

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 125 mikrog romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,25 ml lösning 125 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Varje flaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 125 mikrog romiplostim kan administreras.

Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 250 mikrog romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,5 ml lösning 250 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Varje flaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 250 mikrog romiplostim kan administreras.

Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 500 mikrog romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 1 ml lösning 500 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Varje flaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 500 mikrog romiplostim kan administreras.

Romiplostim framställs med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* (*E. coli*).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Barn:

Nplate är indicerat för behandling av kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos barn från 1 års ålder som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör ske under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Dosering

Nplate ska administreras en gång i veckan som subkutan injektion.

Initial dos

Den initiala dosen romiplostim är 1 mikrog/kg baserat på den faktiska kroppsvikten.

Dosberäkning

Volymen av romiplostim som ska administreras beräknas utifrån patientens kroppsvikt, dosen som erfordras samt produktens koncentration.

Tabell 1. Riktlinjer för att beräkna enskilda patientdoser samt volym romiplostim som ska administreras.

Enskild patientdos (mikrog)	Enskild patientdos (mikrog) = vikt (kg) x dos i mikrog/kg Faktisk kroppsvikt vid behandlingsstart ska alltid användas vid beräkning av initial dos. <ul style="list-style-type: none">• Hos vuxna baseras efterföljande dosjusteringar enbart på förändrat antal trombocyter.• Hos pediatrika patienter baseras efterföljande dosjusteringar på förändrat antal trombocyter och förändrad kroppsvikt. Det rekommenderas att patientens vikt kontrolleras var 12:e vecka.
Om den enskilda patientdosen är ≥ 23 mikrog	Rekonstituera den frystorkade produkten såsom beskrivs i avsnitt 6.6. Den slutliga koncentrationen är 500 mikrog/ml. Volym som ska administreras (ml) = Enskild patientdos (mikrog)/500 mikrog/ml (Avrunda volymen till närmaste hundradels ml)
Om den enskilda patientdosen är < 23 mikrog	Det krävs spädning för att säkerställa korrekt dos. Rekonstituera den frystorkade produkten och späd den sedan såsom beskrivs i avsnitt 6.6. Den slutliga koncentrationen är 125 mikrog/ml. Volym som ska administreras (ml) = Enskild patientdos (mikrog)/125 mikrog/ml (Avrunda volymen till närmaste hundradels ml)
Exempel	En patient som väger 10 kg ska få en initial dos på 1 mikrog/kg romiplostim. Enskild patientdos (mikrog) = 10 kg x 1 mikrog/kg = 10 mikrog Eftersom dosen är < 23 mikrog krävs spädning för att säkerställa korrekt dos. Rekonstituera den frystorkade produkten och späd den sedan såsom beskrivs i avsnitt 6.6. Den slutliga koncentrationen är 125 mikrog/ml. Volym som ska administreras (ml) = 10 mikrog/125 mikrog/ml = 0,08 ml

Dosjusteringar

Personens faktiska kroppsvikt vid inledningen av behandlingen ska användas för att beräkna dosen. Dosen romiplostim som ges en gång i veckan ska höjas stegvis om 1 mikrog/kg tills patienten uppnår ett trombocytantal på $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombocytantalet ska bedömas varje vecka tills ett stabilt

trombocytantal ($\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 4 veckor utan dosjustering) har uppnåtts. Därefter ska trombocytantalet bedömas varje månad och lämpliga dosjusteringar göras i enlighet med tabell 2 för att hålla trombocytantalet inom det rekommenderade intervallet. Se tabell 2 nedan för dosjustering och övervakning. En maximal dos på 10 mikrog/kg en gång i veckan ska inte överskridas.

Tabell 2. Vägledning för dosjustering baserat på antal trombocyter

Trombocytantal ($\times 10^9/l$)	Åtgärd
< 50	Öka dosen som ges en gång i veckan med 1 mikrog/kg.
> 150 i två veckor i följd	Minska dosen som ges en gång i veckan med 1 mikrog/kg.
> 250	Sätt ut dosen, fortsatt bedöma trombocytantalet varje vecka. När trombocytantalet har sjunkit till $< 150 \times 10^9/l$ återupptas doseringen som ges en gång i veckan reducerad med 1 mikrog/kg.

På grund av att trombocytsvaret varierar mellan olika individer, kan trombocytantalet hos vissa patienter snabbt sjunka till under $50 \times 10^9/l$ efter dossänkning eller behandlingsavbrott. Om det är kliniskt lämpligt kan man i sådana fall överväga att på basis av en medicinsk bedömning höja gränserna för trombocytantalet vid vilka dosen ska sänkas ($200 \times 10^9/l$) respektive behandlingen avbrytas ($400 \times 10^9/l$).

Ett uteblivet svar eller misslyckande att hålla ett trombocyt svar med romiplostim inom det rekommenderade doseringsintervallet bör föranleda en utredning av orsaksfaktorer (se avsnitt 4.4, Uteblivet svar på romiplostim).

Behandlingsavbrott

Behandling med romiplostim ska avbrytas om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydande blödning efter fyra veckors behandling med romiplostim med den maximala veckodosen 10 mikrog/kg.

Patienter bör regelbundet bedömas kliniskt och beslut om fortsatt behandling bör fattas på individuell basis av den behandlande läkaren. Hos icke-splenektomerade patienter ska detta också inkludera bedömning med avseende på eventuell splenektomi. Trombocytopenin återkommer sannolikt då behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt har observerats hos patienter < 65 år och ≥ 65 år (se avsnitt 5.1). Även om det baserat på dessa data inte krävs någon justering av dosregimen för äldre patienter, är det tillrådligt att vara försiktig med tanke på att så få äldre patienter hittills inkluderats i de kliniska prövningarna.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för romiplostim för barn under ett år har inte fastställts.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Romiplostim ska inte användas till patienter med måttlig till grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-poäng ≥ 7) om inte den förväntade nyttan väger tyngre än den identifierade risken för portaventrombos hos patienter med trombocytopeni associerad med leverinsufficiens som behandlas med trombopoetin (TPO)-agonister (se avsnitt 4.4).

Om användning av romiplostim anses vara nödvändig, ska trombocytantalet kontrolleras noga för att minimera risken för tromboemboliska komplikationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga formella kliniska prövningar har utförts på dessa patientgrupper. Nplate bör användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Administreringsätt

För subkutan användning.

Efter rekonstituering av pulvret administreras Nplate injektionsvätska subkutant. Injektionsvolymen kan vara mycket liten. Försiktighet ska iaktas vid beredning av Nplate då dosen beräknas och vid rekonstituering med korrekt volym av sterilt vatten för injektion. Om den beräknade enskilda patientdosen är lägre än 23 mikrog krävs spädning med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel, för att säkerställa korrekt dos (se avsnitt 6.6). Särskild försiktighet ska iaktas för att säkerställa att korrekt volym Nplate dras upp från injektionsflaskan för subkutan administrering – en spruta med graderingar på 0,01 ml bör användas.

Pediatrika patienter får inte själva administrera Nplate.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot proteiner som härrör från *E. coli*.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Återkommande trombocytopeni och blödning efter avslutad behandling

Trombocytopeni återkommer sannolikt efter utsättning av behandling med romiplostim. Det finns en ökad risk för blödning om behandling med romiplostim sätts ut vid samtidig behandling med antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel. Patienter bör övervakas noga avseende sänkt trombocytantal och omhändertas medicinskt för att undvika blödning vid utsättning av behandling med romiplostim. Om behandlingen med romiplostim avbryts, rekommenderas att ITP-behandling sätts in igen enligt gällande behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinskt omhändertagande kan innefatta utsättning av behandling med antikoagulantia och/eller trombocyttaggregationshämmande medel, upphävande av antikoagulation eller trombocytstöd.

Förhöjt benmärgsretikulin

Förhöjt benmärgsretikulin tros vara ett resultat av TPO-receptorstimulans vilket leder till ett förhöjt antal megakaryocyter i benmärgen, vilka sedan kan frisätta cytokiner. Ökning av retikulin kan misstänkas vid morfologiska förändringar i perifera blodceller och kan bekräftas med en benmärgsbiopsi. Därför rekommenderas undersökningar med avseende på cellulära morfologiska abnormiteter med användning av perifert blodstryk och fullständig blodstatus (CBC) före och under behandling med romiplostim. Se avsnitt 4.8 för information om de ökningar av retikulin som observerats i kliniska prövningar med romiplostim.

Om en utebliven effekt och onormalt perifert blodutstryk observeras hos patienter bör man avbryta administreringen av romiplostim, göra en kroppsundersökning och överväga en benmärgsbiopsi med relevant färgning avseende retikulin. Om möjligt bör man jämföra med en tidigare benmärgsbiopsi. Om bevarad effekt och onormalt perifert blodutstryk observeras hos patienter, bör läkaren följa vedertagen klinisk bedömning, inklusive överväga en benmärgsbiopsi, samt återigen bedöma risk/nytta för romiplostim och alternativa ITP-behandlingsmöjligheter.

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

Trombocytantal över det normala intervallet utgör en risk för trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Incidensen av observerade trombotiska/tromboemboliska händelser i kliniska prövningar var 6,0 % med romiplostim och 3,6 % med placebo. Försiktighet ska iakttas vid administrering av romiplostim till patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inkluderande men inte begränsat till nedärvda (t.ex. faktor V Leiden) eller förvärvade riskfaktorer (t.ex. ATIII-brist, antifosfolipidsyndrom), hög ålder, patienter med långvariga perioder med immobilisering, maliginiteter, preventivmedel och hormonersättningsterapi, kirurgi/trauma, fetma och rökning.

Fall av tromboemboliska händelser, inklusive portaventrombos, har rapporterats hos patienter med kronisk leversjukdom som fått romiplostim. Romiplostim ska användas med försiktighet till dessa populationer. Riktlinjer för dosjustering bör följas (se avsnitt 4.2).

Medicineringsfel

Medicineringsfel såsom överdosering och underdosering har rapporterats hos patienter som får Nplate. Riktlinjer för dosberäkning och dosjustering ska följas. För korrekt dosering till vissa pediatrika patienter krävs ett extra spädningssteg efter rekonstitueringen, vilket kan öka risken för medicineringsfel (se avsnitt 4.2).

Överdoserering kan orsaka mycket stora trombocytökningar som kan ge trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Om trombocytantalet stiger till onormala nivåer ska behandlingen med Nplate avbrytas och trombocytantalet övervakas. Återinsätt behandling med Nplate i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering. Underdosering kan ge lägre trombocytantal än förväntat och risk för blödning. Trombocytantalet ska övervakas hos patienter som behandlas med Nplate (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.9).

Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Positiv nytta/riskprofil för romiplostim är enbart fastställd för behandling av trombocytopeni relaterad till ITP (se avsnitt 4.1). Romiplostim får inte användas vid andra kliniska tillstånd associerade med trombocytopeni.

Diagnosen ITP hos vuxna och äldre patienter ska ha bekräftats genom att andra kliniska tillstånd som uppvisar trombocytopeni har uteslutits. Det är särskilt viktigt att diagnosen MDS utesluts. Aspiration och biopsi av benmärgen ska normalt ha utförts under sjukdomsförloppet och behandlingen, särskilt hos patienter som är äldre än 60 år, för dem med systemiska symtom eller avvikande värden, såsom ökat antal perifera blastceller.

Vid kliniska studier av romiplostimbehandling hos vuxna patienter med MDS observerades fall av övergående öknings av blastceller och fall av MDS med progression till AML rapporterades. I en randomiserad placebokontrollerad prövning med patienter med MDS avbröts behandlingen med romiplostim i förtid på grund av att det observerades numeriskt fler fall av sjukdomsprogression till AML samt en ökning av antalet cirkulerande blastceller som var större än 10 % hos patienter som fick romiplostim. Av de observerade fall där MDS utvecklades till AML, hade patienter med MDS-klassificeringen RAEB-1 vid baslinjen högre risk att utveckla AML jämfört med de patienter som hade MDS med lägre risk.

Romiplostim får inte användas för behandling av trombocytopeni på grund av MDS eller någon annan orsak till trombocytopeni än ITP utanför kliniska prövningar.

Uteblivet svar på romiplostim

Ett uteblivet svar eller misslyckande att bevara ett trombocyt svar med romiplostimbehandling inom det rekommenderade doseringsintervallet bör föranleda en sökning efter orsaksfaktorer, däribland immunogenicitet (se avsnitt 4.8) och förhöjt benmärgsretikulin (se ovan).

Romiplostims effekter på röda och vita blodkroppar

Förändringar i röda (minskning) och vita (ökning) blodkroppsp parametrar har observerats i icke-kliniska toxikologiska studier (råtta och apa) samt också hos ITP-patienter. Samtidig anemi och leukocytos (inom en period på 4 veckor) kan förekomma hos patienter oavsett om de har genomgått splenektomi eller inte, men har observerats oftare hos splenektomerade patienter. Övervakning av dessa parametrar ska övervägas hos patienter som behandlas med romiplostim.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. De potentiella interaktionerna mellan romiplostim och samadministrerade läkemedel på grund av bindning till plasmaproteiner är fortfarande okända.

Läkemedel som använts för behandling av ITP i kombination med romiplostim i kliniska prövningar innefattade kortikosteroider, danazol, och/eller azatioprin, intravenöst immunglobulin (IVIG) och anti-D-immunglobulin. Trombocytantalerna bör övervakas när romiplostim kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP för att undvika trombocytantal utanför det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.2).

Användning av kortikosteroider, danazol och azatioprin kan minskas eller avbrytas när medlen ges i kombination med romiplostim (se avsnitt 5.1). Trombocytantalet ska övervakas när andra ITP-behandlingar reduceras eller sätts ut för att undvika trombocytantal som understiger det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av romiplostim hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat att romiplostim passerar placenta och ökar trombocytantalet hos fostret. Fosterförlust efter implantation och en liten ökning av perinatal dödlighet hos ungarna observerades också i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Romiplostim rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om romiplostim/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med romiplostim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nplate har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Några patienter i kliniska prövningar upplevde lindriga till måttliga övergående yrselanfall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på en analys av alla vuxna ITP-patienter som fick romiplostim i 4 kontrollerade och 5 okontrollerade kliniska prövningar rapporterades biverkningar hos 91,5 % av patienterna (248/271) som behandlades med romiplostim. Medeldurationen för romiplostimexponeringen var 50 veckor i denna studiepopulation.

De allvarligaste biverkningarna som kan inträffa vid behandling med Nplate är: återfall av trombocytopeni och blödning efter avslutad behandling, förhöjt benmärgsretikulin, trombotiska/tromboemboliska komplikationer, medicineringsfel och progression av befintlig MDS till AML. De vanligaste biverkningarna som observerats är överkänslighetsreaktioner (däribland utslag, urtikaria och angioödem) och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem enligt MedDRA-klassificering och frekvensområde efter fallande incidens.

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion Rinit***	Gastroenterit Faryngit*** Konjunktivit*** Öroninfektion*** Sinuit***/**** Bronkit****	Influensa Lokal infektion Nasofaryngit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Multipelt myelom Myelofibros
Blodet och lymfsystemet		Benmärgsrubbning* Trombocytopeni* Anemi	Aplastisk anemi Benmärgssvikt Leukocytos Splenomegali Trombocytemi Ökat trombocytantal Onormalt trombocytantal
Immunsystemet	Överkänslighet**	Angioödem	
Metabolism och nutrition			Alkoholintolerans Anorexi Minskad aptit Dehydrering Gikt
Psykiska störningar		Insomni	Depression Onormala drömmar

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Migrän Parestesi	Kramp Dysgeusi Hypoestesi Hypogeusi Perifer neuropati Trombos i sinus transversus
Ögon			Konjunktival blödning Ackommodations-rubbning Blindhet Ögonsjukdom Ögonklåda Ökad tårbildning Papillödem Synrubbningar
Öron och balansorgan			Vertigo
Hjärtat		Palpitationer	Myokardinfarkt Ökad hjärtfrekvens
Blodkärl		Flushing	Djup ventrombos Hypotoni Perifer embolism Perifer ischemi Flebit Ytlig tromboflebit Trombos Erytromelalgi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta***	Lungembolism*	Hosta Snuva Halstorrhet Dyspné Nästäppa Smärtande andning
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken***	Illamående Diarré Buksmärta Förstoppning Dyspepsi	Kräkning Rektal blödning Dålig andedräkt Dysfagi Gastroesofageal reflux Hematochezi Blödning i munnen Magbesvär Stomatit Missfärgning av tänder
Lever och gallvägar			Portaventrombos Förhöjt transaminas

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Ekkymos Hudutslag	Alopeci Fotosensitivitetsreaktion Akne Kontaktdermatit Torr hud Eksem Erytem Exfoliativt hudutslag Onormal hårväxt Prurigo Purpura Papulärt hudutslag Pruritiskt hudutslag Hudknöl Onormal hudlukt Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Smärta i extremitet Ryggsmärta Skelettsmärta	Spända muskler Muskelsvaghet Axelsmärta Muskelkramp
Njurar och urinvägar			Protein i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginal blödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Perifert ödem Influensaliknande sjukdom Smärta Asteni Pyrexia Frossbrytningar Reaktioner vid injektionsstället Perifer svullnad***	Blödning vid injektionsstället Bröstsmärta Irritabilitet Allmän sjukdomskänsla Ansiktsödem Värmekänsla Skakighet
Undersökningar			Förhöjt blodtryck Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet Förhöjd kroppstemperatur Viktminskning Viktökning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Kontusion	

* se avsnitt 4.4

** Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem

*** Ytterligare biverkningar som observerats i studier med barn

**** Ytterligare biverkningar som observerats hos vuxna patienter med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader

Vuxen population med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader

Säkerhetsprofilen för romiplostim var liknande för alla vuxna patienter, oavsett ITP-varaktighet. Specifikt i den integrerade analysen av ITP-varaktighet ≤ 12 månader ($n = 311$) inkluderades 277 vuxna patienter med ITP-varaktighet ≤ 12 månader och som fått minst en dos romiplostim bland patienter i 9 ITP-studier (se även avsnitt 5.1). I den här integrerade analysen inträffade följande biverkningar (minst 5 % incidens och minst 5 % högre frekvens med Nplate jämfört med placebo eller standardbehandling) hos romiplostimpatienter med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader, men observerades inte hos vuxna patienter med en ITP-varaktighet på > 12 månader: bronkit, sinuit (rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Pediatrik population

I pediatrika studier har 282 pediatrika ITP-patienter behandlats med romiplostim i 2 kontrollerade och 3 okontrollerade kliniska prövningar. Mediantiden för exponeringen var 65,4 veckor. Den övergripande säkerhetsprofilen liknade den som observerats hos vuxna.

