magn Nplate en þú átt að fá er mælt með því að fylgst verði með einkennum aukaverkana og að þú fái tafarlaust viðeigandi meðferð.

Ef læknirinn hefur gefið þér leyfi til þess að sjá sjálf (-ur) um inndælinguna og þú notar minni skammt en þú átt að nota, skaltu tafarlaust segja læknum frá því.

Ef gleymist að nota Nplate

Ef þú hefur misst af Nplate skammti ræðir læknirinn við þig um tímasetningu næsta skammts.

Ef læknirinn hefur gefið þér leyfi til þess að sjá sjálf (-ur) um inndælinguna og þú gleymir skammti skaltu tafarlaust segja læknum frá því.

Ef hætt er að nota Nplate

Ef þú hættir að nota Nplate er líklegt að blóðflögum fækki aftur (blóðflagnafæð). Læknirinn ákveður hvort þú hættir að nota Nplate.

Þú gefur inndælinguna sjálf (-ur)

Læknirinn getur ákveðið að best sé að þú sjáir sjálf (-ur) um inndælingu Nplate. Læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur sýna hvernig eigi að standa að inndælingu Nplate. Þú skalt ekki reyna að gera það sjálf (-ur) ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Mjög mikilvægt er að standa rétt að blöndun Nplate og nota réttan skammt (sjá kafla 7. Leiðbeiningar um blöndun og inndælingu Nplate, í lok fylgiseðilsins).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur;
- ofnæmisviðbrögð;
- sýking í efri hluta öndunarvegna.

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- beinmergsjúkdómur, m.a. aukning á beinmergsþráðum (retíkúlín);
- svefnerfiðleikar (svefnleysi);
- sundl;
- stingir og dofi í höndum eða fótum (náladofi);
- mígreni;
- roði í húð (andlitsroði);
- blóðtappi í lungnaslagæð (lungnablóðrek);
- ógleði;
- niðurgangur;
- kviðverkur;
- meltingartruflun;
- hægðatregða;
- húðkláði;
- blæðingar undir húð (flekklæðing);

- mar;
- útbrot;
- verkir í liðum;
- vöðvaverkur eða slappleiki (vöðvaþrautir);
- verkur í höndum og fótum;
- vöðvakrampi;
- bakverkur;
- beinverkir;
- þreyta;
- viðbrögð á stungustað;
- bólga í höndum og fótum (bjúgur í útæðum);
- flensulík einkenni (inflúensulík veikindi);
- verkir;
- þróttleysi;
- sótthiti;
- kuldahrollur;
- mar;
- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða koki sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum (ofnæmisbjúgur);
- maga- og garnabólga;
- hjartsláttarónot;
- skútabólga;
- bólga í vegum sem flytja loft til lungna (berkjubólga);
- blóðtappi í bláæðum (segamyndun í djúpbláæð).

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum (geta komið fram í blóð- eða þvagprufum)

- of fáar blóðflögur (blóðflagnafæð) og of fáar blóðflögur (blóðflagnafæð) eftir að notkun Nplate er hætt;
- óeðlilega margar blóðflögur (blóðflagnafjölgun);
- blóðleysi.

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- beinmergsbilun; sjúkdómur í beinmerg sem veldur örmyndun (mergnetjuhersli); miltisstækkun; blæðing úr leggöngum, blæðing úr endaþarmi; blæðing úr munni; blæðing á stungustað;
- hjartaáfall (hjartadrep); aukin hjartsláttartíðni;
- sundl eða svimi (eins og allt hringsnúist);
- vandamál tengd augum, þ.m.t: blæðing í auga (blæðing í slímhúð augans); erfiðleikar við sjónstillingu eða þokusýn (sjónstillingartruflun, doppubjúgur eða augnsjúkdómar); blinda; kláði í augum; aukin tármyndun; eða sjóntruflanir;
- vandamál tengd meltingarfærum, þ.m.t.: uppköst; vond lykt úr vitum; kyngingarerfiðleikar; meltingartruflanir eða brjóstsviði (bakflæðissjúkdómur); blóð í hægðum; óþægindi í maga; sár í munni eða munnbólga; mislitun tanna;
- þyngdartap; þyngdaraukning; áfengisóþol; lystarleysi (eða minnkuð matarlyst); vökvaskortur;
- almenn vanlíðan; brjóstverkur; píringur; andlitsbjúgur; hitatilfinning; hækkaður líkamshiti; tilfinning um taugaóstyrk;
- inflúensa; staðbundin sýking; bólga í nefgöngum og hálsi;
- vandamál tengd nefi og hálsi þ.m.t: hósti; nefrennsli; þurrkur í hálsi; mæði eða erfiðleikar við að anda; nefstífla; sársaukafull öndun;
- eymsli og þroti í liðum vegna þvagsýru (niðurbrotsefnis út fæðu) (þvagsýrugigt);
- vöðvastífleiki; vöðvamáttleysi; verkir í öxlum; vöðvakippir;
- vandamál tengd taugakerfinu þ.m.t. vöðvakippir; bragðskynstruflanir; minnkað bragðskyn; minnkuð skynjun, sérstaklega í húð (minnkað snertiskyn); breytingar á starfsemi tauga í handleggjum og fótleggjum (úttaugakvilli); blóðsegamyndun í þverstokk (við heila);
- þunglyndi; óeðlilegar draumfarir;

- hárlos; ljósnæmi; þrymlabólur; ofnæmisviðbrögð í húð við snertingu við ofnæmisvaka (snertihúðbólga); útbrot og blöðrur á húð (exem); þurr húð; húðroði; veruleg flögnun húðar (útbrot með flögnun); óeðlilegur hárvöxtur; þykkun og kláði í húð vegna endurtekens klórs; blæðing undir húð eða mar undir húð (purpuri); upphleypt útbrot í húð; kláðaútbrot; ofsakláði (útbrot með kláða um allan líkamann); húðþykkildi, óeðlileg lykt af húðinni;
- vandamál tengd æðum þ.m.t. blóðtappar í lifrarportæð; lágur blóðþrýstingur; hækkaður blóðþrýstingur; blóðtappi í útlim: skert blóðflæði til handa, ökkla eða fóta (blóðþurrð í útlimum); þroti og stífla í bláæð, sem getur verið sérlega aum við snertingu (bláæðabólga eða bláæðabólga með segamyndun); blóðtappi (segamyndun);
- mjög sjaldgæf röskun sem einkennist af tímabilum með sviða, roða og hita í fótum og höndum (erythromelalgia).