Biverkningarna för pediatrika patienter kommer dels från de pediatrika randomiserade ITP-säkerhetspopulationerna (2 kontrollerade kliniska prövningar), dels från de pediatrika ITP-säkerhetspopulationerna (2 kontrollerade och 3 okontrollerade kliniska prövningar), där incidensen var minst 5 % högre i romiplostimgruppen jämfört med placebogruppen och minst 5 % hos romiplostimbehandlade patienter.

De vanligaste biverkningarna hos pediatrika ITP-patienter 1 år eller äldre var övre luftvägsinfektion, rinit, hosta, orofaryngeal smärta, smärta i övre delen av buken, diarré, utslag, feber, kontusion (rapporterades som mycket vanliga ($\geq 1/10$)) samt faryngit, konjunktivit, öroninfektion, gastroenterit, sinuit, purpura, urtikaria och perifer svullnad (rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Orofaryngeal smärta, smärta i övre delen av buken, rinit, faryngit, konjunktivit, öroninfektion, sinuit och perifer svullnad var ytterligare biverkningar som observerades vid pediatrika studier utöver dem som observerades i studier med vuxna patienter.

Vissa av biverkningarna som observerades hos vuxna rapporterades med en högre frekvens hos pediatrika patienter, där hosta, diarré, utslag, feber och kontusion rapporterades som mycket vanliga ($\geq 1/10$) hos pediatrika patienter och där purpura samt urtikaria rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos pediatrika patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dessutom har de biverkningar som listas nedan bedömts vara relaterade till romiplostimbehandling.

Blödningar

Genom hela det kliniska ITP-programmet på vuxna sågs ett omvänt förhållande mellan blödningar och trombocytantal. Alla kliniskt signifikanta (\geq grad 3) blödningar uppträdde vid trombocytantal $< 30 \times 10^9/l$. Alla blödningar (\geq grad 2) uppträdde vid trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Inga statistiskt signifikanta skillnader i den totala incidensen av blödningar observerades mellan Nplate- och placebobehandlade patienter.

I de två placebokontrollerade studierna på vuxna rapporterade 9 patienter en blödning som ansågs som allvarlig (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; oddskvot [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blödningar av grad 2 eller högre rapporterades av 15 % av patienterna som behandlades med romiplostim och 34 % av patienterna som behandlades med placebo (oddskvot; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

I den pediatrika fas 3-studien var det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser (se avsnitt 5.1) 1,9 (4,2) för gruppen som fick romiplostim jämfört med 4,0 (6,9) hos gruppen som fick placebo.

Trombocytos

Baserat på en analys av alla vuxna ITP-patienter som fick romiplostim i 4 kontrollerade kliniska prövningar och 5 prövningar utan kontroll rapporterades 3 fall av trombocytos, n = 271. Inga kliniska följder rapporterades i samband med det förhöjda trombocytantalet hos någon av de 3 patienterna.

Trombocytos hos pediatrika patienter var mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), med en incidens på 1 (0,4 %). Incidensen var 1 (0,4 %) för antingen grad ≥ 3 eller allvarlig trombocytos.

Trombocytopeni efter avslutad behandling

Baserat på en analys av alla vuxna ITP-patienter som fick romiplostim i 4 kontrollerade kliniska prövningar och 5 prövningar utan kontroll rapporterades 4 fall av trombocytopeni efter avslutad behandling, n = 271 (se avsnitt 4.4).

Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS)

I en randomiserad placebokontrollerad prövning på vuxna patienter med MDS avbröts behandlingen med romiplostim i förtid på grund av att det observerades numeriskt fler fall av sjukdomsprogression från MDS till AML samt övergående ökning av antalet blastceller hos patienter som behandlades med romiplostim jämfört med dem som behandlades med placebo. Av de observerade fall där MDS utvecklades till AML, hade patienter med MDS-klassificeringen RAEB-1 vid baslinjen en högre risk att utveckla AML (se avsnitt 4.4). Total överlevnad liknade den för placebo.

Förhöjt benmärgsretikulin

I kliniska prövningar på vuxna avbröts romiplostimbehandlingen hos 4 av de 271 patienterna på grund av deponering av benmärgsretikulin. Hos ytterligare 6 patienter observerades retikulin vid benmärgsbiopsi (se avsnitt 4.4).

I en klinisk prövning på pediatrika patienter (se avsnitt 5.1) uppvisade 5 av 27 (18,5 %) av patienterna som genomgått en bedömningsbar benmärgsbiopsi under studien förhöjt retikulin vid år 1 efter exponering för romiplostim (kohort 1), och 17 av 36 patienter (47,2 %) utvecklade förhöjt retikulin vid år 2 efter exponering för romiplostim (kohort 2). Inga patienter uppvisade dock några benmärgsabnormiteter som inte överensstämde med en underliggande diagnos av ITP vid studiestart eller under behandling.

Immunogenicitet

Kliniska prövningar på vuxna ITP-patienter undersökte antikroppar mot romiplostim och TPO. Medan 5,7 % (60/1 046) och 3,2 % (33/1 046) av försökspersonerna var positiva för utveckling av bindande antikroppar mot romiplostim respektive TPO, var endast 4 försökspersoner positiva för neutraliserande antikroppar mot romiplostim, men dessa antikroppar korsreagerade inte med endogent TPO. Av de 4 försökspersonerna hade 2 negativa test för neutraliserande antikroppar mot romiplostim vid försökspersonens sista tidpunkt (kortvarigt positiva) och 2 försökspersoner var fortfarande positiva vid försökspersonens sista tidpunkt (kvarstående antikroppar). Incidensen av antikroppar mot romiplostim och TPO före behandling var 3,3 % (35/1 046) respektive 3,0 % (31/1 046).

I pediatrika studier var incidensen av romiplostimbindande antikroppar vid varje tidpunkt 9,6 % (27/282). Av dessa 27 patienter hade 2 av dem redan bindande icke-neutraliserande romiplostimantikroppar vid studiestarten. Vidare utvecklade 2,8 % (8/282) neutraliserande antikroppar mot romiplostim. Totalt 3,9 % (11/282) av patienterna uppvisade bindande antikroppar mot TPO vid varje tidpunkt under behandlingen med romiplostim. Av dessa 11 patienter hade 2 av dem sedan

tidigare bindande icke-neutraliserande TPO-antikroppar. En patient (0,35 %) hade ett svagt positivt resultat efter baslinjen för neutraliserande antikroppar mot TPO under studien (konsekvent negativt för antiromiplostimantikroppar) med ett negativt resultat vid baslinjen. Försökspersonen uppvisade ett kortvarigt antikroppssvar för neutraliserande antikroppar mot TPO med ett negativt resultat vid försökspersonens sista tidpunkt som testades inom studieperioden.

I registerstudien efter godkännandet för försäljning ingick 19 bekräftade pediatrika patienter. Incidensen av bindande romiplostimantikroppar efter behandlingen var 16 % (3/19) och av dessa var 5,3 % (1/19) positiva för neutraliserande antikroppar mot romiplostim. Inga antikroppar mot TPO detekterades. Totalt 184 bekräftade vuxna patienter ingick i denna studie; för dessa patienter var incidensen av bindande romiplostimantikroppar efter behandlingen 3,8 % (7/184) och av dessa var 0,5 % (1/184) positiva för neutraliserande antikroppar mot romiplostim. Totalt 2,2 % (4/184) av de vuxna patienterna utvecklade bindande, icke-neutraliserande antikroppar mot TPO.

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Om man misstänker att det bildats neutraliserande antikroppar, ska man kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning (se avsnitt 6 i bipacksedeln) för antikroppstestning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga biverkningar sågs hos råttor som fick en engångsdos på 1 000 mikrog/kg eller hos apor efter upprepad administrering av romiplostim vid 500 mikrog/kg (100 respektive 50 gånger den maximala kliniska dosen på 10 mikrog/kg).

I händelse av överdos kan trombocytantalet stiga överdrivet mycket och leda till trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Om trombocytantalet stiger till onormala nivåer ska behandlingen med Nplate avbrytas och trombocytantalet övervakas. Återinsätt behandling med Nplate i enlighet med doserings- och administreringsrekommendationerna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk, ATC-kod: B02BX04

Verkningsmekanism

Romiplostim är ett Fc-peptidfusionsprotein (peptibody) som signalerar och aktiverar intracellulära transkriptionsvägar via TPO-receptorn (även kallad cMpl) för att öka trombocytproduktionen. Peptibody-molekylen består av en human Fc-domän från immunglobulin IgG1, med varje enkelkedjesubenhet kovalent bunden vid C-terminalen till en peptidkedja med 2 TPO-receptorbindande domäner.

Romiplostim saknar aminosyrasekvenshomologi med endogent TPO. I prekliniska och kliniska prövningar korsreagerade inga antiromiplostimantikroppar med endogent TPO.

Klinisk effekt och säkerhet

Romiplostims säkerhet och effekt har utvärderats för upp till 3 års kontinuerlig behandling. I kliniska prövningar ledde behandling med romiplostim till dosberoende höjningar av trombocytantalet. Tiden

fram till den maximala effekten på trombocytantalet är cirka 10–14 dagar och är oberoende av dosen. Efter en enstaka subkutan dos på 1 till 10 mikrog/kg romiplostim till ITP-patienter var det maximala trombocytantalet 1,3 till 14,9 gånger högre än trombocytantalet vid behandlingens början över en period på 2 till 3 veckor och svaret varierade bland patienterna. Trombocytantalerna för ITP-patienter som fick 6 veckodoser på 1 eller 3 mikrog/kg romiplostim låg inom intervallet 50 till $450 \times 10^9/l$ för de flesta patienterna. Av de 271 patienter som fick romiplostim i kliniska ITP-prövningar var 55 (20 %) 65 år och äldre och 27 (10 %) var 75 år och äldre. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan äldre och yngre patienter i de placebokontrollerade studierna.

Resultat från pivotala placebokontrollerade studier

Säkerheten och effekten för romiplostim utvärderades i två placebokontrollerade, dubbelblinda studier på vuxna med ITP vilka hade slutfört minst en behandling före inträdet i studien och är representativa för hela spektrat av sådana ITP-patienter.

I studie S1 (20030212) utvärderades patienter som inte genomgått splenektomi och hade ett otillräckligt svar eller var intoleranta mot tidigare terapier. Patienterna hade fått diagnosen ITP vid en median på 2,1 år (intervall 0,1 till 31,6) före inträdet i studien. Patienterna hade fått en median på 3 (intervall 1 till 7) behandlingar för ITP före inträdet i studien. I tidigare behandlingar ingick kortikosteroider (90 % av alla patienter), immunglobuliner (76 %), rituximab (29 %), cytotoxiska terapier (21 %), danazol (11 %) och azatioprin (5 %). Patienterna hade ett mediantrombocytantal på $19 \times 10^9/l$ vid inträdet i studien.

I studie S2 (20030105) utvärderades patienter som genomgått splenektomi och fortfarande hade trombocytopeni. Patienterna hade fått diagnosen ITP vid en median på 8 år (intervall 0,6 till 44,8) före inträdet i studien. Förutom splenektomi hade patienterna fått en median på 6 (intervall 3 till 10) behandlingar för ITP före inträdet i studien. I tidigare behandlingar ingick kortikosteroider (98 % av alla patienter), immunglobuliner (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxiska terapier (68 %) och azatioprin (24 %). Patienterna hade ett mediantrombocytantal på $14 \times 10^9/l$ vid inträdet i studien.

Båda studierna hade en liknande design. Patienterna (≥ 18 år) randomiserades i förhållandet 2:1 till att få en startdos av romiplostim 1 mikrog/kg eller placebo. Patienterna fick enskilda subkutana injektioner varje vecka under 24 veckor. Doserna justerades så att trombocytantalerna upprätthölls (50 till $200 \times 10^9/l$). I båda studierna fastställdes effekten genom en ökning av andelen patienter som uppnådde ett varaktigt trombocyt svar. Medianen för den genomsnittliga veckodosen för splenektomerade patienter var 3 mikrog/kg och för icke-splenektomerade patienter 2 mikrog/kg.

I båda studierna uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick romiplostim varaktigt trombocyt svar jämfört med de patienter som fick placebo. Efter de första 4 studieveckorna upprätthöll romiplostim trombocytantalerna $\geq 50 \times 10^9/l$ hos mellan 50 % och 70 % av patienterna under den 6 månader långa behandlingsperioden i de placebokontrollerade studierna. I placebogruppen kunde 0 % till 7 % av patienterna uppnå ett trombocytantalsvar under 6-månadersbehandlingen. En summering av de viktigaste effektmåtten presenteras nedan.

Summering av viktiga effektresultat från placebokontrollerade studier

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Antal (%) patienter med varaktigt trombocytsvar^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-värde	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antal (%) patienter med totalt trombocytsvar^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-värde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Medelantal veckor med trombocytsvar^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-värde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antal (%) patienter som behövde akut behandling^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-värde	0,001		0,0175		< 0,0001	
Antal (%) patienter med varaktigt trombocytsvar med stabil dos^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-värde	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varaktigt trombocytsvar definierades som trombocytantal vid veckokontroll $\geq 50 \times 10^9/l$ vid 6 eller fler tillfällen för studievecka 18–25 utan akut behandling någon gång under behandlingsperioden.

^b Totalt trombocytsvar definieras som uppnående av varaktiga eller övergående trombocytsvar. Övergående trombocytsvar definierades som trombocytantal vid veckokontroll $\geq 50 \times 10^9/l$ vid 4 eller fler tillfällen under studievecka 2–25 men utan varaktigt trombocytsvar. Patienten kan inte ha ett veckosvar inom 8 veckor efter att ha fått akut behandling.

^c Antal veckor med trombocytsvar definieras som antal veckor med trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under studievecka 2–25. Patienten kan inte ha ett veckosvar inom 8 veckor efter att ha fått akut behandling.

^d Akut behandling definieras som en terapi som administreras för att öka trombocytantalet. Patienter som behövde akut behandling beaktades inte avseende varaktigt trombocytsvar. Tillåtna akuta behandlingar i studien var IVIG, trombocyttransfusioner, anti-D-immunglobulin och kortikosteroider.

^e Stabil dos definieras som dos upprätthållen inom ± 1 mikrog/kg under de sista 8 behandlingsveckorna.

Resultat av studier hos vuxna patienter med nyligen diagnostiserad och kvarstående ITP

Studie S3 (20080435) var en enarmad, öppen studie för vuxna patienter som svarade otillräckligt (trombocytantal $\leq 30 \times 10^9/l$) på inledande behandling. Studien innefattade 75 patienter med en medianålder på 39 år (intervall 19 till 85), och 59 % var kvinnor.

Mediantiden från ITP-diagnos till studiedeltagande var 2,2 månader (intervall 0,1 till 6,6). 60 % av patienterna (n = 45) hade en ITP-varaktighet < 3 månader och 40 % (n = 30) hade en ITP-varaktighet ≥ 3 månader. Mediantrombocyntantalet vid screening var $20 \times 10^9/l$. Tidigare ITP-behandlingar innefattade kortikosteroider, immunglobuliner och anti-D-immunglobuliner. Patienter som redan fick medicinska ITP-behandlingar enligt ett konstant doseringsschema tilläts fortsätta med dessa medicinska behandlingar under hela studierna. Akuta behandlingar (dvs. kortikosteroider, IVIG, trombocytttransfusioner, anti-D-immunglobulin, dapson, danazol och azatioprin) tilläts.

Patienterna fick enskilda subkutana injektioner av romiplostim varje vecka under en behandlingsperiod på 12 månader, med individuella dosjusteringar för att bibehålla trombocyntantalet ($50 \times 10^9/l$ till $200 \times 10^9/l$). Under studien var medianromiplostimdosen varje vecka 3 mikrog/kg (25:e respektive 75:e percentilen: 2–4 mikrog/kg).

Av de 75 patienter som deltog i studie 20080435 hade 70 (93 %) ett trombocytsvar $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsperioden på 12 månader. Det genomsnittliga antalet månader med trombocytsvar under behandlingsperioden på 12 månader var 9,2 (95 % KI: 8,3, 10,1) månader; medianen var 11 (95 % KI: 10, 11) månader. Kaplan Meier-beräkningen av mediantiden till första trombocytsvar var 2,1 veckor (95 % KI: 1,1, 3,0). 24 (32 %) patienter uppnådde behandlingsfri remission enligt definitionen att trombocyntantalet vid varje mätning hölls $\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 6 månader utan romiplostim eller annan medicinering för ITP (åtföljande eller akut). Mediantiden tills varje trombocytantal kunde bibehållas $\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 6 månader var 27 veckor (intervall 6 till 57).

I en integrerad analys av effekt inkluderades 277 vuxna patienter med ITP-varaktighet ≤ 12 månader och som fått minst en dos romiplostim bland patienter i 9 ITP-studier (inklusive studie S3). Av de 277 romiplostimbehandlade patienterna hade 140 patienter nyligen diagnostiserad ITP (ITP-varaktighet < 3 månader) och 137 patienter kvarstående ITP (ITP-varaktighet ≥ 3 till ≤ 12 månader).

Procentandelen av patienter som uppnådde varaktigt trombocytsvar, definierat som minst 6 veckor med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsvecka 18 till och med 25, var 50 % (95 % KI: 41,4 % till 58,6 %) för de 140 patienterna med nyligen diagnostiserad ITP och 55 % (95 % KI: 46,7 % till 64,0 %) för de 137 patienterna med kvarstående ITP. Medianprocenttiden (Q1, Q3) med ett trombocytsvar $\geq 50 \times 10^9/l$ var 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) för patienter med nyligen diagnostiserad ITP respektive 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) för patienter med kvarstående ITP. Procentandelen av patienter som behövde akuta läkemedel var 47,4 % för patienter med nyligen diagnostiserad ITP och 44,9 % för patienter med kvarstående ITP.

Resultat från studier som gjort jämförelser med standardbehandling hos icke-splenektomerade patienter

Studie S4 (20060131) var en öppen randomiserad 52 veckor lång prövning med vuxna patienter som behandlades med romiplostim eller medicinsk standardbehandling. Patienterna hade fått diagnosen ITP vid en median på 2 år (intervall 0,01 till 44,2) före inträdet i studien. I denna studie utvärderades icke-splenektomerade patienter med ITP och trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim administrerades till 157 patienter genom subkutana injektioner en gång per vecka med en startdos på 3 mikrog/kg. Dosen justerades under studien inom intervallet 1–10 mikrog/kg för att hålla trombocyntantalet till mellan 50 och $200 \times 10^9/l$. 77 patienter behandlades med medicinsk standardbehandling enligt vårdinrättningens rutiner eller medicinska riktlinjer.

Incidensfrekvensen för patienter som fick genomgå splenektomi var totalt 8,9 % (14 av 157 patienter) i romiplostimgruppen jämfört med 36,4 % (28 av 77 patienter) i gruppen som fick standardbehandling, med en oddskvot (romiplostim jämfört med standardbehandling) på 0,17 (95 % KI: 0,08, 0,35).

Incidensfrekvensen för patienter med behandlingssvikt var 11,5 % (18 av 157 patienter) i romiplostimgruppen jämfört med 29,9 % (23 av 77 patienter) i gruppen som fick standardbehandling, med en oddskvot (romiplostim jämfört med standardbehandling) på 0,31 (95 % KI: 0,15, 0,61).

Av de 157 patienter som randomiserades till romiplostimgruppen var det tre som inte fick något romiplostim. Bland de 154 patienter som fick romiplostim var den totala medianexponeringen för

romiplostim 52,0 veckor, med ett intervall på 2 till 53 veckor. Den vanligaste veckodosen var mellan 3 och 5 mikrog/kg (25:e respektive 75:e percentilen; median 3 mikrog/kg).

Av de 77 patienter som randomiserades till standardbehandlingsgruppen var det två som inte fick någon standardbehandling. Bland de 75 patienter som fick minst en dos standardbehandling var den totala medianexponeringen för standardbehandlingen 51 veckor, med ett intervall på 0,4 till 52 veckor.

Reduktion av tillåtna samtidiga medicinska ITP-behandlingar

I båda de placebokontrollerade, dubbelblinda studierna tilläts vuxna patienter som redan fick medicinska ITP-behandlingar enligt ett konstant doseringsschema att fortsätta med dessa medicinska behandlingar under hela studien (kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin). 21 icke-splenektomerade och 18 splenektomerade patienter fick redan medicinska ITP-behandlingar (primärt kortikosteroider) vid studiens start. Samtliga (100 %) splenektomerade patienter som fick romiplostim kunde reducera dosen med mer än 25 % eller avbryta de samtidiga medicinska ITP-behandlingarna vid slutet av behandlingsperioden jämfört med 17 % av de placebobehandlade patienterna. 73 % av de icke-splenektomerade patienterna som fick romiplostim kunde reducera dosen med mer än 25 % eller avbryta samtidiga medicinska ITP-behandlingar vid studiens slut jämfört med 50 % av de placebobehandlade patienterna (se avsnitt 4.5).

Blödningar

Genom hela det kliniska ITP-programmet på vuxna sågs ett omvänt förhållande mellan blödningar och trombocytantal. Alla kliniskt signifikanta (\geq grad 3) blödningar uppträdde vid trombocytantal $< 30 \times 10^9/l$. Alla blödningar (\geq grad 2) uppträdde vid trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Inga statistiskt signifikanta skillnader i den totala incidensen av blödningar observerades mellan romiplostim- och placebobehandlade patienter.

I de två placebokontrollerade studierna på vuxna rapporterade 9 patienter en blödning som ansågs som allvarlig (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; oddskvot [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blödningar av grad 2 eller högre rapporterades av 15 % av patienterna som behandlades med romiplostim och 34 % av patienterna som behandlades med placebo (oddskvot; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för barn yngre än 1 år.

Säkerhet och effekt för romiplostim utvärderades i två placebokontrollerade, dubbelblinda studier. Studie S5 (20080279) var en fas 3-studie med 24 veckors behandling med romiplostim och studie S6 (20060195) var en fas 1/2-studie med 12 veckors behandling med romiplostim (upp till 16 veckor för lämpliga responders som påbörjade en 4 veckor lång farmakokinetisk utvärderingsperiod).

Till båda studierna rekryterades pediatrika patienter (≥ 1 år till < 18 år) med trombocytopeni (definierades i båda studierna som ett genomsnittligt trombocytantal från 2 mätningar $\leq 30 \times 10^9/l$, där inte någon av mätningarna var $> 35 \times 10^9/l$) med ITP, oavsett om de genomgått splenektomi eller inte.

I studie S5 randomiserades 62 patienter 2:1 till att få romiplostim (n = 42) eller placebo (n = 20) och stratifierades till 1 av 3 ålderskohorter. Startdosen romiplostim var 1 mikrog/kg och doserna justerades för att upprätthålla (50 till $200 \times 10^9/l$) antalet trombocyter. Den vanligaste veckodosen var 3-10 mikrog/kg och den högsta tillåtna dosen i studien var 10 mikrog/kg. Patienterna fick enskilda subkutana injektioner varje vecka under 24 veckor. Av de 62 patienterna hade 48 haft ITP mer än 12 månader (32 patienter fick romiplostim och 16 patienter fick placebo).

Det primära effektmåttet var incidensen varaktigt respons, definierad som minst 6 veckor med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsvecka 18 till och med 25. Totalt sett uppnådde en högre

andel patienter i romiplostimgruppen det primära effektmåttet jämfört med patienterna i placebogrupperna ($p = 0,0018$). Totalt 22 patienter (52 %) hade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 2 patienter (10 %) i placebogrupperna: ≥ 1 till < 6 år 38 % mot 25 %; ≥ 6 till < 12 år 56 % mot 11 %; ≥ 12 till < 18 år 56 % mot 0 %.

Även i delgruppen patienter som haft ITP mer än 12 månader var incidensen varaktig respons signifikant högre i romiplostimgruppen jämfört med placebogrupperna ($p = 0,0022$). Totalt 17 patienter (53,1 %) uppvisade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 1 patient (6,3 %) i placebogrupperna: ≥ 1 till < 6 år 28,6 % mot 25 %; ≥ 6 till < 12 år 63,6% mot 0%; ≥ 12 till < 18 år 57,1 % mot 0 %.

Den totala blödningshändelsen definierades som kliniskt signifikanta blödningshändelser eller användning av akut behandling för att förhindra en kliniskt signifikant blödning under behandlingsvecka 2 till och med 25. En kliniskt signifikant blödning definierades som en blödning enligt CTCAE version 3.0 grad ≥ 2 (CTCAE; Common Terminology Criteria for Adverse Events). Det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser var 1,9 (4,2) för romiplostimgruppen och 4,0 (6,9) för placebogrupperna, där medianantal (Q1, Q3) blödningshändelser var 0,0 (0, 2) för romiplostimgruppen och 0,5 (0, 4,5) för placebogrupperna. I delgruppen med patienter som haft ITP längre än 12 månader var det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser 2,1 (4,7) för romiplostimgruppen och 4,2 (7,5) för placebogrupperna, där medianantal (Q1, Q3) blödningshändelser var 0,0 (0, 2) för romiplostimgruppen och 0,0 (0, 4) för placebogrupperna. Eftersom den statistiska testningen för incidens akut behandling inte var signifikant, utfördes inget statistisk test för effektmåttet antal totala blödningshändelser.

I studie S6 randomiserades 22 patienter 3:1 till att få romiplostim ($n = 17$) eller placebo ($n = 5$). Doserna ökades i steg om 2 mikrog/kg varannan vecka och målantalet trombocyter var $\geq 50 \times 10^9/l$. Behandling med romiplostim ledde till statistiskt signifikant högre incidens av trombocytrespons jämfört med placebo ($p = 0,0008$). Av dessa 22 patienter hade 17 haft ITP mer än 12 månader (14 patienter fick romiplostim och 3 patienter fick placebo). Behandling med romiplostim ledde till statistiskt signifikant högre incidens av trombocytrespons jämfört med placebo ($p = 0,0147$).

Pediatrika patienter som hade fullföljt en tidigare romiplostimstudie (inklusive studie S5) fick delta i studie S7 (20090340), en öppen förlängningsstudie som utvärderade säkerhet och effekt vid långtidsbehandling med romiplostim hos trombocytopena pediatrika patienter med ITP.

Totalt 66 patienter rekryterades till denna studie, däribland 54 patienter (82 %) som hade fullföljt studie S5. Av dessa fick 65 patienter (98,5 %) minst en dos romiplostim. Behandlingens mediantid (Q1, Q3) var 135,0 veckor (95,0 veckor, 184,0 veckor). Median (Q1, Q3) för genomsnittlig veckodos var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) för patienternas vanligast använda dos under behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Av de 66 patienterna i studien hade 63 haft ITP mer än 12 månader. Samtliga av dessa 63 patienter fick minst en dos romiplostim. Behandlingens mediantid (Q1, Q3) var 138,0 veckor (91,1 veckor, 186,0 veckor). Median (Q1, Q3) för genomsnittlig veckodos var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) för patienternas vanligast använda dos under behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

Genom studien var den totala patientincidensen för trombocytrespons (1 eller fler mätningar med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ utan akut behandling) 93,8 % ($n = 61$) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper. För samtliga patienter var medianantalet (Q1, Q3) månader med trombocytrespons 30,0 månader (13,0 månader, 43,0 månader) och mediantiden (Q1, Q3) i studien var 34,0 månader (24,0 månader, 46,0 månader). För samtliga patienter var procentandelen månader med trombocytrespons (median (Q1, Q3)) 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper.

I delgruppen med patienter som haft ITP mer än 12 månader var den totala patientincidensen för trombocytrespons 93,7 % ($n = 59$) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper. För samtliga patienter var medianantalet (Q1, Q3) månader med trombocytrespons 30,0 månader (13,0 månader,

43,0 månader) och mediantiden (Q1, Q3) i studien var 35,0 månader (23,0 månader, 47,0 månader). För samtliga patienter var procentandelen månader med trombocytrespons (median (Q1, Q3)) 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper.

Totalt 31 patienter (47,7 %) använde annan samtidig ITP-behandling under studien, inklusive 23 individer (35,4 %) som använde akuta läkemedel och 5 individer (7,7 %) som använde andra samtidiga ITP-läkemedel vid studiestarten. Patientprevalensen för annan samtidig ITP-läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 30,8 % (vecka 1 till 12) till < 20,0 % (vecka 13 till 240) och därefter 0 % från vecka 240 till slutet av studien.

I delgruppen av patienter som haft ITP mer än 12 månader använde 29 patienter (46,0 %) annan samtidig ITP-behandling under studien, inklusive 21 individer (33,3 %) som använde akuta läkemedel och 5 individer (7,9 %) som använde andra samtidiga ITP-läkemedel vid studiestarten. Patientprevalensen för annan samtidig ITP-läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 31,7 % (vecka 1 till 12) till < 20,0 % (vecka 13 till 240) och därefter 0 % från vecka 240 till slutet av studien.

Patientprevalensen för akut läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 24,6 % (vecka 1 till 12) till < 13,0 % (vecka 13 till 216) och därefter 0 % från vecka 216 till slutet av studien. Liknande minskningar i patientprevalensen för akut läkemedelsanvändning under studieförloppet observerades i delgruppen patienter som haft ITP mer än 12 månader: från 25,4 % (vecka 1 till 12) till ≤ 13,1 % (vecka 13 till 216) och därefter 0 % från vecka 216 till slutet av studien.

Studie S8 (20101221) var en långsiktig, enkelarmad, öppen multicenter-fas 3-studie som utfördes på 203 pediatrika patienter med ITP som diagnostiserats för minst 6 månader sedan och som fått minst 1 tidigare ITP-behandling (ej inräknat romiplostim) eller som inte var lämpliga för andra ITP-behandlingar. Romiplostim administrerades varje vecka genom subkutan injektion med en inledande dos på 1 mikrog/kg med ökning varje vecka upp till en maximal dos på 10 mikrog/kg för att uppnå målnivån trombocyt mellan $50 \times 10^9/l$ och $200 \times 10^9/l$. Medianåldern för patienterna var 10 år (intervall 1 till 17 år) och behandlingens medianlängd var 155,9 (intervall 8,0 till 163,0) veckor.

Den genomsnittliga (SD) tiden och medianprocentandelen av tid med trombocytrespons (trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$) inom de första 6 månaderna av administrering av romiplostim utan akut läkemedelsanvändning under de senaste 4 veckorna var 50,57 % (37,01) respektive 50,0 %. 60 (29,6 %) av patienterna fick akuta läkemedel. Akuta läkemedel (dvs. kortikosteroider, trombocyttransfusioner, IVIG, azatioprin, anti-D-immunglobulin och danazol) tilläts.

Studie S8 utvärderade även benmärg med avseende på bildning av retikulin och kollagen samt abnormiteter hos pediatrika patienter med ITP som fick romiplostimbehandling. Den modifierade Bauermeister-graderingsskalan användes för bedömning av retikulin och kollagen, och cytogenetik och fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) användes för att påvisa benmärgsabnormiteter. Baserat på kohorttilldelning vid studieregistreringen utvärderades patienter med avseende på retikulin och kollagen i benmärg vid år 1 (kohort 1) eller år 2 (kohort 2) jämfört med baslinjebenmärgen vid studiestarten. Av totalt 79 patienter som deltog i de två kohorterna hade 27 av 30 (90 %) patienter i kohort 1 och 36 av 49 (73,5 %) patienter i kohort 2 bedömningsbara benmärgsbiopsier under studien. Ökad bildning av retikulinfibrer rapporterades för 18,5 % (5 av 27) av patienterna i kohort 1 och 47,2 % (17 av 36) av patienterna i kohort 2. Ingen patient i någon kohort utvecklade kollagenfibros eller en benmärgsabnormitet som inte stämde överens med en underliggande ITP-diagnos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för romiplostim involverade målmedierad disposition, vilket troligtvis medieras av TPO-receptorer på trombocyt och andra celler av trombopoetisk härkomst, t.ex. megakaryocyter.

Absorption

Efter subkutan administrering av 3 till 15 mikrog/kg romiplostim erhöjls maximala romiplostimnivåer i serum hos ITP-patienter efter 7–50 timmar (median 14 timmar). Serumkoncentrationerna varierade bland patienterna och korrelerade inte med den administrerade dosen. Serumnivåerna för romiplostim verkar stå i omvänd relation till trombocytantalet.

Distribution

Distributionsvolymen för romiplostim efter intravenös administrering av romiplostim sjönk icke-linjärt från 122, 78,8 till 48,2 ml/kg för intravenösa doser på 0,3, 1,0 respektive 10 mikrog/kg hos friska försökspersoner. Denna icke-linjära sänkning av distributionsvolymen är i linje med den målmedierade bindningen (på megakaryocyter och trombocyter) av romiplostim, vilken kan vara mättad vid de högre använda doserna.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för romiplostim hos ITP-patienter varierade mellan 1 och 34 dagar (median 3,5 dagar).

Elimineringen av serumromiplostim är delvis beroende av TPO-receptorn på trombocyter. Som resultat av en given dos associeras patienter med höga trombocytantal med låga serumkoncentrationer och *vice versa*. I en annan klinisk ITP-prövning sågs ingen ackumulering i serumkoncentrationer efter 6 veckodoser av romiplostim (3 mikrog/kg).

Särskilda grupper

Farmakokinetiken för romiplostim hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte undersökts. Romiplostims farmakokinetik förefaller inte påverkas av ålder, vikt eller kön i kliniskt signifikant omfattning.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data för romiplostim erhöjls från två studier med 21 pediatrika patienter med ITP. I studie S6 (20060195) fanns romiplostimkoncentrationer tillgängliga från 17 patienter vid doser från 1 till 10 mikrog/kg. I studie S7 (20090340) fanns intensiva romiplostimkoncentrationer tillgängliga från 4 patienter (2 på 7 mikrog/kg och 2 på 9 mikrog/kg). Serumkoncentrationer av romiplostim hos pediatrika patienter med ITP var inom samma intervall som det som observerades hos vuxna patienter med ITP som fick romiplostim inom samma dosintervall. På samma sätt som hos vuxna med ITP varierar romiplostims farmakokinetik kraftigt hos pediatrika patienter med ITP och är inte tillförlitlig eller förutsägbar. Data är emellertid inte tillräckliga för att några meningsfulla slutsatser ska kunna dras angående påverkan av dos och ålder på romiplostims farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier med multipla doser romiplostim utfördes på råttor under 4 veckor och på apor under upp till 6 månader. I allmänhet var de observerade effekterna under dessa studier relaterade till den trombopoetiska aktiviteten hos romiplostim och var likvärdiga oavsett studiens varaktighet. Även reaktioner på injektionsstället var relaterade till romiplostimadministrering. Myelofibros har setts i benmärgen på råttor vid samtliga testade dosnivåer. I dessa studier sågs ingen myelofibros hos djur efter en 4-veckors återhämningsperiod efter behandlingen, vilket indikerar reversibilitet.

I 1-månads toxikologiska studier på råttor och apa observerades en liten sänkning av erytrocytantalet, hematokrit och hemoglobin. En stimulatorisk effekt på leukocytproduktionen konstaterades också, med en liten ökning av antalet neutrofiler, lymfocyter, monocyter och eosinofiler i perifert blod. I den långvariga, kroniska studien på apa sågs ingen effekt på erytroida och leukocytära cellinjer när romiplostim administrerades i 6 månader och administreringen av romiplostim reducerades från tre

gångar i veckan till en gång i veckan. I de pivotala fas 3-studierna påverkade romiplostim inte heller erytroida och leukocyttära cellinjer i förhållande till placebobehandlade försökspersoner.

På grund av bildandet av neutraliserande antikroppar minskade ofta de farmakodynamiska effekterna av romiplostim hos råttor vid längre administreringsvaraktighet. Tokikokinetiska studier visade ingen interaktion för antikropparna vid de uppmätta koncentrationerna. Även om höga doser testades i djurstudierna kan säkerhetsmarginaler inte uppskattas säkert, på grund av skillnader mellan försöksdjur och människa avseende känsligheten för den farmakodynamiska effekten av romiplostim och effekten av neutraliserande antikroppar.

Karcinogenes

Den karcinogena potentialen för romiplostim har inte utvärderats. Därför är risken för potentiell karcinogenicitet för romiplostim hos människa fortfarande okänd.

Reproduktionstoxicitet

I alla utvecklingsstudier bildades neutraliserande antikroppar, vilka kan ha hämmat romiplostims effekter. I embryonal-/fosterutvecklingsstudier på möss och råttor fann man reduktioner av maternell kroppsvikt endast hos möss. Hos möss fanns evidens för ökad förlust av foster efter implantation. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råttor fann man en ökning av dräktighetens längd och en liten ökning av incidensen för perinatal mortalitet bland ungarna. Det är känt att romiplostim kan passera placentabarriären hos råttor och kan överföras från modern till fostret under utveckling och stimulera trombocytproduktion hos fostret. Romiplostim hade ingen observerad effekt på fertiliteten hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Sackaros
L-histidin
Saltsyra (för pH-reglering)
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Efter rekonstituering: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C och i 24 timmar vid 2 °C-8 °C, när lösningen förvaras skyddad mot ljus och i den ursprungliga injektionsflaskan.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 25 °C eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), skyddad mot ljus.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 4 timmar vid 25 °C när den spädda produkten har förvarats i en spruta för engångsbruk, eller i 4 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) när den spädda produkten har förvarats i den ursprungliga injektionsflaskan.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om det inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 4 timmar vid 25 °C i sprutor för engångsbruk eller 4 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) i den ursprungliga injektionsflaskan, skyddad mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan förvaras utanför kylskåp i 30 dagar vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) om det förvaras i originalförpackningen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endos-injektionsflaska (klart typ 1-glas) med propp (klorbutylgummi), försegling (aluminium) och snäpplock (polypropen). Snäpplocket för injektionsflaskan med 125 mikrog är beige, för injektionsflaskan med 250 mikrog är det rött och för injektionsflaskan med 500 mikrog är det blått.