Sjaldgæfar aukaverkanir; geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum (sem geta komið fram í blóð- eða þvagsýnum)

- sérstök gerð af blóðleysi þar sem rauðu blóðkornunum, hvítu blóðkornunum og blóðflögunum fækkar (vanmyndunarblóðleysi);
- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun);
- óhófleg blóðflagnamyndun; aukinn fjöldi blóðflagna; óeðlilegur fjöldi þeirra frumna í blóðinu sem koma í veg fyrir blæðingu (óeðlilegur fjöldi blóðflagna);
- breytingar í niðurstöðum blóðþrófa (aukning transamínasa; aukning laktat dehydrógenasa í blóði);
- eða krabbamein í hvítu blóðkornunum (mergæxli);
- prótein í þvagi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nplate

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Lyfið má taka úr kæli og geyma utan hans í 30 sólarhringa við stofuhita (allt að 25°C) ef geymt í upprunalegu öskjunni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nplate inniheldur

- Virka innihaldsefnið er romiplostim.

Hvert hettuglas með Nplate 250 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn inniheldur alls 375 míkrogrömm af romiplostimi. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 250 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun innihalda 0,5 ml af lausn 250 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

Hvert hettuglas með Nplate 500 míkrogrömm stungulyfsstofn, lausn inniheldur alls 625 míkrogrömm af romiplostimi. Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja sé að hægt sé að gefa 500 míkrogrömm af romiplostimi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 500 míkrogrömm af romiplostimi (500 míkrogrömm/ml).

- Önnur innihaldsefni eru:
Duft: Mannitól (E421), súkrósi, L-histidín, saltsýra (til að stilla pH) og pólýsorbit 20.
Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Nplate og pakkningastærðir

Nplate er hvítur stungulyfsstofn, lausn fáanlegt í 5 ml stakskammta glerhettuglasi.

Nplate er fáanlegt sem 1 pakkning eða fjölpakkning sem samanstendur af 4 pakkningum. Hver pakkning inniheldur:

- 1 hettuglas með 250 míkrogrömmum eða 500 míkrogrömmum af romiplostimi.
- 1 áfyllta sprautu sem inniheldur 0,72 eða 1,2 ml af vatni til blöndunar fyrir stungulyf.
- 1 stimpilstöng fyrir áfylltu sprautuna.
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas.
- 1 sæfða 1 ml Luer lock sprautu.
- 1 sæfða öryggisnál.
- 4 sprittþurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

7. Leiðbeiningar um blöndun og inndælingu Nplate

Í þessum kafla eru upplýsingar um hvernig á að gefa sjálfum sér Nplate með inndælingu. Mikilvægt er að þú reynir ekki að sprauta þig án þess að hafa fengið þjálfun hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi. Ef spurningar vakna varðandi gjöf lyfsins skaltu leita ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi. Mjög mikilvægt er að rétt sé staðið að blöndun og að réttur skammtur sé gefinn.

Kaflanum er skipt í eftirfarandi undirkafla:

Áður en byrjað er

- Þrep 1. Hafið allt tiltækt fyrir lyfjagjöfina
- Þrep 2. Undirbúið hettuglasið fyrir notkun, festið millistykkið á það
- Þrep 3. Hafið sprautu með sæfðu vatni tilbúna
- Þrep 4. Leysið upp Nplate með því að sprauta vatni í hettuglasið
- Þrep 5. Hafið nýja sprautu tiltæka fyrir inndælingu
- Þrep 6. Hafið nál til inndælingar tiltæka
- Þrep 7. Veljið og undirbúið stungustað
- Þrep 8. Gefið Nplate lausnina með inndælingu
- Þrep 9. Fargið hugsanlegum lyfjaleifum og öllum útbúnaði

Áður en byrjað er

Lesið notkunarleiðbeiningarnar vandlega. Leiðbeiningarnar eru fyrir sjúklinga sem þegar hafa fengið þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmenn, þ.e. læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi, í að gefa sér lyfið sjálfir með inndælingu. Ef þú hefur ekki fengið þjálfun, skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmennina.

Til þess að verja hettuglasið fyrir ljósi á að geyma Nplate inndælingarpakka, með útbúnaði fyrir inndælingu fyrir fólk sem sprautar sig sjálf, í upprunalegum umbúðum þar til það verður notað. Geymið Nplate í kæli við 2°C til 8°C.

Nplate á að nota strax eftir blöndun.

Eftir að ráðlagður skammtur af Nplate hefur verið gefinn getur verið afgangur í glasinu. Ekki má nota afgangslaun af Nplate! Þegar inndælingu er lokið á tafarlaust að fleygja afgangslaun af Nplate. Afgangslaun af Nplate í hettuglasi má ALDREI nota til annarrar inndælingar.

Prep 1. Hafið allt tiltækt fyrir lyfjagjöfina

Fylgið eftirfarandi:

- Veljið vinnusvæði sem er slétt og með góðri lýsingu, t.d. borð.
- Takið Nplate inndælingarpakka úr kæli. **Ekki má nota það ef það er frosið.** Ef spurningar vakna varðandi geymsluaðstæður á að hafa samband við heilbrigðisstarfsmenn. **Athugið fyrningardagsetninguna. Ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna má ekki nota lyfið.** Hættið og hafið samband við heilbrigðisstarfsmenn.
- **Athugið:** Ef heilbrigðisstarfsmennirnir hafa gefið fyrirmæli um að þú þurfir fleiri en eina inndælingu af Nplate, þá þarftu fleiri inndælingarpakka. Fylgið þrepunum sem lýst er í fylgiseðlinum og notið eins marga inndælingarpakka og þarf til að fá allan þann Nplate skammt sem hefur verið ávísað.
- **Tryggið að eftirfarandi sé fyrir hendi:**

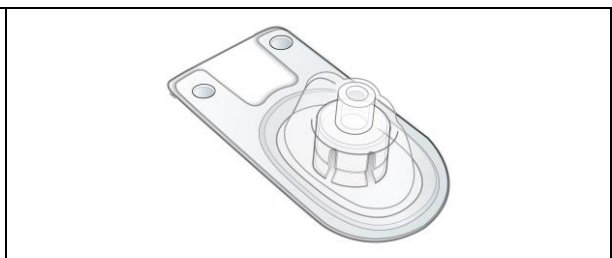
Sprittþurrkupakkningar x4



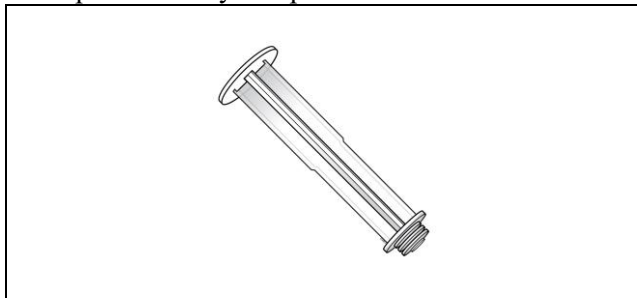
Hettuglas með dufti, 250 míkróg EÐA 500 míkróg
x1