Kartong innehållande 1 eller 4 injektionsflaskor med romiplostim.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituering

Nplate är ett sterilt läkemedel men utan konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Nplate ska rekonstitueras i enlighet med god aseptisk teknik.

Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning ska rekonstitueras med 0,44 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 0,25 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 125 mikrog romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning ska rekonstitueras med 0,72 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 0,5 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 250 mikrog romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning

Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning ska rekonstitueras med 1,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 1 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 500 mikrog romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

Injektionsflaskans innehåll:

Nplate injektionsflaska för engångsbruk	Totalt innehåll av romiplostim per injektionsflaska		Volym sterilt vatten för injektionsvätskor		Mängd administrerbart läkemedel och volym	Slutkoncentration
125 mikrog	230 mikrog	+	0,44 ml	=	125 mikrog i 0,25 ml	500 mikrog/ml
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog i 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog i 1,00 ml	500 mikrog/ml

Enbart sterilt vatten för injektion ska användas vid rekonstituering av läkemedlet. Natriumkloridlösningar eller bakteriostatiskt vatten ska inte användas vid rekonstituering av läkemedlet.

Vatten för injektionsvätskor ska injiceras i injektionsflaskan. Flaskans innehåll kan snurras försiktigt och vändas upp och ner under upplösningen. Injektionsflaskan får inte skakas eller hanteras häftigt. I allmänhet tar det mindre än 2 minuter att lösa upp Nplate. Inspektera lösningen visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och färglös och ska inte administreras om partiklar och/eller missfärgning observeras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Spädning (krävs när den beräknade enskilda patientdosen är lägre än 23 mikrog)

Initial rekonstituering av romiplostim med angivna volymer sterilt vatten för injektion ger en koncentration på 500 mikrog/ml för samtliga injektionsflaskor, oavsett storlek. Om den beräknade enskilda patientdosen är lägre än 23 mikrog (se avsnitt 4.2) krävs ett ytterligare spädningssteg till 125 mikrog/ml med **steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel**, för att säkerställa korrekt volym (se tabellen nedan).

Spädningsguide:

Nplate injektionsflaska för engångsbruk	Tillsätt denna volym med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel, till den rekonstituerade injektionsflaskan	Koncentration efter spädning
125 mikrog	1,38 ml	125 mikrog/ml
250 mikrog	2,25 ml	125 mikrog/ml
500 mikrog	3,75 ml	125 mikrog/ml

Enbart steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel, ska användas för spädning. Dextros (5 %) i vatten eller sterilt vatten för injektion får inte användas för spädning. Inga andra spädningsmedel har testats.

Förvaringsanvisningar efter spädning av det rekonstituerade läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 februari 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 250 mikrog romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,5 ml lösning 250 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Varje flaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 250 mikrog romiplostim kan administreras.

Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 500 mikrog romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 1 ml lösning 500 mikrog romiplostim (500 mikrog/ml). Varje flaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 500 mikrog romiplostim kan administreras.

Romiplostim framställs med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* (*E. coli*).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör ske under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Dosering

Nplate ska administreras en gång i veckan som subkutan injektion.

Initial dos

Den initiala dosen romiplostim är 1 mikrog/kg baserat på den faktiska kroppsvikten.

Dosberäkning

Initial eller påföljande dos en gång i veckan:	Vikt* i kg x dos i mikrog/kg = Individuell patientdos i mikrog
Volym att administrera:	Dos i mikrog x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mikrog}}$ = Mängd att injicera i ml
Exempel:	Patient som väger 75 kg får en initialdos på 1 mikrog/kg romiplostim. Den individuella patientdosen = 75 kg x 1 mikrog/kg = 75 mikrog Motsvarande mängd Nplate lösning, att injicera = 75 mikrog x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mikrog}}$ = 0,15 ml

*Faktisk kroppsvikt vid inledningen av behandlingen ska alltid användas vid beräkning av romiplostimdos. Framtida dosjusteringar baseras endast på förändringar i trombocytantalet och görs i steg om 1 mikrog/kg (se tabell nedan).

Dosjusteringar

Personens faktiska kroppsvikt vid inledningen av behandlingen ska användas för att beräkna dosen. Dosen romiplostim som ges en gång i veckan ska höjas stegvis om 1 mikrog/kg tills patienten uppnår ett trombocytantal på $\geq 50 \times 10^9/l$. Trombocytantalet ska bedömas varje vecka tills ett stabilt trombocytantal ($\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 4 veckor utan dosjustering) har uppnåtts. Därefter ska trombocytantalet bedömas varje månad. En maximal dos på 10 mikrog/kg en gång i veckan ska inte överskridas.

Justera dosen enligt följande:

Trombocytantal ($\times 10^9/l$)	Åtgärd
< 50	Öka dosen som ges en gång i veckan med 1 mikrog/kg.
> 150 i två veckor i följd	Minska dosen som ges en gång i veckan med 1 mikrog/kg.
> 250	Sätt ut dosen, fortsätt bedöma trombocytantalet varje vecka. När trombocytantalet har sjunkit till $< 150 \times 10^9/l$ återupptas doseringen som ges en gång i veckan reducerad med 1 mikrog/kg.

På grund av att trombocytavaret varierar mellan olika individer, kan trombocytantalet hos vissa patienter snabbt sjunka till under $50 \times 10^9/l$ efter dossänkning eller behandlingsavbrott. Om det är kliniskt lämpligt kan man i sådana fall överväga att på basis av en medicinsk bedömning höja gränserna för trombocytantalet vid vilka dosen ska sänkas ($200 \times 10^9/l$) respektive behandlingen avbrytas ($400 \times 10^9/l$).

Ett uteblivet svar eller misslyckande att hålla ett trombocyt svar med romiplostim inom det rekommenderade doseringsintervallet bör föranleda en utredning av orsaksfaktorer (se avsnitt 4.4, Uteblivet svar på romiplostim).

Behandlingsavbrott

Behandling med romiplostim ska avbrytas om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydande blödning efter fyra veckors behandling med romiplostim med den maximala veckodosen 10 mikrog/kg.

Patienter bör regelbundet bedömas kliniskt och beslut om fortsatt behandling bör fattas på individuell basis av den behandlande läkaren. Hos icke-splenektomerade patienter ska detta också inkludera bedömning med avseende på eventuell splenektomi. Trombocytopenin återkommer sannolikt då behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt har observerats hos patienter < 65 år och ≥ 65 år (se avsnitt 5.1). Även om det baserat på dessa data inte krävs någon justering av dosregimen för äldre patienter, är det tillrådligt att vara försiktig med tanke på att så få äldre patienter hittills inkluderats i de kliniska prövningarna.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av romiplostim 250/500 mikrog pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, som också används för självadministrering hos lämpliga vuxna patienter, har inte fastställts hos patienter yngre än 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Självadministrering av romiplostim är inte tillåtet för pediatrika patienter. Inga data finns tillgängliga.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara mera lämpliga för administrering till denna population.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Romiplostim ska inte användas till patienter med måttlig till grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-poäng ≥ 7) om inte den förväntade nyttan väger tyngre än den identifierade risken för portaventrombos hos patienter med trombocytopeni associerad med leverinsufficiens som behandlas med trombopoetin (TPO)-agonister (se avsnitt 4.4).

Om användning av romiplostim anses vara nödvändig, ska trombocytantalet kontrolleras noga för att minimera risken för tromboemboliska komplikationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga formella kliniska prövningar har utförts på dessa patientgrupper. Nplate bör användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Administreringssätt

För subkutan användning.

Efter rekonstituering av pulvret administreras Nplate injektionsvätska subkutan. Injektionsvolymen kan vara mycket liten. Försiktighet ska iaktas vid beredning av Nplate då dosen beräknas och vid rekonstituering med korrekt volym av sterilt vatten för injektion. Särskild försiktighet ska iaktas för att säkerställa att korrekt volym Nplate dras upp från injektionsflaskan för subkutan administrering – en spruta med graderingar på 0,01 ml bör användas.

Patienter med stabila trombocytnivåer, $\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 4 veckor utan doskorrigerig, kan efter beslut av överinseende läkare själva få injicera Nplate. Patienter som bedöms lämpliga för självadministrering måste få utbildning i förfarandet.

Efter de första fyra veckorna av självadministrering ska patienten återigen övervakas vid beredning och administrering av Nplate. Endast patienter som visar att de kan bereda och självadministrera Nplate får fortsätta att göra det.

Anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot proteiner som härrör från *E. coli*.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Återkommande trombocytopeni och blödning efter avslutad behandling

Trombocytopeni återkommer sannolikt efter utsättning av behandling med romiplostim. Det finns en ökad risk för blödning om behandling med romiplostim sätts ut vid samtidig behandling med antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel. Patienter bör övervakas noga avseende sänkt trombocytantal och omhändertas medicinskt för att undvika blödning vid utsättning av behandling med romiplostim. Om behandlingen med romiplostim avbryts, rekommenderas att ITP-behandling sätts in igen enligt gällande behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinskt omhändertagande kan innefatta utsättning av behandling med antikoagulantia och/eller trombocyttaggregationshämmande medel, upphävande av antikoagulation eller trombocytstöd.

Förhöjt benmärgsretikulin

Förhöjt benmärgsretikulin tros vara ett resultat av TPO-receptorstimulans vilket leder till ett förhöjt antal megakaryocyter i benmärgen, vilka sedan kan frisätta cytokiner. Ökning av retikulin kan misstänkas vid morfologiska förändringar i perifera blodceller och kan bekräftas med en benmärgsbiopsi. Därför rekommenderas undersökningar med avseende på cellulära morfologiska abnormiteter med användning av perifert blodutstryk och fullständig blodstatus (CBC) före och under behandling med romiplostim. Se avsnitt 4.8 för information om de ökningarna av retikulin som observerats i kliniska prövningar med romiplostim.

Om en utebliven effekt och onormalt perifert blodutstryk observeras hos patienter bör man avbryta administreringen av romiplostim, göra en kroppsundersökning och överväga en benmärgsbiopsi med relevant färgning avseende retikulin. Om möjligt bör man jämföra med en tidigare benmärgsbiopsi. Om bevarad effekt och onormalt perifert blodutstryk observeras hos patienter, bör läkaren följa vedertagen klinisk bedömning, inklusive överväga en benmärgsbiopsi, samt återigen bedöma risk/nytta för romiplostim och alternativa ITP-behandlingsmöjligheter.

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

Trombocytantal över det normala intervallet utgör en risk för trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Incidensen av observerade trombotiska/tromboemboliska händelser i kliniska prövningar var 6,0 % med romiplostim och 3,6 % med placebo. Försiktighet ska iakttas vid administrering av romiplostim till patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inkluderande men inte begränsat till nedärvda (t.ex. faktor V Leiden) eller förvärvade riskfaktorer (t.ex. ATIII-brist, antifosfolipidsyndrom), hög ålder, patienter med långvariga perioder med immobilisering, maligniteter, preventivmedel och hormonsättningsterapi, kirurgi/trauma, fetma och rökning.

Fall av tromboemboliska händelser, inklusive portaventrombos, har rapporterats hos patienter med kronisk leversjukdom som fått romiplostim. Romiplostim ska användas med försiktighet till dessa populationer. Riktlinjer för dosjustering bör följas (se avsnitt 4.2).

Medicineringsfel

Medicineringsfel såsom överdosering och underdosering har rapporterats hos patienter som får Nplate. Riktlinjer för dosberäkning och dosjustering ska följas (se avsnitt 4.2).

Överdoserings kan orsaka mycket stora trombocytökningar som kan ge trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Om trombocytantalet stiger till onormala nivåer ska behandlingen med Nplate avbrytas och trombocytantalet övervakas. Återinsätt behandling med Nplate i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering. Underdosering kan ge lägre trombocytantal än förväntat och risk för blödning. Trombocytantalet ska övervakas hos patienter som behandlas med Nplate (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.9).

Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Positiv nytta/riskprofil för romiplostim är enbart fastställd för behandling av trombocytopeni relaterad till ITP (se avsnitt 4.1). Romiplostim får inte användas vid andra kliniska tillstånd associerade med trombocytopeni.

Diagnosen ITP hos vuxna och äldre patienter ska ha bekräftats genom att andra kliniska tillstånd som uppvisar trombocytopeni har uteslutits. Det är särskilt viktigt att diagnosen MDS utesluts. Aspiration och biopsi av benmärgen ska normalt ha utförts under sjukdomsförloppet och behandlingen, särskilt hos patienter som är äldre än 60 år, för dem med systemiska symtom eller avvikande värden, såsom ökat antal perifera blastceller.

Vid kliniska studier av romiplostimbehandling hos patienter med MDS observerades fall av övergående ökning av blastceller och fall av MDS med progression till AML rapporterades. I en randomiserad placebokontrollerad prövning med patienter med MDS avbröts behandlingen med romiplostim i förtid på grund av att det observerades numeriskt fler fall av sjukdomsprogression till AML samt en ökning av antalet cirkulerande blastceller som var större än 10 % hos patienter som fick romiplostim. Av de observerade fall där MDS utvecklades till AML, hade patienter med MDS-klassificeringen RAEB-1 vid baslinjen högre risk att utveckla AML jämfört med de patienter som hade MDS med lägre risk.

Romiplostim får inte användas för behandling av trombocytopeni på grund av MDS eller någon annan orsak till trombocytopeni än ITP utanför kliniska prövningar.

Uteblivet svar på romiplostim

Ett uteblivet svar eller misslyckande att bevara ett trombocyt svar med romiplostimbehandling inom det rekommenderade doseringsintervallet bör föranleda en sökning efter orsaksfaktorer, däribland immunogenicitet (se avsnitt 4.8) och förhöjt benmärgsretikulin (se ovan).

Romiplostims effekter på röda och vita blodkroppar

Förändringar i röda (minskning) och vita (ökning) blodkroppsp parametrar har observerats i icke-kliniska toxikologiska studier (råtta och apa) samt också hos ITP-patienter. Samtidig anemi och leukocytos (inom en period på 4 veckor) kan förekomma hos patienter oavsett om de har genomgått splenektomi eller inte, men har observerats oftare hos splenektomerade patienter. Övervakning av dessa parametrar ska övervägas hos patienter som behandlas med romiplostim.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. De potentiella interaktionerna mellan romiplostim och samadministrerade läkemedel på grund av bindning till plasmaproteiner är fortfarande okända.

Läkemedel som använts för behandling av ITP i kombination med romiplostim i kliniska prövningar innefattade kortikosteroider, danazol, och/eller azatioprin, intravenöst immunglobulin (IVIG) och

anti-D-immunglobulin. Trombocytantalen bör övervakas när romiplostim kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP för att undvika trombocytantal utanför det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.2).

Användning av kortikosteroider, danazol och azatioprin kan minskas eller avbrytas när medlen ges i kombination med romiplostim (se avsnitt 5.1). Trombocytantalet ska övervakas när andra ITP-behandlingar reduceras eller sätts ut för att undvika trombocytantal som understiger det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av romiplostim hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat att romiplostim passerar placenta och ökar trombocytantalet hos fostret. Fosterförlust efter implantation och en liten ökning av perinatal dödlighet hos ungarna observerades också i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Romiplostim rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om romiplostim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med romiplostim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nplate har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Några patienter i kliniska prövningar upplevde lindriga till måttliga övergående yrselanfall.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på en analys av alla vuxna ITP-patienter som fick romiplostim i 4 kontrollerade och 5 okontrollerade kliniska prövningar rapporterades biverkningar hos 91,5 % av patienterna (248/271) som behandlades med romiplostim. Medeldurationen för romiplostimexponeringen var 50 veckor i denna studiepopulation.

De allvarligaste biverkningarna som kan inträffa vid behandling med Nplate är: återfall av trombocytopeni och blödning efter avslutad behandling, förhöjt benmärgsretikulin, trombotiska/tromboemboliska komplikationer, medicineringsfel och progression av befintlig MDS till AML. De vanligaste biverkningarna som observerats är överkänslighetsreaktioner (däribland utslag, urtikaria och angioödem) och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem enligt MedDRA-klassificering och frekvensområde efter fallande incidens.

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion Rinit***	Gastroenterit Faryngit*** Konjunktivit*** Öroninfektion*** Sinuit***/**** Bronkit****	Influensa Lokal infektion Nasofaryngit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Multipelt myelom Myelofibros
Blodet och lymfsystemet		Benmärgsrubbning* Trombocytopeni* Anemi	Aplastisk anemi Benmärgssvikt Leukocytos Splenomegali Trombocytemi Ökat trombocytantal Onormalt trombocytantal
Immunsystemet	Överkänslighet**	Angioödem	
Metabolism och nutrition			Alkoholintolerans Anorexi Minskad aptit Dehydrering Gikt
Psykiska störningar		Insomni	Depression Onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Migrän Parestesi	Kramp Dysgeusi Hypoestesi Hypogeusi Perifer neuropati Trombos i sinus transversus
Ögon			Konjunktival blödning Ackommodationsrubbning Blindhet Ögonsjukdom Ögonklåda Ökad tårbildning Papillödem Synrubbningar
Öron och balansorgan			Vertigo
Hjärtat		Palpitationer	Myokardinfarkt Ökad hjärtfrekvens

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl		Flushing	Djup ventrombos Hypotoni Perifer embolism Perifer ischemi Flebit Ytlig tromboflebit Trombos Erytromelalgi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta***	Lungembolism*	Hosta Snuva Halstorrhet Dyspné Nästäppa Smärtande andning
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av bukten***	Illamående Diarré Buksmärta Förstoppning Dyspepsi	Kräkning Rektal blödning Dålig andedräkt Dysfagi Gastroesofageal reflux Hematochezi Blödning i munnen Magbesvär Stomatit Missfärgning av tänder
Lever och gallvägar			Portaventrombos Förhöjt transaminas
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Ekkymos Hudutslag	Alopeci Fotosensitivitetsreaktion Akne Kontaktdermatit Torr hud Eksem Erytem Exfoliativt hudutslag Onormal hårväxt Prurigo Purpura Papulärt hudutslag Pruritiskt hudutslag Hudknöl Onormal hudlukt Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Smärta i extremitet Ryggsmärta Skelettsmärta	Spända muskler Muskelsvaghet Axelsmärta Muskelkramp
Njurar och urinvägar			Protein i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginal blödning

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Perifert ödem Influensaliknande sjukdom Smärta Asteni Pyrex Frossbrytningar Reaktioner vid injektionsstället Perifer svullnad***	Blödning vid injektionsstället Bröstsmärta Irritabilitet Allmän sjukdomskänsla Ansiktsödem Värmekänsla Skakighet
Undersökningar			Förhöjt blodtryck Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet Förhöjd kroppstemperatur Viktminskning Viktökning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Kontusion	

* se avsnitt 4.4

** Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem

*** Ytterligare biverkningar som observerats i studier med barn

**** Ytterligare biverkningar som observerats hos vuxna patienter med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader

Vuxen population med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader

Säkerhetsprofilen för romiplostim var liknande för alla vuxna patienter, oavsett ITP-varaktighet. Specifikt i den integrerade analysen av ITP-varaktighet ≤ 12 månader ($n = 311$) inkluderades 277 vuxna patienter med ITP-varaktighet ≤ 12 månader och som fått minst en dos romiplostim bland patienter i 9 ITP-studier (se även avsnitt 5.1). I den här integrerade analysen inträffade följande biverkningar (minst 5 % incidens och minst 5 % högre frekvens med Nplate jämfört med placebo eller standardbehandling) hos romiplostimpatienter med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader, men observerades inte hos vuxna patienter med en ITP-varaktighet på > 12 månader: bronkit, sinuit (rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Pediatrik population

I pediatrika studier har 282 pediatrika ITP-patienter behandlats med romiplostim i 2 kontrollerade och 3 okontrollerade kliniska prövningar. Mediantiden för exponeringen var 65,4 veckor. Den övergripande säkerhetsprofilen liknade den som observerats hos vuxna.

Biverkningarna för pediatrika patienter kommer dels från de pediatrika randomiserade ITP-säkerhetspopulationerna (2 kontrollerade kliniska prövningar), dels från de pediatrika ITP-säkerhetspopulationerna (2 kontrollerade och 3 okontrollerade kliniska prövningar), där incidensen var minst 5 % högre i romiplostimgruppen jämfört med placebogrupperna och minst 5 % hos romiplostimbehandlade patienter.

De vanligaste biverkningarna hos pediatrika ITP-patienter 1 år eller äldre var övre luftvägsinfektion, rinit, hosta, orofaryngeal smärta, smärta i övre delen av buken, diarré, utslag, feber, kontusion (rapporterades som mycket vanliga ($\geq 1/10$)) samt faryngit, konjunktivit, oroninfektion, gastroenterit, sinuit, purpura, urtikaria och perifer svullnad (rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Orofaryngeal smärta, smärta i övre delen av buken, rinit, faryngit, konjunktivit, öroninfektion, sinusit och perifer svullnad var ytterligare biverkningar som observerades vid pediatrika studier utöver dem som observerades i studier med vuxna patienter.

Vissa av biverkningarna som observerades hos vuxna rapporterades med en högre frekvens hos pediatrika patienter, där hosta, diarré, utslag, feber och kontusion rapporterades som mycket vanliga ($\geq 1/10$) hos pediatrika patienter och där purpura samt urtikaria rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos pediatrika patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dessutom har de biverkningar som listas nedan bedömts vara relaterade till romiplostimbehandling.

Blödningar

Genom hela det kliniska ITP-programmet på vuxna sågs ett omvänt förhållande mellan blödningar och trombocytantal. Alla kliniskt signifikanta (\geq grad 3) blödningar uppträdde vid trombocytantal $< 30 \times 10^9/l$. Alla blödningar (\geq grad 2) uppträdde vid trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Inga statistiskt signifikanta skillnader i den totala incidensen av blödningar observerades mellan Nplate- och placebobehandlade patienter.

I de två placebokontrollerade studierna på vuxna rapporterade 9 patienter en blödning som ansågs som allvarlig (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; oddskvot [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blödningar av grad 2 eller högre rapporterades av 15 % av patienterna som behandlades med romiplostim och 34 % av patienterna som behandlades med placebo (oddskvot; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

I den pediatrika fas 3-studien var det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser (se avsnitt 5.1) 1,9 (4,2) för gruppen som fick romiplostim jämfört med 4,0 (6,9) hos gruppen som fick placebo.

Trombocytos

Baserat på en analys av alla vuxna ITP-patienter som fick romiplostim i 4 kontrollerade kliniska prövningar och 5 prövningar utan kontroll rapporterades 3 fall av trombocytos, $n = 271$. Inga kliniska följder rapporterades i samband med det förhöjda trombocytantalet hos någon av de 3 patienterna.

Trombocytos hos pediatrika patienter var mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), med en incidens på 1 (0,4 %). Incidensen var 1 (0,4 %) för antingen grad ≥ 3 eller allvarlig trombocytos.

Trombocytopeni efter avslutad behandling

Baserat på en analys av alla vuxna ITP-patienter som fick romiplostim i 4 kontrollerade kliniska prövningar och 5 prövningar utan kontroll rapporterades 4 fall av trombocytopeni efter avslutad behandling, $n = 271$ (se avsnitt 4.4).

Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS)

I en randomiserad placebokontrollerad prövning på patienter med MDS avbröts behandlingen med romiplostim i förtid på grund av att det observerades numeriskt fler fall av sjukdomsprogression från MDS till AML samt övergående öknings av antalet blastceller hos patienter som behandlades med romiplostim jämfört med dem som behandlades med placebo. Av de observerade fall där MDS utvecklades till AML, hade patienter med MDS-klassificeringen RAEB-1 vid baslinjen en högre risk att utveckla AML (se avsnitt 4.4). Total överlevnad liknade den för placebo.

Förhöjt benmärgsretikulin

I kliniska prövningar avbröts romiplostimbehandlingen hos 4 av de 271 patienterna på grund av deponering av benmärgsretikulin. Hos ytterligare 6 patienter observerades retikulin vid benmärgsbiopsi (se avsnitt 4.4).

I en klinisk prövning på pediatrika patienter (se avsnitt 5.1) uppvisade 5 av 27 (18,5 %) av patienterna som genomgått en bedömningsbar benmärgsbiopsi under studien förhöjt retikulin vid år 1 efter exponering för romiplostim (kohort 1), och 17 av 36 patienter (47,2 %) utvecklade förhöjt retikulin vid år 2 efter exponering för romiplostim (kohort 2). Inga patienter uppvisade dock några benmärgsabnormaliteter som inte överensstämde med en underliggande diagnos av ITP vid studiestart eller under behandling.

Immunogenicitet

Kliniska prövningar på vuxna ITP-patienter undersökte antikroppar mot romiplostim. Medan 5,7 % (60/1 046) och 3,2 % (33/1 046) av försökspersonerna var positiva för utveckling av bindande antikroppar mot romiplostim respektive TPO, var endast 4 försökspersoner positiva för neutraliserande antikroppar mot romiplostim, men dessa antikroppar korsreagerade inte med endogent TPO. Av de 4 försökspersonerna hade 2 negativa test för neutraliserande antikroppar mot romiplostim vid försökspersonens sista tidpunkt (kortvarigt positiva) och 2 försökspersoner var fortfarande positiva vid försökspersonens sista tidpunkt (kvarstående antikroppar). Incidensen av antikroppar mot romiplostim och TPO före behandling var 3,3 % (35/1 046) respektive 3,0 % (31/1 046).

I pediatrika studier var incidensen av romiplostimbindande antikroppar vid varje tidpunkt 9,6 % (27/282). Av dessa 27 patienter hade 2 av dem redan bindande icke-neutraliserande romiplostimantikroppar vid studiestarten. Vidare utvecklade 2,8 % (8/282) neutraliserande antikroppar mot romiplostim. Totalt 3,9 % (11/282) av patienterna uppvisade bindande antikroppar mot TPO vid varje tidpunkt under behandlingen med romiplostim. Av dessa 11 patienter hade 2 av dem sedan tidigare bindande icke-neutraliserande TPO-antikroppar. En patient (0,35 %) hade ett svagt positivt resultat efter baslinjen för neutraliserande antikroppar mot TPO under studien (konsekvent negativt för antiromiplostimantikroppar) med ett negativt resultat vid baslinjen. Försökspersonen uppvisade ett kortvarigt antikroppssvar för neutraliserande antikroppar mot TPO med ett negativt resultat vid försökspersonens sista tidpunkt som testades inom studieperioden.

I registerstudien efter godkännandet för försäljning ingick 19 bekräftade pediatrika patienter. Incidensen av bindande romiplostimantikroppar efter behandlingen var 16 % (3/19) och av dessa var 5,3 % (1/19) positiva för neutraliserande antikroppar mot romiplostim. Inga antikroppar mot TPO detekterades. Totalt 184 bekräftade vuxna patienter ingick i denna studie; för dessa patienter var incidensen av bindande romiplostimantikroppar efter behandlingen 3,8 % (7/184) och av dessa var 0,5 % (1/184) positiva för neutraliserande antikroppar mot romiplostim. Totalt 2,2 % (4/184) av de vuxna patienterna utvecklade bindande, icke-neutraliserande antikroppar mot TPO.

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Om man misstänker att det bildats neutraliserande antikroppar, ska man kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning (se avsnitt 6 i bipacksedeln) för antikroppstestning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga biverkningar sågs hos råttor som fick en engångsdos på 1 000 mikrog/kg eller hos apor efter upprepade administrering av romiplostim vid 500 mikrog/kg (100 respektive 50 gånger den maximala kliniska dosen på 10 mikrog/kg).

I händelse av överdos kan trombocytantalet stiga överdrivet mycket och leda till trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Om trombocytantalet stiger till onormala nivåer ska behandlingen med Nplate avbrytas och trombocytantalet övervakas. Återsätt behandling med Nplate i enlighet med doserings- och administreringsrekommendationerna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk, ATC-kod: B02BX04

Verkningsmekanism

Romiplostim är ett Fc-peptidfusionsprotein (peptibody) som signalerar och aktiverar intracellulära transkriptionsvägar via TPO-receptorn (även kallad cMpl) för att öka trombocytproduktionen. Peptibody-molekylen består av en human Fc-domän från immunglobulin IgG1, med varje enkelkedjesubenhet kovalent bunden vid C-terminalen till en peptidkedja med 2 TPO-receptorbindande domäner.

Romiplostim saknar aminosyrasekvenshomologi med endogent TPO. I prekliniska och kliniska prövningar korsreagerade inga antiromiplostimantikroppar med endogent TPO.

Klinisk effekt och säkerhet

Romiplostims säkerhet och effekt har utvärderats för upp till 3 års kontinuerlig behandling. I kliniska prövningar ledde behandling med romiplostim till dosberoende höjningar av trombocytantalet. Tiden fram till den maximala effekten på trombocytantalet är cirka 10–14 dagar och är oberoende av dosen. Efter en enstaka subkutan dos på 1 till 10 mikrog/kg romiplostim till ITP-patienter var det maximala trombocytantalet 1,3 till 14,9 gånger högre än trombocytantalet vid behandlingens början över en period på 2 till 3 veckor och svaret varierade bland patienterna. Trombocytantalerna för ITP-patienter som fick 6 veckodoser på 1 eller 3 mikrog/kg romiplostim låg inom intervallet 50 till 450 x 10⁹/l för de flesta patienterna. Av de 271 patienter som fick romiplostim i kliniska ITP-prövningar var 55 (20 %) 65 år och äldre och 27 (10 %) var 75 år och äldre. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan äldre och yngre patienter i de placebokontrollerade studierna.

Resultat från pivotala placebokontrollerade studier

Säkerheten och effekten för romiplostim utvärderades i två placebokontrollerade, dubbelblinda studier på vuxna med ITP vilka hade slutfört minst en behandling före inträdet i studien och är representativa för hela spektrat av sådana ITP-patienter.

I studie S1 (20030212) utvärderades patienter som inte genomgått splenektomi och hade ett otillräckligt svar eller var intoleranta mot tidigare terapier. Patienterna hade fått diagnosen ITP vid en median på 2,1 år (intervall 0,1 till 31,6) före inträdet i studien. Patienterna hade fått en median på 3 (intervall 1 till 7) behandlingar för ITP före inträdet i studien. I tidigare behandlingar ingick kortikosteroider (90 % av alla patienter), immunglobuliner (76 %), rituximab (29 %), cytotoxiska terapier (21 %), danazol (11 %) och azatioprin (5 %). Patienterna hade ett mediantrombocytantal på 19 x 10⁹/l vid inträdet i studien.

I studie S2 (20030105) utvärderades patienter som genomgått splenektomi och fortfarande hade trombocytopeni. Patienterna hade fått diagnosen ITP vid en median på 8 år (intervall 0,6 till 44,8) före inträdet i studien. Förutom splenektomi hade patienterna fått en median på 6 (intervall 3 till 10) behandlingar för ITP före inträdet i studien. I tidigare behandlingar ingick kortikosteroider (98 % av alla patienter), immunglobuliner (97 %), rituximab (71 %), danazol (37 %), cytotoxiska terapier (68 %) och azatioprin (24 %). Patienterna hade ett mediantrombocytantal på $14 \times 10^9/l$ vid inträdet i studien.

Båda studierna hade en liknande design. Patienterna (≥ 18 år) randomiserades i förhållandet 2:1 till att få en startdos av romiplostim 1 mikrog/kg eller placebo. Patienterna fick enskilda subkutana injektioner varje vecka under 24 veckor. Doserna justerades så att trombocytantalerna upprätthölls (50 till $200 \times 10^9/l$). I båda studierna fastställdes effekten genom en ökning av andelen patienter som uppnådde ett varaktigt trombocyt svar. Medianen för den genomsnittliga veckodosen för splenektomerade patienter var 3 mikrog/kg och för icke-splenektomerade patienter 2 mikrog/kg.

I båda studierna uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick romiplostim varaktigt trombocyt svar jämfört med de patienter som fick placebo. Efter de första 4 studieveckorna upprätthöll romiplostim trombocytantalerna $\geq 50 \times 10^9/l$ hos mellan 50 % och 70 % av patienterna under den 6 månader långa behandlingsperioden i de placebokontrollerade studierna. I placebogruppen kunde 0 % till 7 % av patienterna uppnå ett trombocytantal svar under 6-månadersbehandlingen. En summering av de viktigaste effektmåten presenteras nedan.

Summering av viktiga effektnät från placebokontrollerade studier

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Antal (%) patienter med varaktigt trombocyt svar^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-värde	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antal (%) patienter med totalt trombocyt svar^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-värde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Medelantal veckor med trombocyt svar^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-värde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antal (%) patienter som behövde akut behandling^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-värde	0,001		0,0175		< 0,0001	

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
	romiplostim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	placebo (n = 42)
Antal (%) patienter med varaktigt trombocytsvar med stabil dos^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-värde	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Varaktigt trombocytsvar definierades som trombocytantal vid veckokontroll $\geq 50 \times 10^9/l$ vid 6 eller fler tillfällen för studievecka 18–25 utan akut behandling någon gång under behandlingsperioden.

^b Totalt trombocytsvar definieras som uppnående av varaktiga eller övergående trombocytsvar. Övergående trombocytsvar definierades som trombocytantal vid veckokontroll $\geq 50 \times 10^9/l$ vid 4 eller fler tillfällen under studievecka 2–25 men utan varaktigt trombocytsvar. Patienten kan inte ha ett veckosvar inom 8 veckor efter att ha fått akut behandling.

^c Antal veckor med trombocytsvar definieras som antal veckor med trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under studievecka 2–25. Patienten kan inte ha ett veckosvar inom 8 veckor efter att ha fått akut behandling.

^d Akut behandling definieras som en terapi som administreras för att öka trombocytantalet. Patienter som behövde akut behandling beaktades inte avseende varaktigt trombocytsvar. Tillåtna akuta behandlingar i studien var IVIG, trombocytransfusioner, anti-D-immunglobulin och kortikosteroider.

^e Stabil dos definieras som dos upprätthållen inom ± 1 mikrog/kg under de sista 8 behandlingsveckorna.

Resultat av studier hos vuxna patienter med nyligen diagnostiserad och kvarstående ITP

Studie S3 (20080435) var en enarmad, öppen studie för vuxna patienter som svarade otillräckligt (trombocytantal $\leq 30 \times 10^9/l$) på inledande behandling. Studien innefattade 75 patienter med en medianålder på 39 år (intervall 19 till 85), och 59 % var kvinnor.

Mediantiden från ITP-diagnos till studiedeltagande var 2,2 månader (intervall 0,1 till 6,6). 60 % av patienterna (n = 45) hade en ITP-varaktighet < 3 månader och 40 % (n = 30) hade en ITP-varaktighet ≥ 3 månader. Mediantrombocytantalet vid screening var $20 \times 10^9/l$. Tidigare ITP-behandlingar innefattade kortikosteroider, immunglobuliner och anti-D-immunglobuliner. Patienter som redan fick medicinska ITP-behandlingar enligt ett konstant doseringsschema tilläts fortsätta med dessa medicinska behandlingar under hela studierna. Akuta behandlingar (dvs. kortikosteroider, IVIG, trombocytransfusioner, anti-D-immunglobulin, dapsone, danazol och azatioprin) tilläts.

Patienterna fick enskilda subkutana injektioner av romiplostim varje vecka under en behandlingsperiod på 12 månader, med individuella dosjusteringar för att bibehålla trombocytantalet ($50 \times 10^9/l$ till $200 \times 10^9/l$). Under studien var medianromiplostimdosen varje vecka 3 mikrog/kg (25:e respektive 75:e percentilen: 2–4 mikrog/kg).

Av de 75 patienter som deltog i studie 20080435 hade 70 (93 %) ett trombocytsvar $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsperioden på 12 månader. Det genomsnittliga antalet månader med trombocytsvar under behandlingsperioden på 12 månader var 9,2 (95 % KI: 8,3, 10,1) månader; medianen var 11 (95 % KI: 10, 11) månader. Kaplan Meier-beräkningen av mediantiden till första trombocytsvar var 2,1 veckor (95 % KI: 1,1, 3,0). 24 (32 %) patienter uppnådde behandlingsfri remission enligt definitionen att trombocytantalet vid varje mätning hölls $\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 6 månader utan romiplostim eller annan medicinering för ITP (åtföljande eller akut). Mediantiden tills varje trombocytantal kunde bibehållas $\geq 50 \times 10^9/l$ under minst 6 månader var 27 veckor (intervall 6 till 57).

I en integrerad analys av effekt inkluderades 277 vuxna patienter med ITP-varaktighet ≤ 12 månader och som fått minst en dos romiplostim bland patienter i 9 ITP-studier (inklusive studie S3). Av de 277 romiplostimbehandlade patienterna hade 140 patienter nyligen diagnostiserad ITP (ITP-varaktighet < 3 månader) och 137 patienter kvarstående ITP (ITP-varaktighet ≥ 3 till ≤ 12 månader). Procentandelen av patienter som uppnådde varaktigt trombocytsvar, definierat som minst 6 veckor

med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsvecka 18 till och med 25, var 50 % (95 % KI: 41,4 % till 58,6 %) för de 140 patienterna med nyligen diagnostiserad ITP och 55 % (95 % KI: 46,7 % till 64,0 %) för de 137 patienterna med kvarstående ITP. Medianprocenttiden (Q1, Q3) med ett trombocytvar $\geq 50 \times 10^9/l$ var 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) för patienter med nyligen diagnostiserad ITP respektive 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) för patienter med kvarstående ITP. Procentandelen av patienter som behövde akuta läkemedel var 47,4 % för patienter med nyligen diagnostiserad ITP och 44,9 % för patienter med kvarstående ITP.