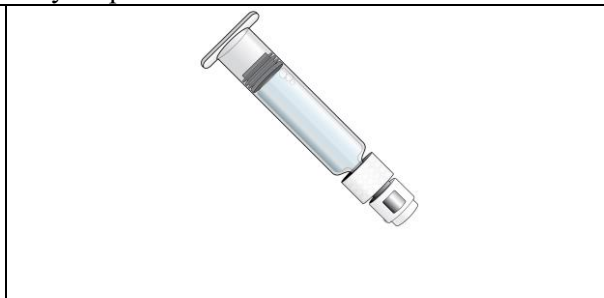
13 mm millistykki á hettuglas x1



Stimpilstafur í áfyllta sprautu með sæfðu vatni x1



Áfyllt sprauta með sæfðu vatni x1



1 ml Luer-lock sprauta x1



Öryggisnál til inndælingar x1



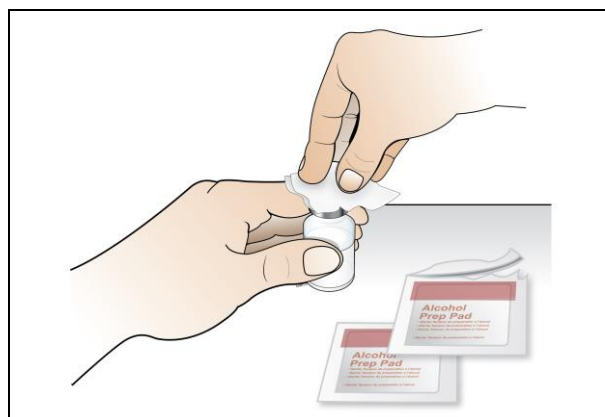
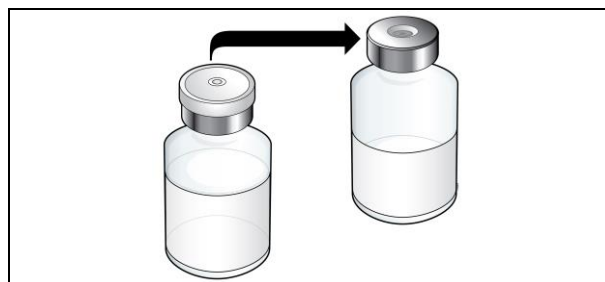
- **Ekki** rjúfa umbúðir fyrr en komið er að notkun samkvæmt leiðbeiningum.
- **Ekki** nota neitt sem hefur verið átt við eða virðist skemmt.
- **Ekki** endurnota neitt.

Prep 2. Undirbúið hettuglasið fyrir notkun, festið millistykkið á það

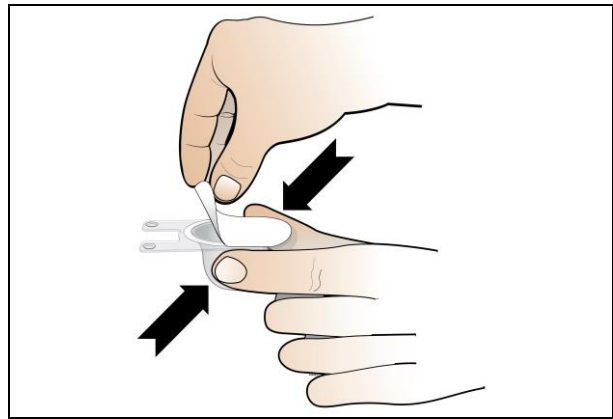
Notið: 2 sprittþurrkupakkningar, 1 hettuglas og 1 pakkningu með millistykki á hettuglas.

Fylgið eftirfarandi:

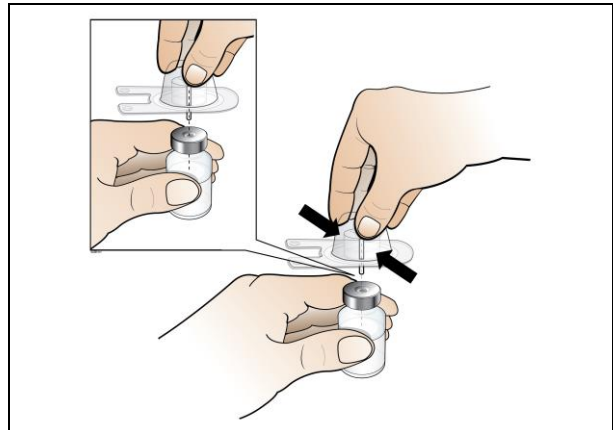
- Þvoið hendurnar með sápu og volgu vatni.
- Hreinsið vinnusvæðið með nýrri sprittþurrku.
- Fjarlægið rauðu (250 míkróg) eða bláu (500 míkróg) plasthettuna af hettuglasinu.
- Notið nýja sprittþurrku til að hreinsa tappa hettuglassins.
- **Ekki** snerta tappa hettuglassins eftir að hann hefur verið hreinsaður.



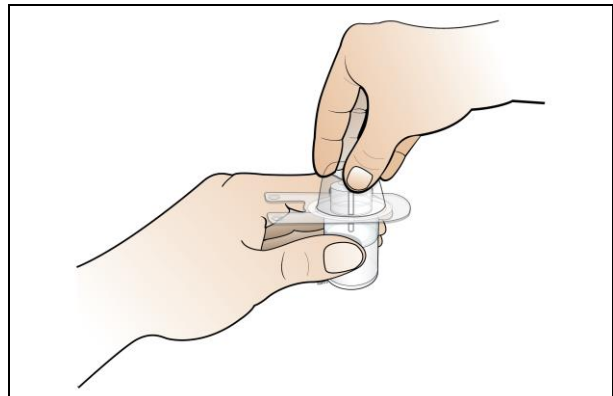
- **Flettið bakhliðinni rólega af pakkningunni með millistykkinu og hafið millistykkið í plastumbúðunum.**
- **Hvorki má snerta tappa hettuglassins né odd millistykkisins.**



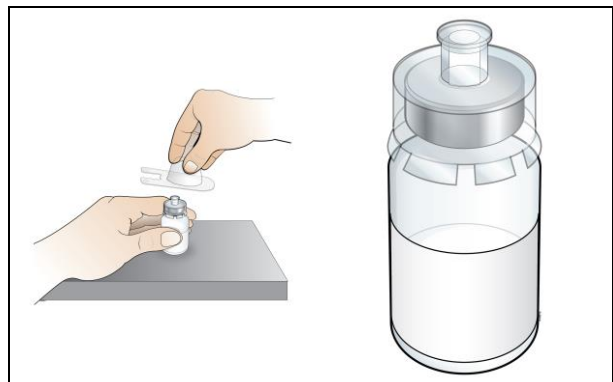
- **Hafið hettuglasið á borðinu og látið millistykkið vera í plastumbúðunum, miðið oddi millistykkisins á miðju tappans á hettuglasinu.**



- **Þrýstið millistykkinu niður í hettuglasið, þar til það er örugglega á sínum stað og ekki er hægt að þrýsta því lengra niður.**



- **Lyftið plastinu af pakkningunni með millistykkinu, látið millistykkið á hettuglasið.**
- **Ekki snerta efsta hluta millistykkisins.**



Þrep 3. Hafið sprautu með sæfðu vatni tilbúna

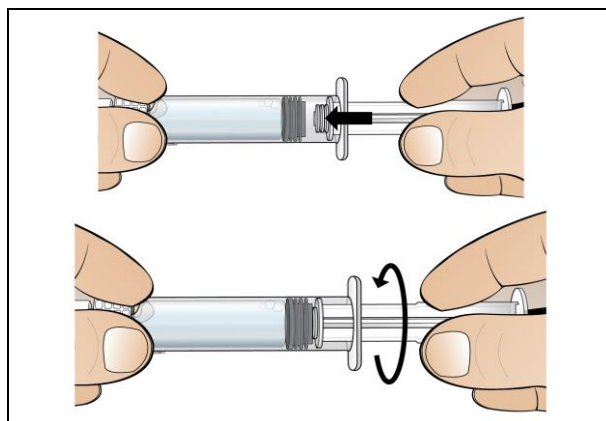
Notið: Áfyllta sprautu með sæfðu vatni og stimpilstöng.