Resultat från studier som gjort jämförelser med standardbehandling hos icke-splenektomerade patienter

Studie S4 (20060131) var en öppen randomiserad 52 veckor lång prövning med patienter som behandlades med romiplostim eller medicinsk standardbehandling. Patienterna hade fått diagnosen ITP vid en median på 2 år (intervall 0,01 till 44,2) före inträdet i studien. I denna studie utvärderades icke-splenektomerade patienter med ITP och trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Romiplostim administrerades till 157 patienter genom subkutana injektioner en gång per vecka med en startdos på 3 mikrog/kg. Dosen justerades under studien inom intervallet 1–10 mikrog/kg för att hålla trombocytantalet till mellan 50 och $200 \times 10^9/l$. 77 patienter behandlades med medicinsk standardbehandling enligt vårdinrättningens rutiner eller medicinska riktlinjer.

Incidensfrekvensen för patienter som fick genomgå splenektomi var totalt 8,9 % (14 av 157 patienter) i romiplostimgruppen jämfört med 36,4 % (28 av 77 patienter) i gruppen som fick standardbehandling, med en oddskvot (romiplostim jämfört med standardbehandling) på 0,17 (95 % KI: 0,08, 0,35).

Incidensfrekvensen för patienter med behandlingssvikt var 11,5 % (18 av 157 patienter) i romiplostimgruppen jämfört med 29,9 % (23 av 77 patienter) i gruppen som fick standardbehandling, med en oddskvot (romiplostim jämfört med standardbehandling) på 0,31 (95 % KI: 0,15, 0,61).

Av de 157 patienter som randomiserades till romiplostimgruppen var det tre som inte fick något romiplostim. Bland de 154 patienter som fick romiplostim var den totala medianexponeringen för romiplostim 52,0 veckor, med ett intervall på 2 till 53 veckor. Den vanligaste veckodosen var mellan 3 och 5 mikrog/kg (25:e respektive 75:e percentilen; median 3 mikrog/kg).

Av de 77 patienter som randomiserades till standardbehandlingsgruppen var det två som inte fick någon standardbehandling. Bland de 75 patienter som fick minst en dos standardbehandling var den totala medianexponeringen för standardbehandlingen 51 veckor, med ett intervall på 0,4 till 52 veckor.

Reduktion av tillåtna samtidiga medicinska ITP-behandlingar

I båda de placebokontrollerade, dubbelblinda studierna tilläts patienter som redan fick medicinska ITP-behandlingar enligt ett konstant doseringsschema att fortsätta med dessa medicinska behandlingar under hela studien (kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin). 21 icke-splenektomerade och 18 splenektomerade patienter fick redan medicinska ITP-behandlingar (primärt kortikosteroider) vid studiens start. Samtliga (100 %) splenektomerade patienter som fick romiplostim kunde reducera dosen med mer än 25 % eller avbryta de samtidiga medicinska ITP-behandlingarna vid slutet av behandlingsperioden jämfört med 17 % av de placebobehandlade patienterna. 73 % av de icke-splenektomerade patienterna som fick romiplostim kunde reducera dosen med mer än 25 % eller avbryta samtidiga medicinska ITP-behandlingar vid studiens slut jämfört med 50 % av de placebobehandlade patienterna (se avsnitt 4.5).

Blödningar

Genom hela det kliniska ITP-programmet sågs ett omvänt förhållande mellan blödningar och trombocytantal. Alla kliniskt signifikanta (\geq grad 3) blödningar uppträdde vid trombocytantal $< 30 \times 10^9/l$. Alla blödningar (\geq grad 2) uppträdde vid trombocytantal $< 50 \times 10^9/l$. Inga statistiskt signifikanta skillnader i den totala incidensen av blödningar observerades mellan romiplostim- och placebobehandlade patienter.

I de två placebokontrollerade studierna rapporterade 9 patienter en blödning som ansågs som allvarlig (5 [6,0 %] romiplostim, 4 [9,8 %] placebo; oddskvot [romiplostim/placebo] = 0,59; 95 % KI = (0,15, 2,31)). Blödningar av grad 2 eller högre rapporterades av 15 % av patienterna som behandlades med romiplostim och 34 % av patienterna som behandlades med placebo (oddskvot; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för barn yngre än 1 år.

Säkerhet och effekt för romiplostim utvärderades i två placebokontrollerade, dubbelblinda studier. Studie S5 (20080279) var en fas 3-studie med 24 veckors behandling med romiplostim och studie S6 (20060195) var en fas 1/2-studie med 12 veckors behandling med romiplostim (upp till 16 veckor för lämpliga responders som påbörjade en 4 veckor lång farmakokinetisk utvärderingsperiod).

Till båda studierna rekryterades pediatrika patienter (≥ 1 år till < 18 år) med trombocytopeni (definierades i båda studierna som ett genomsnittligt trombocytantal från 2 mätningar $\leq 30 \times 10^9/l$, där inte någon av mätningarna var $> 35 \times 10^9/l$) med ITP, oavsett om de genomgått splenektomi eller inte.

I studie S5 randomiserades 62 patienter 2:1 till att få romiplostim ($n = 42$) eller placebo ($n = 20$) och stratifierades till 1 av 3 ålderskohorter. Startdosen romiplostim var 1 mikrog/kg och doserna justerades för att upprätthålla (50 till $200 \times 10^9/l$) antalet trombocyter. Den vanligaste veckodosen var 3-10 mikrog/kg och den högsta tillåtna dosen i studien var 10 mikrog/kg. Patienterna fick enskilda subkutana injektioner varje vecka under 24 veckor. Av de 62 patienterna hade 48 haft ITP mer än 12 månader (32 patienter fick romiplostim och 16 patienter fick placebo).

Det primära effektmåttet var incidensen varaktig respons, definierad som minst 6 veckor med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsvecka 18 till och med 25. Totalt sett uppnådde en högre andel patienter i romiplostimgruppen det primära effektmåttet jämfört med patienterna i placebogruppen ($p = 0,0018$). Totalt 22 patienter (52 %) hade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 2 patienter (10 %) i placebogruppen: ≥ 1 till < 6 år 38 % mot 25 %; ≥ 6 till < 12 år 56 % mot 11 %; ≥ 12 till < 18 år 56 % mot 0 %.

Även i delgruppen patienter som haft ITP mer än 12 månader var incidensen varaktig respons signifikant högre i romiplostimgruppen jämfört med placebogruppen ($p = 0,0022$). Totalt 17 patienter (53,1 %) uppvisade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 1 patient (6,3 %) i placebogruppen: ≥ 1 till < 6 år 28,6 % mot 25 %; ≥ 6 till < 12 år 63,6% mot 0%; ≥ 12 till < 18 år 57,1 % mot 0 %.

Den totala blödningshändelsen definierades som kliniskt signifikanta blödningshändelser eller användning av akut behandling för att förhindra en kliniskt signifikant blödning under behandlingsvecka 2 till och med 25. En kliniskt signifikant blödning definierades som en blödning enligt CTCAE version 3.0 grad ≥ 2 (CTCAE; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser var 1,9 (4,2) för romiplostimgruppen och 4,0 (6,9) för placebogruppen, där medianantal (Q1, Q3) blödningshändelser var 0,0 (0, 2) för romiplostimgruppen och 0,5 (0, 4,5) för placebogruppen. I delgruppen med patienter som haft ITP längre än 12 månader var det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser 2,1 (4,7) för romiplostimgruppen och 4,2 (7,5) för placebogruppen, där medianantal (Q1, Q3) blödningshändelser var 0,0 (0, 2) för romiplostimgruppen och 0,0 (0, 4) för placebogruppen. Eftersom den statistiska testningen för incidens akut behandling inte var signifikant, utfördes inget statistiskt test för effektmåttet antal totala blödningshändelser.

I studie S6 randomiserades 22 patienter 3:1 till att få romiplostim ($n = 17$) eller placebo ($n = 5$). Doserna ökades i steg om 2 mikrog/kg varannan vecka och målantalet trombocyter var $\geq 50 \times 10^9/l$. Behandling med romiplostim ledde till statistiskt signifikant högre incidens av trombocytrespons

jämfört med placebo ($p = 0,0008$). Av dessa 22 patienter hade 17 haft ITP mer än 12 månader (14 patienter fick romiplostim och 3 patienter fick placebo). Behandling med romiplostim ledde till statistiskt signifikant högre incidens av trombocytrespons jämfört med placebo ($p = 0,0147$).

Pediatrika patienter som hade fullföljt en tidigare romiplostimstudie (inklusive studie S5) fick delta i studie S7 (20090340), en öppen förlängningsstudie som utvärderade säkerhet och effekt vid långtidsbehandling med romiplostim hos trombocytopena pediatrika patienter med ITP.

Totalt 66 patienter rekryterades till denna studie, däribland 54 patienter (82 %) som hade fullföljt studie S5. Av dessa fick 65 patienter (98,5 %) minst en dos romiplostim. Behandlingens mediantid (Q1, Q3) var 135,0 veckor (95,0 veckor, 184,0 veckor). Median (Q1, Q3) för genomsnittlig veckodos var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) för patienternas vanligast använda dos under behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg). Av de 66 patienterna i studien hade 63 haft ITP mer än 12 månader. Samtliga av dessa 63 patienter fick minst en dos romiplostim. Behandlingens mediantid (Q1, Q3) var 138,0 veckor (91,1 veckor, 186,0 veckor). Median (Q1, Q3) för genomsnittlig veckodos var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) för patienternas vanligast använda dos under behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

Genom studien var den totala patientincidensen för trombocytrespons (1 eller fler mätningar med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ utan akut behandling) 93,8 % ($n = 61$) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper. För samtliga patienter var medianantalet (Q1, Q3) månader med trombocytrespons 30,0 månader (13,0 månader, 43,0 månader) och mediantiden (Q1, Q3) i studien var 34,0 månader (24,0 månader, 46,0 månader). För samtliga patienter var procentandelen månader med trombocytrespons (median (Q1, Q3)) 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper.

I delgruppen med patienter som haft ITP mer än 12 månader var den totala patientincidensen för trombocytrespons 93,7 % ($n = 59$) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper. För samtliga patienter var medianantalet (Q1, Q3) månader med trombocytrespons 30,0 månader (13,0 månader, 43,0 månader) och mediantiden (Q1, Q3) i studien var 35,0 månader (23,0 månader, 47,0 månader). För samtliga patienter var procentandelen månader med trombocytrespons (median (Q1, Q3)) 93,33 % (67,57 %, 100,00 %) och var ungefär densamma i samtliga åldersgrupper.

Totalt 31 patienter (47,7 %) använde annan samtidig ITP-behandling under studien, inklusive 23 individer (35,4 %) som använde akuta läkemedel och 5 individer (7,7 %) som använde andra samtidiga ITP-läkemedel vid studiestarten. Patientprevalensen för annan samtidig ITP-läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 30,8 % (vecka 1 till 12) till < 20,0 % (vecka 13 till 240) och därefter 0 % från vecka 240 till slutet av studien.

I delgruppen av patienter som haft ITP mer än 12 månader använde 29 patienter (46,0 %) annan samtidig ITP-behandling under studien, inklusive 21 individer (33,3 %) som använde akuta läkemedel och 5 individer (7,9 %) som använde andra samtidiga ITP-läkemedel vid studiestarten. Patientprevalensen för annan samtidig ITP-läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 31,7 % (vecka 1 till 12) till < 20,0 % (vecka 13 till 240) och därefter 0 % från vecka 240 till slutet av studien.

Patientprevalensen för akut läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 24,6 % (vecka 1 till 12) till < 13,0 % (vecka 13 till 216) och därefter 0 % från vecka 216 till slutet av studien. Liknande minskningar i patientprevalensen för akut läkemedelsanvändning under studieförloppet observerades i delgruppen patienter som haft ITP mer än 12 månader: från 25,4 % (vecka 1 till 12) till $\leq 13,1$ % (vecka 13 till 216) och därefter 0 % från vecka 216 till slutet av studien.

Studie S8 (20101221) var en långsiktig, enkelarmad, öppen multicenter-fas 3-studie som utfördes på 203 pediatrika patienter med ITP som diagnostiserats för minst 6 månader sedan och som fått minst 1 tidigare ITP-behandling (ej inräknat romiplostim) eller som inte var lämpliga för andra

ITP-behandlingar. Romiplostim administrerades varje vecka genom subkutan injektion med en inledande dos på 1 mikrog/kg med ökning varje vecka upp till en maximal dos på 10 mikrog/kg för att uppnå målantalet trombocyter mellan $50 \times 10^9/l$ och $200 \times 10^9/l$. Medianåldern för patienterna var 10 år (intervall 1 till 17 år) och behandlingens medianlängd var 155,9 (intervall 8,0 till 163,0) veckor.

Den genomsnittliga (SD) tiden och medianprocentandelen av tid med trombocytrespons (trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$) inom de första 6 månaderna av administrering av romiplostim utan akut läkemedelsanvändning under de senaste 4 veckorna var 50,57 % (37,01) respektive 50,0 %. 60 (29,6 %) av patienterna fick akuta läkemedel. Akuta läkemedel (dvs. kortikosteroider, trombocytr transfusioner, IVIG, azatioprin, anti-D-immunglobulin och danazol) tilläts.

Studie S8 utvärderade även benmärg med avseende på bildning av retikulin och kollagen samt abnormiteter hos pediatrika patienter med ITP som fick romiplostimbehandling. Den modifierade Bauermeister-graderingsskalan användes för bedömning av retikulin och kollagen, och cytogenetik och fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) användes för att påvisa benmärgsabnormiteter. Baserat på kohorttilldelning vid studieregistreringen utvärderades patienter med avseende på retikulin och kollagen i benmärg vid år 1 (kohort 1) eller år 2 (kohort 2) jämfört med baslinjebenmärgen vid studiestarten. Av totalt 79 patienter som deltog i de två kohorterna hade 27 av 30 (90 %) patienter i kohort 1 och 36 av 49 (73,5 %) patienter i kohort 2 bedömningsbara benmärgsbiopsier under studien. Ökad bildning av retikulinfibrer rapporterades för 18,5 % (5 av 27) av patienterna i kohort 1 och 47,2 % (17 av 36) av patienterna i kohort 2. Ingen patient i någon kohort utvecklade kollagenfibros eller en benmärgsabnormitet som inte stämde överens med en underliggande ITP-diagnos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för romiplostim involverade målmedierad disposition, vilket troligtvis medieras av TPO-receptorer på trombocyter och andra celler av trombopoetisk härkomst, t.ex. megakaryocyter.

Absorption

Efter subkutan administrering av 3 till 15 mikrog/kg romiplostim erhöles maximala romiplostimnivåer i serum hos ITP-patienter efter 7–50 timmar (median 14 timmar). Serumkoncentrationerna varierade bland patienterna och korrelerade inte med den administrerade dosen. Serumnivåerna för romiplostim verkar stå i omvänd relation till trombocytantalen.

Distribution

Distributionsvolymen för romiplostim efter intravenös administrering av romiplostim sjönk icke-linjärt från 122, 78,8 till 48,2 ml/kg för intravenösa doser på 0,3, 1,0 respektive 10 mikrog/kg hos friska försökspersoner. Denna icke-linjära sänkning av distributionsvolymen är i linje med den målmedierade bindningen (på megakaryocyter och trombocyter) av romiplostim, vilken kan vara mättad vid de högre använda doserna.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för romiplostim hos ITP-patienter varierade mellan 1 och 34 dagar (median 3,5 dagar).

Elimineringen av serumromiplostim är delvis beroende av TPO-receptorn på trombocyter. Som resultat av en given dos associeras patienter med höga trombocytantal med låga serumkoncentrationer och *vice versa*. I en annan klinisk ITP-prövning sågs ingen ackumulering i serumkoncentrationer efter 6 veckodoser av romiplostim (3 mikrog/kg).

Särskilda grupper

Farmakokinetiken för romiplostim hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte undersökts. Romiplostims farmakokinetik förefaller inte påverkas av ålder, vikt eller kön i kliniskt signifikant omfattning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier med multipla doser romiplostim utfördes på råttor under 4 veckor och på apor under upp till 6 månader. I allmänhet var de observerade effekterna under dessa studier relaterade till den trombopoetiska aktiviteten hos romiplostim och var likvärdiga oavsett studiens varaktighet. Även reaktioner på injektionsstället var relaterade till romiplostimadministrering. Myelofibros har setts i benmärgen på råttor vid samtliga testade dosnivåer. I dessa studier sågs ingen myelofibros hos djur efter en 4-veckors återhämningsperiod efter behandlingen, vilket indikerar reversibilitet.

I 1-månads toxikologiska studier på råttor och apa observerades en liten sänkning av erytrocytantalet, hematokrit och hemoglobin. En stimulatorisk effekt på leukocytproduktionen konstaterades också, med en liten ökning av antalet neutrofiler, lymfocyter, monocyter och eosinofiler i perifert blod. I den långvariga, kroniska studien på apa sågs ingen effekt på erytroida och leukocytära cellinjer när romiplostim administrerades i 6 månader och administreringen av romiplostim reducerades från tre gånger i veckan till en gång i veckan. I de pivotala fas 3-studierna påverkade romiplostim inte heller erytroida och leukocytära cellinjer i förhållande till placebobehandlade försökspersoner.

På grund av bildandet av neutraliserande antikroppar minskade ofta de farmakodynamiska effekterna av romiplostim hos råttor vid längre administrationsvaraktighet. Toxikokinetiska studier visade ingen interaktion för antikropparna vid de uppmätta koncentrationerna. Även om höga doser testades i djurstudierna kan säkerhetsmarginaler inte uppskattas säkert, på grund av skillnader mellan försöksdjur och människa avseende känsligheten för den farmakodynamiska effekten av romiplostim och effekten av neutraliserande antikroppar.

Karcinogenes

Den karcinogena potentialen för romiplostim har inte utvärderats. Därför är risken för potentiell karcinogenicitet för romiplostim hos människa fortfarande okänd.

Reproduktionstoxicitet

I alla utvecklingsstudier bildades neutraliserande antikroppar, vilka kan ha hämrat romiplostims effekter. I embryonal-/fosterutvecklingsstudier på möss och råttor fann man reduktioner av maternell kroppsvikt endast hos möss. Hos möss fanns evidens för ökad förlust av foster efter implantation. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råttor fann man en ökning av dräktighetens längd och en liten ökning av incidensen för perinatal mortalitet bland ungarna. Det är känt att romiplostim kan passera placentabarriären hos råttor och kan överföras från modern till fostret under utveckling och stimulera trombocytproduktion hos fostret. Romiplostim hade ingen observerad effekt på fertiliteten hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Sackaros
L-histidin
Saltsyra (för pH-reglering)
Polysorbat 20

Vätska:
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter rekonstituering: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C och i 24 timmar vid 2 °C-8 °C, när lösningen förvaras skyddad mot ljus och i den ursprungliga injektionsflaskan.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 25 °C eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), skyddad mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan förvaras utanför kylskåp i 30 dagar vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) om det förvaras i originalförpackningen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

5 ml endos-injektionsflaska (klart typ 1-glas) med propp (klorbutylgummi), försegling (aluminium) och snäpplock (polypropen).

Vätska:

Nplate 250 mikrog pulver och vätska till injektionsvätska, lösning: Förfylld spruta (klart typ 1-glas med pistong av brombutylgummi) som innehåller 0,72 ml vatten för injektionsvätskor för rekonstituering.

Nplate 500 mikrog pulver och vätska till injektionsvätska, lösning: Förfylld spruta (klart typ 1-glas med pistong av brombutylgummi) som innehåller 1,2 ml vatten för injektionsvätskor för rekonstituering.

Förpackningsstorlek:

Nplate 250 mikrog pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:

Nplate levereras som styckeförpackningar eller multiförpackningar med 4 satser. Varje sats innehåller:

1 injektionsflaska med 250 mikrog romiplostim.

1 förfylld spruta med 0,72 ml vatten för injektionsvätskor för rekonstituering.

1 pistongstav till den förfyllda sprutan.

1 steril adapter till injektionsflaskan.

1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.

1 steril säkerhetskanyl.

4 alkoholtorkar.

Nplate 500 mikrog pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:
 Nplate levereras som styckeförpackningar eller multiförpackningar med 4 satser. Varje sats innehåller:
 1 injektionsflaska med 500 mikrog romiplostim.
 1 förfylld spruta med 1,2 ml vatten för injektionsvätskor för rekonstituering.
 1 pistongstav till den förfyllda sprutan.
 1 steril adapter till injektionsflaskan.
 1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.
 1 steril säkerhetskanyl.
 4 alkoholtorkar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Nplate är ett sterilt läkemedel men utan konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Nplate ska rekonstitueras i enlighet med god aseptisk teknik.

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning ska rekonstitueras med 0,72 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 0,5 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 250 mikrog romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

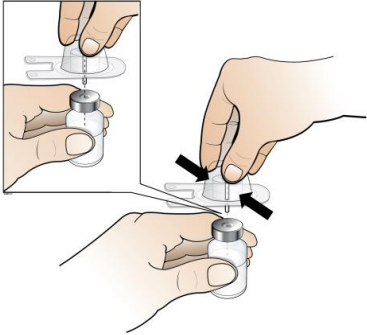
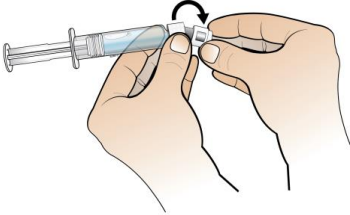
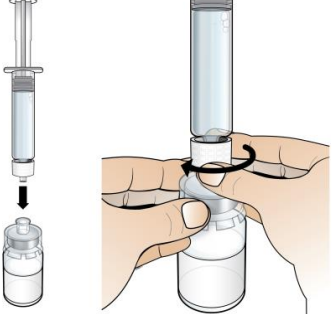
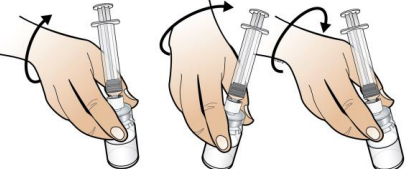
Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning ska rekonstitueras med 1,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 1 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 500 mikrog romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

Injektionsflaskans innehåll:

Nplate injektionsflaska för engångsbruk	Totalt innehåll av romiplostim per injektionsflaska		Volym sterilt vatten för injektionsvätskor		Mängd administrerbart läkemedel och volym	Slutkoncentration
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog i 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=	500 mikrog i 1,00 ml	500 mikrog/ml

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 25 °C eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), skyddad mot ljus.

<p>1. Avlägsna plastlocket från injektionsflaskan med Nplate-pulver och torka gummiproppen med en medföljande alkoholtork.</p>	
<p>2. Sätt på adaptern på Nplate-injektionsflaskan genom att dra av skyddspappret från adaptern med adaptern kvar i sin förpackning. Håll injektionsflaskan mot bänken och tryck fast adaptern på injektionsflaskan tills den sitter säkert.</p> <p>Observera: För att förhindra att produkten kontamineras ska adapterspetsen eller Luer-lockanslutningen inte vidröras.</p>	
<p>3. Avlägsna och släng adapterförpackningen.</p>	
<p>4. Fäst pistongstaven till den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor genom att skruva fast pistongstaven medurs på sprutans pistong, tills du känner ett lätt motstånd.</p>	
<p>5. Håll den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor i ena handen och böj ned spetsen på det vita plastskyddet med den andra handen. Då bryts det vita plastskyddets försegling. När förseglingen är bruten, dra av skyddet och avlägsna det grå gummilocket från den klara plastspetsen på sprutan.</p>	
<p>6. Håll injektionsflaskan mot bänken och fäst den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskans adapter: håll längs adapterns ytterkant med ena handen och skruva fast sprutans spets medurs på adaptern med den andra handen tills du känner ett lätt motstånd.</p>	
<p>7. Tryck mycket långsamt och försiktigt ned allt vatten i injektionsflaskan med pulver. Vattnet ska flöda långsamt över pulvret. Snurra injektionsflaskan VARSAM Tills allt pulver har lösts upp och vätskan i injektionsflaskan är klar och färglös.</p> <p><u>Injektionsflaskan får inte skakas</u></p> <p>Observera: Ur en mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den rekonstituerade produkten inte används omedelbart ska inte sprutan avlägsnas från adaptern, för att upprätthålla mikrobiologisk integritet.</p>	 <p>Observera: Det kan ta upp till 2 minuter innan allt pulver har löst sig.</p>

Innan du fortsätter:

Kontrollera visuellt att den rekonstituerade lösningen inte innehåller några partiklar och/eller är missfärgad. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och färglös och ska inte administreras om partiklar och/eller missfärgning observeras.

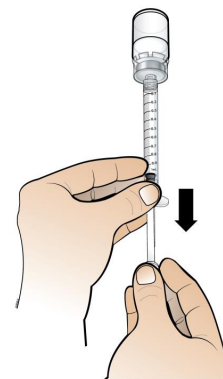
Kontrollera att allt pulver är löst innan sprutan avlägsnas.

8. Avlägsna den tomma förfyllda sprutan från injektionsflaskans adapter.

9. **Ta fram 1 ml administreringsprutan från förpackningen. Fäst 1 ml sprutan till** adaptern på injektionsflaskan med rekonstituerad lösning genom att skruva fast sprutspetsen på adaptern tills du känner ett lätt motstånd.

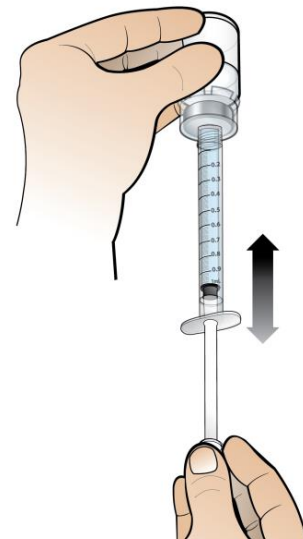
10. **Vänd injektionsflaskan med fastsatt spruta upp och ner**, så att injektionsflaskan med rekonstituerad lösning är belägen över sprutan. **Dra in all** läkemedelslösning i administreringsprutan.

Kontrollera att pistongen är kvar i sprutan.



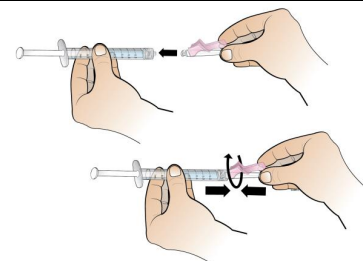
11. **Se till att rätt mängd lösning** för patientdosen finns i administreringsprutan genom att injicera tillbaka ett eventuellt överskott av lösning in i injektionsflaskan.

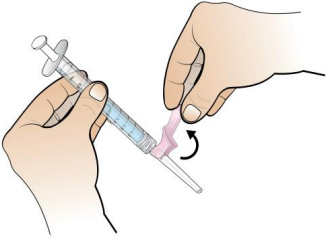
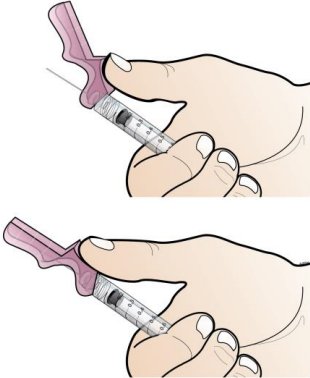
Observera: Avlägsna alla luftbubblor från sprutan för att försäkra dig om att exakt mängd lösning finns i sprutan.



12. **Skruva av administreringsprutan från injektionsflaskans adapter.**

Fäst säkerhetskanylen till den fyllda administreringsprutan genom att skruva in kanylen **medurs** i sprutspetsens Luer-lockanslutning.



<p>13. Torka av injektionsstället med en ny alkoholtork. Dra det rosa säkerhetsskyddet mot sprutan och bort från kanylen.</p> <p>Avlägsna det klara kanylskyddet från den förberedda kanylen genom att hålla sprutan i en hand och varsamt dra skyddet rakt ut med den andra.</p>	
<p>14. Administrera den subkutana injektionen enligt lokala anvisningar och med en god aseptisk teknik.</p>	
<p>15. När injektionen är klar, aktivera det rosa säkerhetsskyddet genom att trycka det framåt med hjälp av tummen på samma hand tills du hör och/eller känner ett klick.</p>	
<p>16. Kassera sprutan och kanylen omedelbart i en godkänd behållare för stickande och skärande föremål.</p>	

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 februari 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med nationell behörig myndighet om detaljerna i följande utbildningsverktyg och ska genomföra programmet nationellt.

Doskalkylator

- Läkare som förskriver romiplostim ska förse med en doskalkylator som förenklar beräkningen av korrekt dos och som beskriver korrekt rekonstituering, spädning (vid behov) och administrering.

Utbildningspaket för hemadministrering

- Läkare som är intresserade av att ge vissa patienter möjligheten att självadministrera förse med ett utbildningspaket för dessa patienter. Utbildningspaketet innehåller material riktat till vårdpersonal om hur patienter ska väljas ut och utbildas för självadministrering av romiplostim samt material riktat till patienter som hjälp vid beredning och självadministrering av korrekt dos romiplostim.
- Eftersom pediatrika patienter inte får självadministrera Nplate är utbildningspaketet för hemadministrering endast avsett för vuxna patienter och inte för pediatrika patienter.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 125 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,25 ml lösning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska.

4 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 125 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nplate 125 µg pulver till injektionsvätska
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

125 µg

6. ÖVRIGT

Amgen Europe B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,5 ml lösning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska.

4 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 250 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nplate 250 µg pulver till injektionsvätska
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 µg

6. ÖVRIGT

Amgen Europe B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 1 ml lösning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska.

4 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 500 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Nplate 500 µg pulver till injektionsvätska
romiplostim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 µg

6. ÖVRIGT

Amgen Europe B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INRE FÖRPACKNING UTAN "BLUE BOX" FÖR REKONSTITUERINGSATS

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,5 ml lösning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Del av en multiförpackning, får ej säljas separat.
1 sats innehåller:
1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta med 0,72 ml vätska.
1 pistongstav till den förfyllda sprutan.
1 steril adapter till injektionsflaskan.
1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.
1 steril säkerhetskanyl.
4 alkoholtorkar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/497/006 – 1 sats

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 250 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MED "BLUE BOX" FÖR REKONSTITUERINGSATS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 250 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 0,5 ml lösning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förpackning innehåller:

Multiförpackning: innehållande 4 satser

Varje sats innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
- 1 förfylld spruta med 0,72 ml vätska.
- 1 pistongstav till den förfyllda sprutan.
- 1 steril adapter till injektionsflaskan.
- 1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.
- 1 steril säkerhetskanyl.
- 4 alkoholtorkar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/497/005 – 1 sats
EU/1/08/497/006 – 4 satser

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 250 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Vätska för Nplate
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRATIONSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,72 ml

6. ÖVRIGT

Till 250 µg beredningssats

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INRE FÖRPACKNING UTAN "BLUE BOX" FÖR REKONSTITUERINGSATS****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 1 ml lösning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Del av en multiförpackning, får ej säljas separat.
1 sats innehåller:
1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta med 1,2 ml vätska.
1 pistongstav till den förfyllda sprutan.
1 steril adapter till injektionsflaskan.
1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.
1 steril säkerhetskanyl.
4 alkoholtorkar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/497/008 – 1 sats

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 500 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MED "BLUE BOX" FÖR REKONSTITUERINGSATS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
romiplostim

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Injektionsflaska innehållande 500 mikrogram romiplostim. Efter rekonstituering innehåller en färdigblandad volym på 1 ml lösning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förpackning innehåller:

Multiförpackning: innehållande 4 satser

Varje sats innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.
- 1 förfylld spruta med 1,2 ml vätska.
- 1 pistongstav till den förfyllda sprutan.
- 1 steril adapter till injektionsflaskan.
- 1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.
- 1 steril säkerhetskanyl.
- 4 alkoholtorkar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter rekonstituering: 24 timmar vid förvaring vid 25°C eller i kylskåp (2°C-8°C) i den ursprungliga injektionsflaskan och i skydd mot ljus.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/497/007 – 1 sats
EU/1/08/497/008 – 4 satser

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nplate 500 mikrogram

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Vätska för Nplate
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRATIONSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,2 ml

6. ÖVRIGT

Till 500 µg beredningssats

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning
romiplostim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nplate är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Nplate
3. Hur du använder Nplate
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nplate ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nplate är och vad det används för

Den aktiva substansen i Nplate är romiplostim som är ett protein som används för att behandla låga trombocytantal hos patienter med primär immunologisk trombocytopeni (kallas ITP). ITP är en sjukdom där kroppens immunsystem förstör sina egna trombocyter. Trombocyter (blodplättar) är de celler i blodet som hjälper till att försluta sår och bilda blodkoagel. Om du har mycket låga trombocytantal kan du få blåmärken och allvarliga blödningar.

Nplate används för att behandla vuxna patienter med ITP som kan, men inte behöver, ha fått mjälten bortopererad och som tidigare har behandlats med kortikosteroider eller immunglobuliner men som inte svarat på dessa läkemedel. Nplate används också för att behandla barn i åldern 1 år och äldre som kan, men inte behöver, ha fått mjälten bortopererad på grund av kronisk ITP och som tidigare har behandlats med kortikosteroider eller immunglobuliner men som inte svarat på dessa läkemedel.

Nplate verkar genom att stimulera benmärgen (den del av skelettet som framställer blodceller) till att producera fler trombocyter. Detta ska hjälpa till att förhindra blåmärken och blödning som beror på ITP.

2. Vad du behöver veta innan du använder Nplate

Använd inte Nplate:

- om du är allergisk mot romiplostim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot andra mediciner som framställs med DNA-teknik med användning av mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*).

Varningar och försiktighet

- Om du slutar att ta Nplate är det troligt att ett lågt trombocytantal (trombocytopeni) kommer tillbaka. Om du slutar att ta Nplate måste ditt trombocytantal övervakas och läkaren kommer att diskutera lämpliga försiktighetsåtgärder med dig.
- Om du löper risk att utveckla blodpropp eller om blodpropp är vanligt i din familj. Risken för blodpropp kan också öka om du:
 - har leverbesvär,
 - är äldre (≥ 65 år),
 - är sängbunden,
 - har cancer,
 - tar p-piller eller hormonsättningsterapi,
 - nyligen har genomgått en operation eller drabbats av en skada,
 - är överviktig,
 - röker.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Nplate.

Om du har mycket höga trombocytantal i blodet kan risken för blodpropp öka. Läkaren kommer att ställa in Nplate-dosen så att trombocytantalet inte blir för högt.

Benmärgsförändringar (förhöjt retikulin och möjlig benmärgsfibros)

Långvarig användning av Nplate kan orsaka förändringar i benmärgen. Förändringarna kan leda till att det bildas onormala blodkroppar eller att kroppen tillverkar färre blodkroppar. Den lindriga formen av dessa benmärgsförändringar kallas "förhöjt retikulin" och har observerats vid kliniska prövningar med Nplate. Det är inte känt om detta tillstånd kan utvecklas till en svårare form som kallas "fibros".

Tecken på benmärgsförändringar kan visa sig som onormala blodvärden. Din läkare avgör om du på grund av onormala blodvärden behöver göra ett benmärgsprov eller om du ska sluta använda Nplate.

Försämring av blodcancer

Din läkare kan besluta att en benmärgsbiopsi ska tas, om han/hon anser det nödvändigt för att kontrollera att du har ITP och inte någon annan sjukdom, t.ex. myelodysplastiskt syndrom (MDS). Om du har MDS och får Nplate kan antalet blastceller (omogna vita blodkroppar) öka. Detta kan leda till att MDS förvärras och utvecklas till akut myeloid leukemi, vilket är en typ av blodcancer.

Uteblivet svar på romiplostim

Om du inte svarar på behandlingen med romiplostim eller inte kan upprätthålla ett blodplättssvar kommer din läkare att undersöka anledningarna till detta. Bland annat kontrolleras om du har förhöjda nivåer av benmärgsfibrer (retikulin) eller om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar romiplostims verkan.

Barn och ungdomar

Nplate rekommenderas inte för barn under 1 års ålder.

Andra läkemedel och Nplate

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du även tar läkemedel som förebygger blodproppar (blodförtunnande läkemedel som antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel) ökar risken för blödning. Läkaren kommer att diskutera detta med dig.

Om du tar kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin för att behandla din ITP, kan dosen av dessa behöva minskas eller sättas ut när de ges tillsammans med Nplate.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Nplate rekommenderas inte vid graviditet om inte din läkare ordinerar det.

Det är inte känt om romiplostim passerar ut i modersmjölk. Nplate rekommenderas inte vid amning. Ett beslut om huruvida du ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med romiplostim ska fattas med hänsyn tagen till barnets nytta av amningen och din nytta av romiplostimbehandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör tala med läkaren innan du kör bil eller använder maskiner eftersom vissa biverkningar (t.ex. tillfälliga yrselanfall) kan påverka din förmåga att göra detta på ett säkert sätt.

3. Hur du använder Nplate

Vuxna och barn (1 till 17 år):

Nplate ges under direkt övervakning av din läkare, som noga kommer att kontrollera mängden Nplate som ges till dig.