Athugið eftirfarandi áður en byrjað er á þrepi 3:

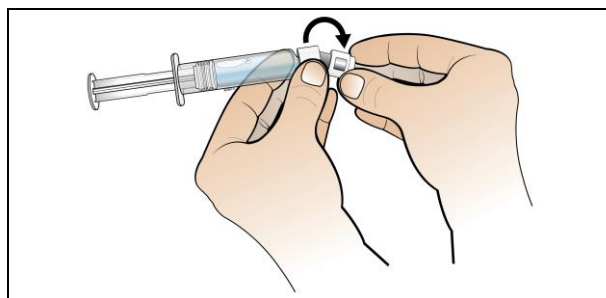
- Áður en hvíti endinn er brotinn af áfylltu sprautunni **VERÐUR** að festa glæra stimpilstafinn á sprautuna. Fylgið þrepi 3a á undan þrepi 3b.

Fylgið eftirfarandi:

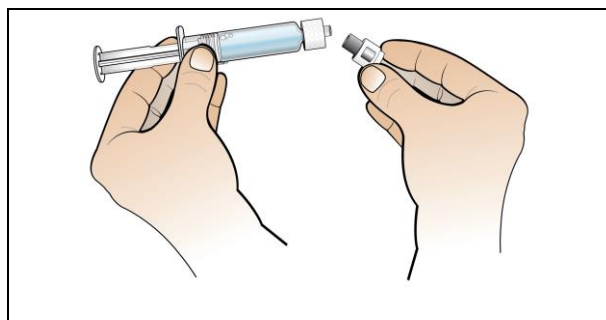
- **Þrep 3a: Festið glæra stimpilstafinn á áfylltu sprautuna með sæfða vatninu** með því að setja þann endann á stimpilstafnum sem er með skrúfgangi á sprautuna og snúa stimpilstafnum varlega réttisælis á gráa sprautustimpilinn þar til örlítill mótstaða finnst. Herðið ekki of fast.



- **Þrep 3b: Haldið sprautunni í annarri hendi og beygið endann á hvítu plasthlífinni niður með hinni hendinni.** Við þetta brotnar innsiglið af hvítu plasthlífinni.



- **Dragið hvítu plasthlífina af** þegar búið er að brjóta innsiglið. Nú kemur grátt gúmmí í ljós í hettunni.



Þrep 4. Leysið upp Nplate með því að sprauta vatni í hettuglasið

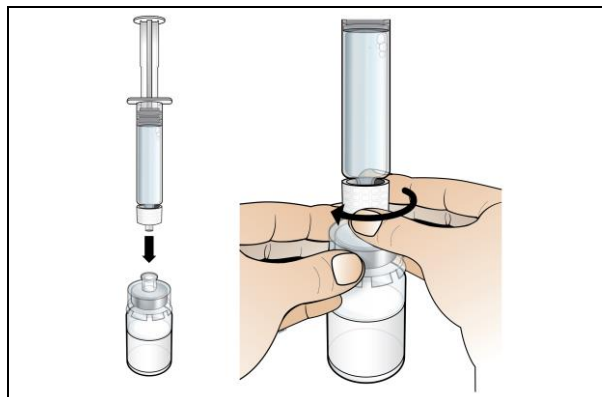
Notið: Notið áfylltu sprautuna með sæfða vatninu og hettuglasið með áfestu millistykkinu.

Athugið eftirfarandi áður en byrjað er á þrepi 4:

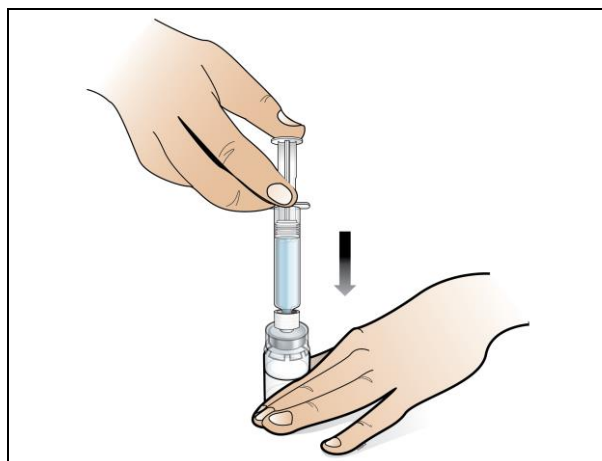
- **Leysið upp** hægt og rólega. Lyfið er prótein og prótein geta auðveldlega eyðilagst ef ekki er vel að blöndun staðið og ef lausnin er hrist harkalega.

Fylgið eftirfarandi:

- **Látið hettuglasið standa á borðinu, festið sprautuna með vatninu á millistykkið,** með því að halda um hettuglasið með annarri hendinni og snúa enda sprautunnar réttisælis á millistykkið með hinni hendinni, þar til örlítil mótstaða finnst.



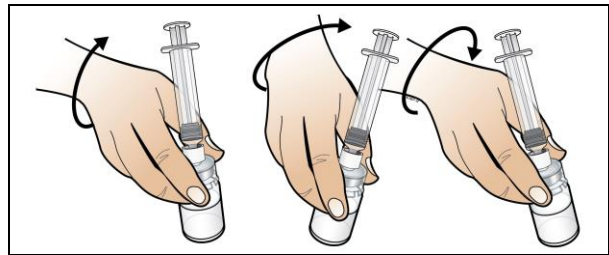
- **Ýtið hægt og rólega á stimpilinn til þess að dæla öllu vatninu úr sprautunni í hettuglasið.** Vatnið á að leka hægt á duftið.
- **Ekki þvinga vatnið ofan í hettuglasið.**
- **Athugið:** Þegar vatninu hefur verið sprautað í hettuglasið færast stimpillinn oft aftur upp. Ekki þarf að viðhalda þrýstingnum á stimpilinn það sem eftir er af þrepi 4.



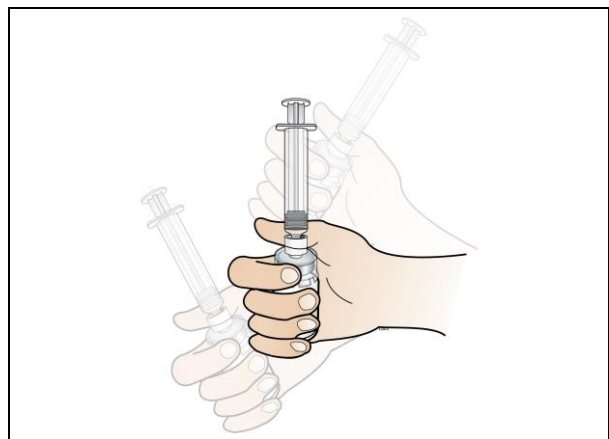
Ýtið hægt og rólega

Áður en lengra er haldið:

- **Gangið** úr skugga um að öllu vatninu hafi verið dælt úr sprautunni í hettuglasið áður en byrjað er að leysa duftið upp.
- **Haldið hettuglasinu á milli fingranna þar sem hettuglasið og millistykkið tengjast. Hvirflið hettuglasinu varlega með því að snúa úlnliðnum fram og til baka, þar til allt duftið er uppleyst og vökvinn í hettuglasinu er tær og litlaus.**
- **Hvirflið** hettuglasinu varlega
- **Ekki** hrista hettuglasið.
- **Ekki** rúlla hettuglasinu á milli lófanna
- **Athugið:** Það getur tekið allt að 2 mínútur að leysa duftið alveg upp.



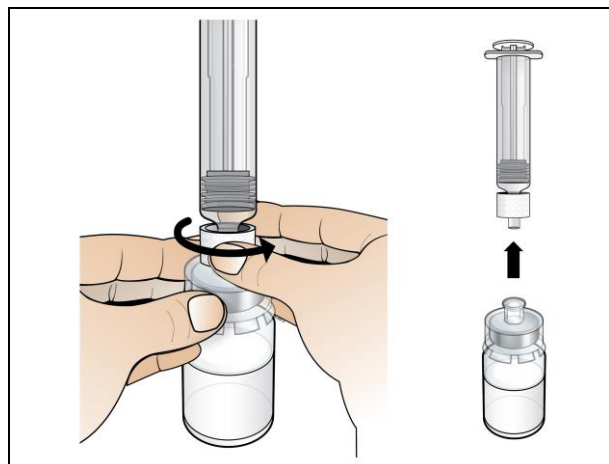
Rétt



Rangt

Áður en lengra er haldið:

- **Skoðið** lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar. Lausnin á að vera tær og litlaus og duftið alveg uppleyst.
- **Athugið:** Hafið samband við heilbrigðisstarfsmenn ef einhver litur er á lausninni eða agnir í lausninni.
- **Gangið** úr skugga um að duftið sé alveg uppleyst áður en sprautan er fjarlægð.
- **Þegar Nplate er alveg uppleyst á að fjarlægja tómu sprautuna með því að snúa henna rangsælis af millistykkinu.**



- **Fleygið tómu sprautunni** í ílát fyrir beitta eða hættulega hluti. Geymið hettuglasið með uppleystu Nplate. Undirbúið tafarlaust nýja sprautu til inndælingar.
- **Ekki** fresta inndælingu Nplate.

Prep 5. Hafið nýja sprautu tiltæka fyrir inndælingu

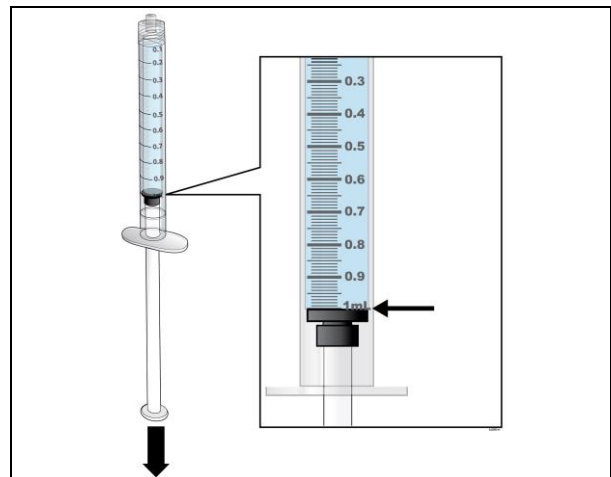
Notið: Nýja 1 ml sprautu og hettuglasið með tæru, uppleystu Nplate.

Áður en lengra er haldið:

- **Athugið** skammtinn áður en byrjað er á þessu þrepi.
- **Athugið:** Nplate lausnin er mjög kröftug og því er nákvæmni við mælingu skammta mikilvæg.
- **Gangið** úr skugga um að engar loftbólur séu til staðar áður en lyfið er gefið.

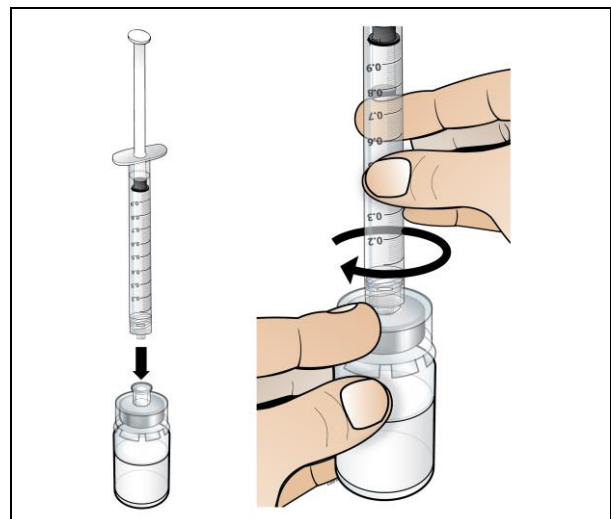
Fylgið eftirfarandi:

- **Takið 1 ml sprautuna** úr pakkningunni.
- **Dragið loft** í sprautuna að **1 ml strikinu**.
- **Ekki** draga stimpilinn lengra aftur en að 1 ml strikinu.

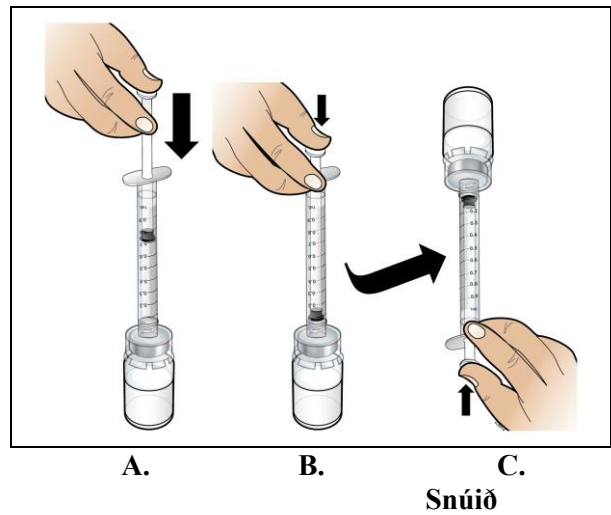


Dragið loft upp í sprautuna að 1 ml strikinu.

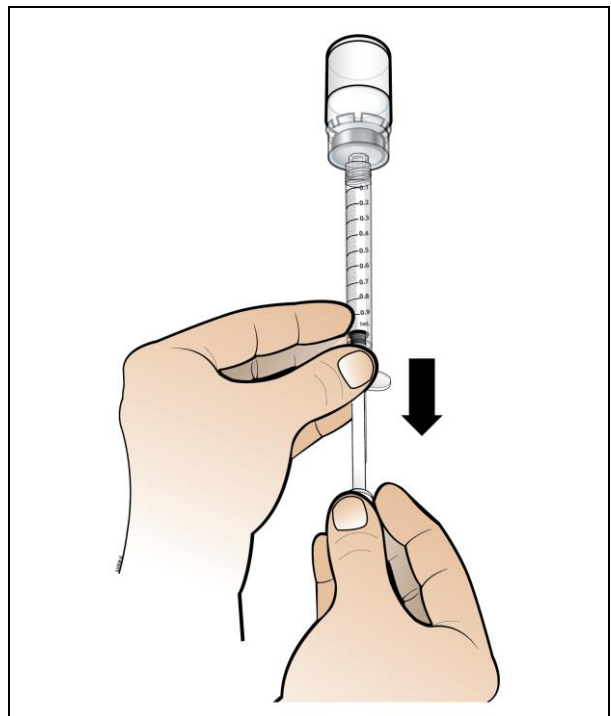
- **Festið 1 ml sprautuna við millistykkið** á hettuglasið með uppleystu Nplate með því að snúa sprautuendanum réttisælis á millistykki hettuglassins, þar til örlítil mótstaða finnst.



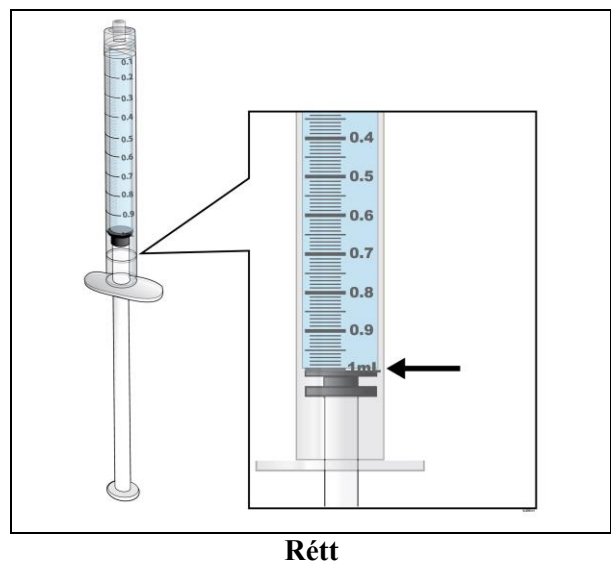
- A. Þrýstið lofti í hettuglasið.
- B. Haldið áfram að þrýsta á stimpilinn.
- C. Snúið hettuglasinu með sprautunni á hvolf þannig að hettuglasið sé fyrir ofan sprautuna.



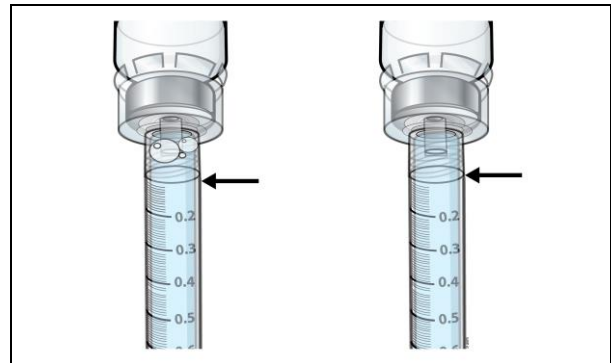
- Dragið alla lausnina upp í sprautuna.
 - Hámarksmagns sem næst úr 250 míkrogramma hettuglasinu er 0,5 ml og úr 500 míkrogramma hettuglasinu er hámarksmagn 1 ml.
- Ekki toga stimpilinn úr sprautunni.



- Tryggið að stimpillinn haldist í sprautunni.



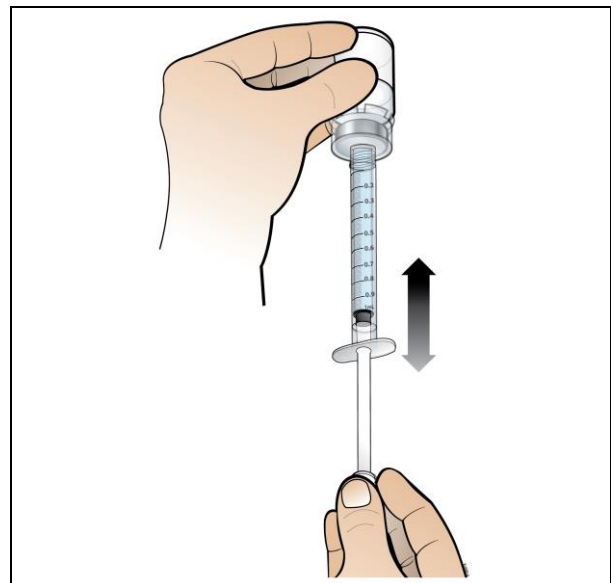
- **Athugið hvort loftbólur eru í sprautinni og fjarlægið þær allar ef einhverjar eru.**
 - Bankið varlega í sprautuna með fingrunum til þess að losa loftbólur úr lausninni.
 - **Ýtið stimplinum rólega upp** til þess að þrýsta loftbólunum úr sprautunni.



Loftbólur: Rangt

Rétt

- **Ýtið rólega á stimpilinn til þess að skilja eingöngu eftir það magn sem læknirinn hefur ákveðið.**
- **Tryggið að endi stimpilsins nemi við þann stað á kvarða sprautunnar sem er í samræmi við ávísuðan skammt.** Dælið lausn aftur í hettuglasið, ef nauðsyn krefur, til þess að fá réttan skammt.



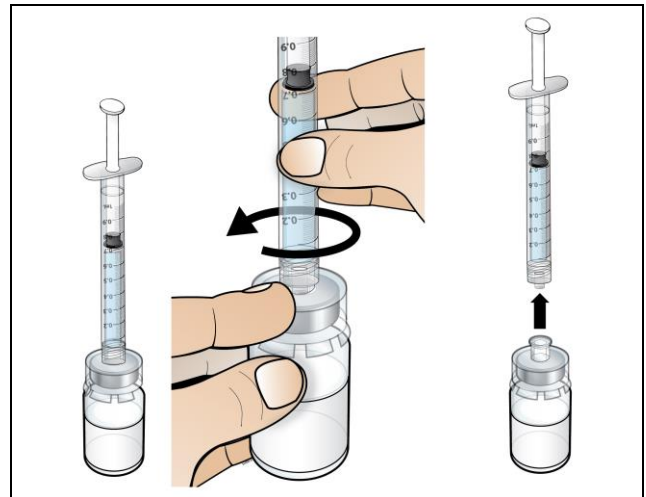
Aðlagið magnið að ávísuðum skammti

- **Gerið endanlega athugun á því að tryggt sé að rétt magn af lausn, sem samsvarar réttum skammti, sé í sprautunni** og að allar loftbólur hafi verið fjarlægðar.

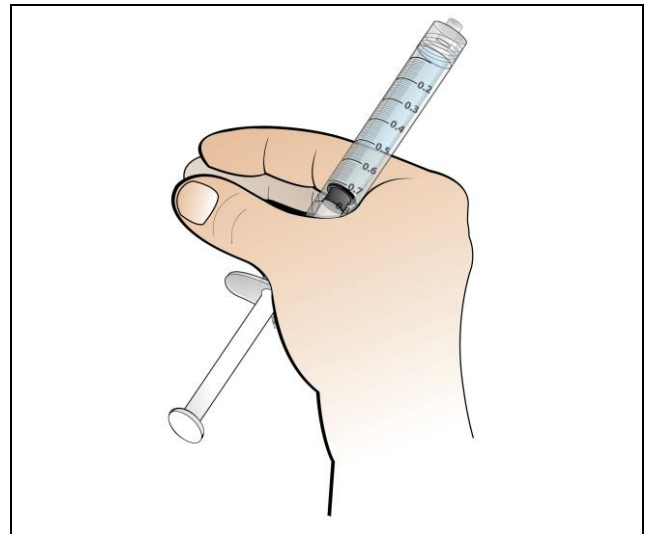
Áður en lengra er haldið:

- **Tryggið að rétt magn af lausn, sem samsvarar skammtinum, haldist í sprautunni.**
- **Tryggið að allar loftbólur hafi verið fjarlægðar úr lausninni.**

- Þegar allar loftbólur hafa verið fjarlægðar og réttur skammtur er í sprautunni á að **snúa sprautunni af millistykkinu.**



- **Haldið áfylltu sprautunni án þess að snerta endann.**
- **Ekki leggja áfylltu sprautuna niður eftir að hún hefur verið tekin af hettuglasinu.**

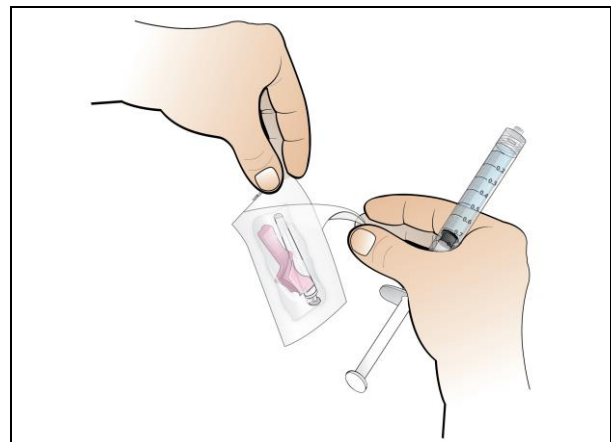


Þrep 6. Hafið nál til inndælingar tiltæka

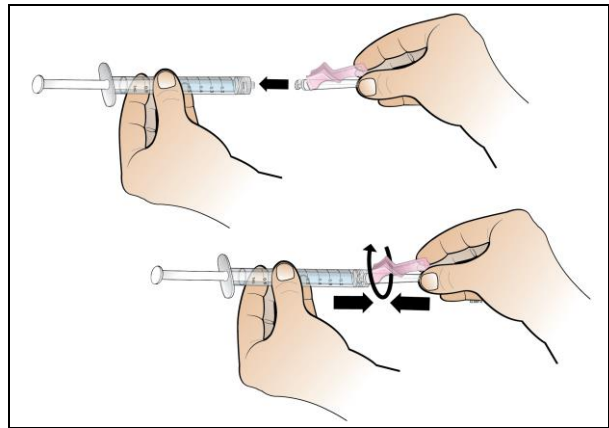
Notið: Sprautu með réttum Nplate skammti og öryggisnál.

Fylgið eftirfarandi:

- Haldið á sprautunni í lófanum þannig að endinn vísi upp, **takið öryggisnálina úr pakkningunni.**



- **Festið öryggisnálinna við áfylltu sprautuna. Snúið með afli til þess að festa öryggisnálinna við sprautuna. Snúið réttsælis til þess að festa oddinn á Luer lock.**
- Lyfið er nú tilbúið til inndælingar. **HALDIÐ TAFARLAUST** áfram að þrepi 7.

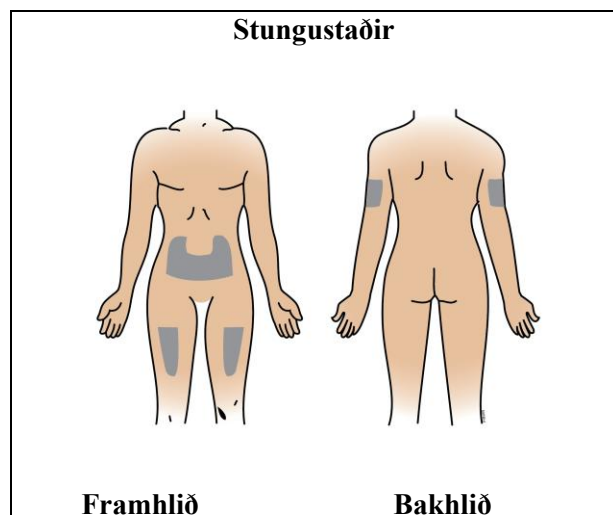


Þrep 7. Veljið og undirbúið stungustað

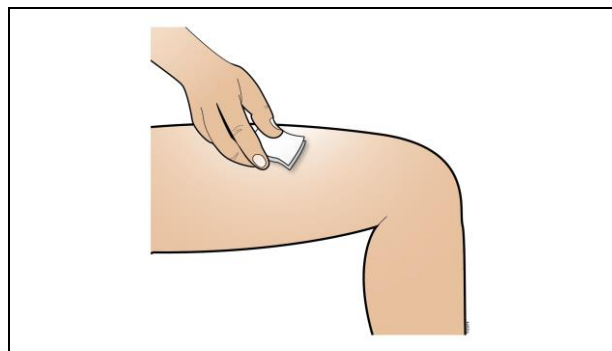
Notið: Nýja sprittþurrku.

Fylgið eftirfarandi:

- **Veljið stungustað.** Mælt er með þremur stungustöðum fyrir Nplate:
 - Framanvert á miðju læri
 - Kvið, nema á 5 cm svæði í umhverfis naflann
 - Ef einhver annar gefur lyfið má einnig velja stungustað á utanverðum upphandlegg
 - **Skiptið** um stungustað í hvert skipti sem lyfið er gefið.



- **Ekki nota svæði þar sem húðin er viðkvæm, marin eða hörð.**
- **Ekki nota svæði með örum eða sliti.**
- Hreinsið stungustað fyrir Nplate með sprittþurrku með hringlaga hreyfingu.
- **Ekki snerta svæðið aftur, áður en inndælingin er hafin.**

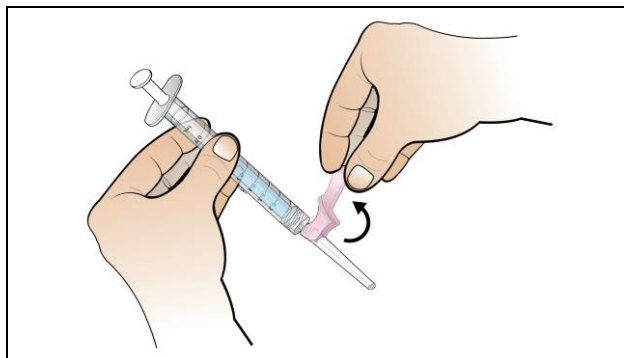


Þrep 8. Gefið Nplate lausnina með inndælingu

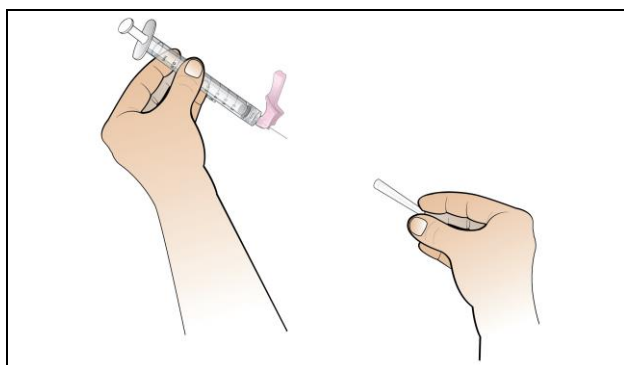
Notið: Áfyllta sprautu með nál.

Fylgið eftirfarandi:

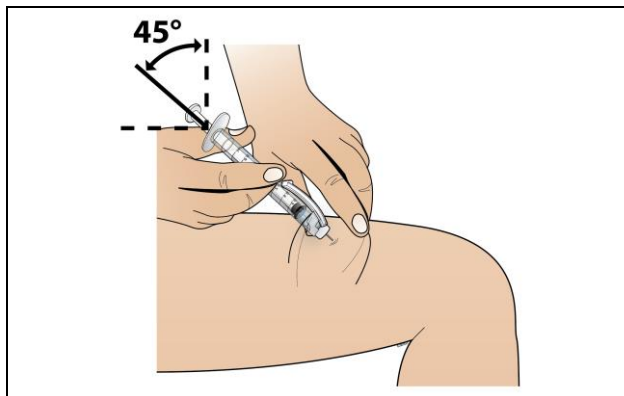
- **Dragið bleiku öryggishlífina af** (í átt að sprautunni og frá nálinni).



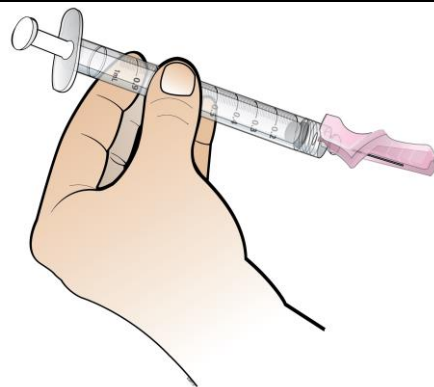
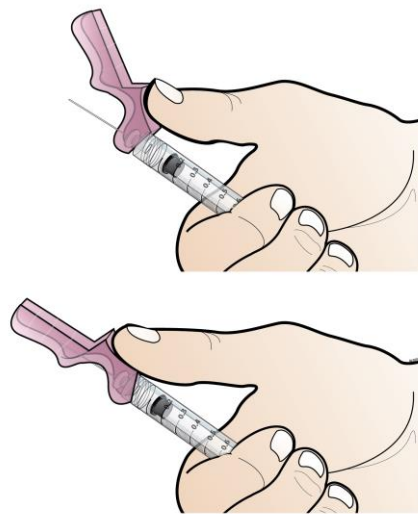
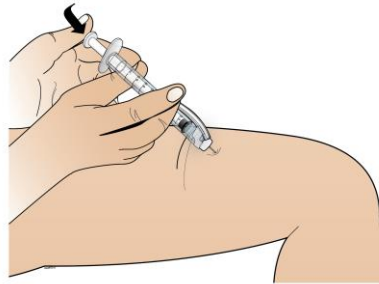
- **Fjarlægið gegnsæju nálarhlífina** með því að halda sprautunni í annarri hendinni og draga hlífina varlega af með hinni hendinni.
- **Fjarlægið gegnsæju nálarhlífina fyrir inndælingu.**



- **Klípið varlega í hreinsaða svæðið** með annarri hendinni og haldið þéttingsfast. **Haldið á sprautunni** með hinni hendinni **(eins og blýanti)** með 45°halla.
- **Stingið nálinni í húðina** með stuttri hnitmiðaðri hreyfingu.



- Dælið ávísuðum skammti undir húð samkvæmt leiðbeiningum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- Þegar sprautan er tóm er nálin dregin úr húðinni, gætið að því að draga hana út og **gæta þess að viðhalda sama halla og þegar henni var stungið í húðina.**
- Það getur blætt lítils háttar á stungustað. Þrýsta má bómullarhnoðra eða grisju á svæðið í 10 sekúndur.
- **Ekki nudda stungustaðinn.** Ef þörf krefur má setja plástur yfir stungustaðinn.
- **Notið þumalfingur (eða fingurgóm) að lokinni inndælingu til þess að virkja bleiku öryggishlífinu** með því að þrýsta hlífinni fram með sömu hendi þar til smellur heyrst og/eða finnst og hún hvolfist yfir nálina.
- **Athugið hvort nálaroddurinn sé örugglega hulin.** Ávallt á að hylja nálina með bleiku öryggishlífinni áður en henni er fleygt.



Þrep 9. Fargið hugsanlegum lyfjaleifum og öllum útbúnaði

Fylgið eftirfarandi:

- **Fleygið sprautunni tafarlaust ásamt nálinni með öryggishlífinni í ílát fyrir beitta og hættulega hluti.**
- **Fleygið Nplate hettuglasinu tafarlaust í þar til gert ílát.**
- **Gangið úr skugga um að öllu öðru sem notað var við lyfjagjöfina hafi verið fleygt í viðeigandi ílát.**

Inndælingarbúnaðinn og Nplate hettuglasið má **ALDREI** nota aftur.

- **Fargið** notuðu nálinni og sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti.
- **Fargið** afgangslausn af Nplate í þar til gert ílát. **ALDREI** má nota afgangslausn í Nplate hettuglasi til annarrar inndælingar.