Nplate ges en gång per vecka som en injektion under huden (subkutant).

Den första dosen är 1 mikrogram Nplate per kilogram kroppsvikt en gång i veckan. Läkaren kommer att tala om för dig hur mycket du måste ta. Nplate ska injiceras en gång per vecka för att hålla trombocytantalet uppe. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprover för att mäta hur trombocyterna reagerar och kan komma att reglera dosen efter behov.

När trombocytantalet är under kontroll fortsätter läkaren att kontrollera blodet regelbundet. Dosen kan regleras ytterligare för att upprätthålla en långsiktig kontroll av trombocytantalet.

Barn (1 till 17 år): utöver att reglera dosen efter antalet trombocyter kommer läkaren dessutom att regelbundet kontrollera din vikt för att kunna reglera dosen.

Om du använt för stor mängd av Nplate

Läkaren kommer att se till att du får rätt mängd av Nplate. Om du har fått för stor mängd Nplate är det inte säkert att du får några fysiska symtom men dina blodplättar kan stiga till mycket höga nivåer och detta kan öka risken för proppbildning. Om din läkare misstänker att du har fått för stor mängd av Nplate, rekommenderas det därför att du övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att du omedelbart får lämplig behandling.

Om du använt för liten mängd av Nplate

Läkaren kommer att se till att du får rätt mängd av Nplate. Om du har fått för liten mängd Nplate är det inte säkert att du får några fysiska symtom men dina blodplättar kan sjunka till låga nivåer och det kan öka risken för blödning. Om din läkare misstänker att du har fått för liten mängd av Nplate, rekommenderas det därför att du övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att du omedelbart får lämplig behandling.

Om du har glömt att använda Nplate

Om du har missat en dos Nplate kommer läkaren att tala om för dig när du bör få nästa dos.

Om du slutar att använda Nplate

Om du slutar att använda Nplate är det sannolikt att ditt låga trombocytantal (trombocytopeni) kommer tillbaka. Läkaren kommer att besluta om du ska sluta att ta Nplate.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar hos vuxna med ITP

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- huvudvärk
- allergisk reaktion
- övre luftvägsinfektion.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- benmärgsstörningar, inklusive ökning av benmärgsfibrer (retikulin)
- sömnproblem (insomni)
- yrsel
- krypningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- migrän
- hudrodnad (flushing)
- blodpropp i lungartär (lungemboli)
- illamående
- diarré
- buksmärta
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- förstoppning
- klåda på huden (pruritus)
- blödning under huden (ekkymos)
- blåmärken (kontusion)
- hudutslag
- ledsmärtor (artralgia)
- muskelsmärta eller muskelsvaghet (myalgi)
- smärta i händer och fötter
- muskelkramper
- ryggsmärta
- skelettsmärta
- trötthet
- reaktioner på injektionsstället
- svullna händer och fötter (perifert ödem)
- influensaliknande symtom
- smärta
- svaghetkänsla (asteni)
- feber (pyrexia)
- frossbrytningar
- kontusion

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg som kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem)
- mag-tarmkatarr
- hjärklappning
- bihåleinflammation (sinuit)
- inflammation i passager som transporterar luft till lungorna (bronkit).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare (kan visa sig i blod- eller urinprover)

- lågt antal blodplättar (trombocytopeni) och lågt antal blodplättar (trombocytopeni) efter avslutad behandling med Nplate
- större antal blodplättar än normalt (trombocytos)
- anemi.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- benmärgssvikt, rubbning i benmärgen som orsakar ärrbildning (myelofibros), förstörd mjälte (splenomegali), blödning från vagina, blödning från ändtarmen, blödningar i munnen, blödning vid injektionsstället
- hjärtattack (myokardinfarkt), förhöjd hjärtfrekvens
- yrsel eller svindel (vertigo)
- ögonbesvär inklusive blödning i ögat (konjunktival blödning), svårigheter att fokusera eller dimsyn (ackommodationsrubbning, papillödem eller ögonrubbning), blindhet, ögonklåda (ögonpruritus), ökad tårbildning, eller synrubbningar
- problem med matspjälkningssystemet inklusive kräkning, dålig andedräkt, sväljsvårigheter (dysfagi), matsmältningsbesvär eller halsbränna/sura uppstötningar (gastroesofageal reflux), blod i avföringen (hematochezi), magbesvär, munsår eller munblåsor (stomatit), missfärgade tänder
- viktminskning, viktökning, intolerans mot alkohol, minskad aptit (anorexi eller nedsatt aptit), uttorkning (dehydrering)
- allmän sjukdomskänsla, bröstsmärta, irritabilitet, svullnad i ansiktet (ansiktsödem), värmekänsla, förhöjd kroppstemperatur, skakighet
- influensa, lokal infektion, inflammation i näsa och svalg (nasofaryngit)
- besvär i näsa och hals inklusive hosta, snuva (rinorré), torr hals, andfåddhet eller andningssvårigheter (dyspné), nästäppa, smärtsam andning
- smärtande och svullna leder på grund av urinsyra (nedbrytningsprodukt från föda) (gikt)
- spända muskler, muskelsvaghet, axelsmärta, muskelkramp
- besvär i nervsystemet inklusive ofrivilliga muskelkontraktioner (kramp), förändringar i smaksinnet (dysgeusi), nedsatt smaksinne (hypogeusi), nedsatta känselörnimmelser, särskilt i huden (hypoestesi), förändringar i nervernas funktion i armar och ben (perifer neuropati), blodpropp i sinus transversus (trombos i sinus transversus)
- depression, onormala drömmar
- håravfall (alopeci), känslighet för ljus (fotosensitivitetsreaktion), akne, allergisk reaktion i huden vid kontakt med allergen (kontaktdermatit), hudsymtom med hudutslag och blåsor (eksem), torr hud, hudrodnad (erytem), kraftigt fjällande hudutslag (exfoliativt hudutslag), onormal hårväxt, förtjockad och kliande hud på grund av upprepat kliande (prurigo), blödning under hudytan eller blåmärken under huden (purpura), knottrigt hudutslag (papulärt hudutslag), kliande hudutslag (pruritiskt hudutslag), generaliserat kliande hudutslag (urtikaria), knöl på huden, onormal lukt från huden
- besvär med blodcirkulationen inklusive blodpropp i venen i levern (portaventrombos), djup ventrombos, lågt blodtryck (hypotoni), ökat blodtryck, propp i blodkärl (perifer embolism), minskat blodflöde i händer, fotleder eller fötter (perifer ischemi), svullnad och propp i en ven som kan vara mycket öm vid beröring (flebit eller ytlig tromboflebit), blodpropp (trombos)
- ett sällsynt tillstånd med perioder av brännande smärta, rodnad och värme i händer och fötter (erytromelalgi).

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare (kan visa sig i blod- eller urinprover)

- en sällsynt form av anemi med minskat antal av såväl röda och vita blodkroppar som blodplättar (aplastisk anemi)
- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- överdriven produktion av blodplättar (trombocytemi), ökat antal blodplättar, onormalt antal av de celler i blodet som förhindrar blödning (onormalt trombocyttal)
- förändringar i vissa blodprover (förhöjda levertransaminaser, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet)
- cancer utgången från vita blodkroppar (multipelt myelom)
- protein i urinen.

Eventuella biverkningar hos barn med ITP

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- övre luftvägsinfektion
- smärta i munnen och svalget (orofaryngeal smärta)
- kliande, rinnande eller täppt näsa (rinit)
- hosta
- smärta i övre delen av buken
- diarré
- hudutslag
- feber (pyrexia)
- blåmärken (kontusion).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- mag-tarmkatarr
- ont i halsen och obehag vid sväljning (faryngit)
- ögoninflammation (konjunktivit)
- öroninfektion
- bihåleinflammation (sinuit)
- svullna armar/ben/händer/fötter
- blödningar eller blåmärken under huden (purpura)
- kliande utslag (urtikaria).

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- högre antal trombocyter än normalt (trombocytos).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nplate ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan tas ut ur kylskåpet och förvaras i 30 dagar vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) om det förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är romiplostim.

Varje injektionsflaska med Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning innehåller totalt 230 mikrogram romiplostim. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att säkerställa att 125 mikrogram romiplostim kan administreras. Efter upplösning innehåller en administrerbar mängd på 0,25 ml lösning 125 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Varje injektionsflaska med Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning innehåller totalt 375 mikrogram romiplostim. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att säkerställa att 250 mikrogram romiplostim kan administreras. Efter upplösning innehåller en administrerbar mängd på 0,5 ml lösning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Varje injektionsflaska med Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning innehåller totalt 625 mikrogram romiplostim. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att säkerställa att 500 mikrogram romiplostim kan administreras. Efter upplösning innehåller en administrerbar mängd på 1 ml lösning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Nplate är ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning, som levereras i en endos-injektionsflaska av glas.

Varje kartong innehåller 1 eller 4 injektionsflaskor med antingen 125 mikrogram (beige snäpplock), 250 mikrogram (rött snäpplock) eller 500 mikrogram (blått snäpplock) romiplostim.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Tillverkare

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Rekonstituering:

Nplate är en steril produkt men utan konserveringsmedel och är endast avsedd för engångsbruk.
Nplate ska rekonstitueras i enlighet med god aseptisk teknik.

- **Nplate 125 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning** ska rekonstitueras med 0,44 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 0,25 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 125 mikrogram romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

eller

- **Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning** ska rekonstitueras med 0,72 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 0,5 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 250 mikrogram romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

eller

- **Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning** ska rekonstitueras med 1,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, vilket ger en administrerbar volym på 1 ml. Varje injektionsflaska innehåller en extra volym för att säkerställa att 500 mikrogram romiplostim kan administreras (se tabellen över injektionsflaskans innehåll nedan).

Injektionsflaskans innehåll:

Nplate injektionsflaska för engångsbruk	Totalt innehåll av romiplostim per injektionsflaska		Volym sterilt vatten för injektionsvätskor		Mängd administrerbart läkemedel och volym	Slutkoncentration
125 mikrogram	230 mikrogram	+	0,44 ml	=	125 mikrogram i 0,25 ml	500 mikrogram/ml
250 mikrogram	375 mikrogram	+	0,72 ml	=	250 mikrogram i 0,50 ml	500 mikrogram/ml
500 mikrogram	625 mikrogram	+	1,20 ml	=	500 mikrogram i 1,00 ml	500 mikrogram/ml

Enbart sterilt vatten för injektion ska användas vid rekonstituering av läkemedlet. Natriumkloridlösningar eller bakteriostatiskt vatten ska inte användas vid rekonstituering av läkemedlet.

Vatten för injektionsvätskor ska injiceras i injektionsflaskan. Flaskans innehåll kan snurras försiktigt och vändas upp och ner under upplösningen. **Injektionsflaskan får inte skakas eller hanteras häftigt.** I allmänhet tar det mindre än 2 minuter att lösa upp Nplate. Inspektera lösningen visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och färglös och ska inte administreras om partiklar och/eller missfärgning observeras.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 25 °C eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), skyddad mot ljus.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Spädning (krävs när den beräknade enskilda patientdosen är lägre än 23 mikrogram)

Initial rekonstituering av romiplostim med angivna volymer sterilt vatten för injektion ger en koncentration på 500 mikrogram/ml för samtliga injektionsflaskor, oavsett storlek. Om den beräknade enskilda patientdosen är lägre än 23 mikrogram krävs ett ytterligare spädningssteg till 125 mikrogram/ml med **steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel**, för att säkerställa korrekt volym (se tabellen nedan).

Spädningsguide:

Nplate injektionsflaska för engångsbruk	Tillsätt denna volym med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel, till den rekonstituerade injektionsflaskan	Koncentration efter spädning
125 mikrogram	1,38 ml	125 mikrogram/ml
250 mikrogram	2,25 ml	125 mikrogram/ml
500 mikrogram	3,75 ml	125 mikrogram/ml

Enbart steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, utan konserveringsmedel, ska användas för spädning. Dextros (5 %) i vatten eller sterilt vatten för injektion får inte användas för spädning. Inga andra spädningsmedel har testats.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om det inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 4 timmar vid 25 °C i sprutor för engångsbruk eller 4 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) i den ursprungliga injektionsflaskan, skyddad mot ljus.

Bipacksedel: Information till användaren

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning romiplostim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nplate är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Nplate
3. Hur du använder Nplate
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nplate ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Anvisningar för beredning och injicering av Nplate

1. Vad Nplate är och vad det används för

Den aktiva substansen i Nplate är romiplostim som är ett protein som används för att behandla låga trombocytantal hos patienter med primär immunologisk trombocytopeni (kallas ITP). ITP är en sjukdom där kroppens immunsystem förstör sina egna trombocyter. Trombocyter (blodplättar) är de celler i blodet som hjälper till att försluta sår och bilda blodkoagel. Om du har mycket låga trombocytantal kan du få blåmärken och allvarliga blödningar.

Nplate används för att behandla vuxna patienter (18 år och äldre) med ITP som kan, men inte behöver, ha fått mjälten bortopererad och som tidigare har behandlats med kortikosteroider eller immunglobuliner men som inte svarat på dessa läkemedel.

Nplate verkar genom att stimulera benmärgen (den del av skelettet som framställer blodceller) till att producera fler trombocyter. Detta ska hjälpa till att förhindra blåmärken och blödning som beror på ITP.

2. Vad du behöver veta innan du använder Nplate

Använd inte Nplate:

- om du är allergisk mot romiplostim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot andra mediciner som framställs med DNA-teknik med användning av mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*).

Varningar och försiktighet

- Om du slutar att ta Nplate är det troligt att ett lågt trombocytantal (trombocytopeni) kommer tillbaka. Om du slutar att ta Nplate måste ditt trombocytantal övervakas och läkaren kommer att diskutera lämpliga försiktighetsåtgärder med dig.

- Om du löper risk att utveckla blodpropp eller om blodpropp är vanligt i din familj. Risken för blodpropp kan också öka om du:
 - har leverbesvär,
 - är äldre (≥ 65 år),
 - är sängbunden,
 - har cancer,
 - tar p-piller eller hormonersättningsterapi,
 - nyligen har genomgått en operation eller drabbats av en skada,
 - är överviktig,
 - röker.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Nplate.

Om du har mycket höga trombocytantal i blodet kan risken för blodpropp öka. Läkaren kommer att ställa in Nplate-dosen så att trombocytantalet inte blir för högt.

Benmärgsförändringar (förhöjt retikulin och möjlig benmärgsfibros)

Långvarig användning av Nplate kan orsaka förändringar i benmärgen. Förändringarna kan leda till att det bildas onormala blodkroppar eller att kroppen tillverkar färre blodkroppar. Den lindriga formen av dessa benmärgsförändringar kallas ”förhöjt retikulin” och har observerats vid kliniska prövningar med Nplate. Det är inte känt om detta tillstånd kan utvecklas till en svårare form som kallas ”fibros”. Tecken på benmärgsförändringar kan visa sig som onormala blodvärden. Din läkare avgör om du på grund av onormala blodvärden behöver göra ett benmärgsprov eller om du ska sluta använda Nplate.

Försämring av blodcancer

Din läkare kan besluta att en benmärgsbiopsi ska tas, om han/hon anser det nödvändigt för att kontrollera att du har ITP och inte någon annan sjukdom, t.ex. myelodysplastiskt syndrom (MDS). Om du har MDS och får Nplate kan antalet blastceller (omogna vita blodkroppar) öka. Detta kan leda till att MDS förvärras och utvecklas till akut myeloisk leukemi, vilket är en typ av blodcancer.

Uteblivet svar på romiplostim

Om du inte svarar på behandlingen med romiplostim eller inte kan upprätthålla ett blodplättssvar kommer din läkare att undersöka anledningarna till detta. Bland annat kontrolleras om du har förhöjda nivåer av benmärgsfibrer (retikulin) eller om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar romiplostims verkan.

Barn och ungdomar

Nplate rekommenderas inte för barn under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Nplate

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du även tar läkemedel som förebygger blodproppar (blodförtunnande läkemedel som antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel) ökar risken för blödning. Läkaren kommer att diskutera detta med dig.

Om du tar kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin för att behandla din ITP, kan dosen av dessa behöva minskas eller sättas ut när de ges tillsammans med Nplate.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Nplate rekommenderas inte vid graviditet om inte din läkare ordinerar det.

Det är inte känt om romiplostim passerar ut i modersmjölk. Nplate rekommenderas inte vid amning. Ett beslut om huruvida du ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med romiplostim ska fattas med hänsyn tagen till barnets nytta av amningen och din nytta av romiplostimbehandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör tala med läkaren innan du kör bil eller använder maskiner eftersom vissa biverkningar (t.ex. tillfälliga yrselanfall) kan påverka din förmåga att göra detta på ett säkert sätt.

3. Hur du använder Nplate

Nplate ges under direkt övervakning av din läkare, som noga kommer att kontrollera mängden Nplate som ges till dig.

Nplate ges en gång per vecka som en injektion under huden (subkutant).

Den första dosen är 1 mikrogram Nplate per kilogram kroppsvikt en gång i veckan. Läkaren kommer att tala om för dig hur mycket du måste ta. Nplate ska injiceras en gång per vecka för att hålla trombocytantalet uppe. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprover för att mäta hur trombocyterna reagerar och kan komma att reglera dosen efter behov.

När trombocytantalet är under kontroll fortsätter läkaren att kontrollera blodet regelbundet. Dosen kan regleras ytterligare för att upprätthålla en långsiktig kontroll av trombocytantalet.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Anvisningar för beredning och injicering av Nplate

Efter lämplig utbildning kan läkaren eventuellt låta dig injicera Nplate själv. Läs igenom anvisningarna i slutet av denna bipacksedel om hur Nplate ska injiceras, enligt diskussion med din läkare. Om du får injicera själv ska du följa upp detta med din läkare varje månad så att läkaren kan avgöra om Nplate fungerar för dig eller om du behöver någon annan behandling.

Efter att du injicerat Nplate själv under den första månaden måste du visa att du fortfarande kan bereda och injicera Nplate på rätt sätt.

Om du använt för stor mängd av Nplate

Läkaren kommer att se till att du får rätt mängd av Nplate. Om du har fått för stor mängd Nplate är det inte säkert att du får några fysiska symtom men dina blodplättar kan stiga till mycket höga nivåer och detta kan öka risken för proppbildning. Om din läkare misstänker att du har fått för stor mängd av Nplate, rekommenderas det därför att du övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att du omedelbart får lämplig behandling.

Om din läkare låter dig injicera själv och du har använt för stor mängd Nplate ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du använt för liten mängd av Nplate

Läkaren kommer att se till att du får rätt mängd av Nplate. Om du har fått för liten mängd Nplate är det inte säkert att du får några fysiska symtom men dina blodplättar kan sjunka till låga nivåer och det kan öka risken för blödning. Om din läkare misstänker att du har fått för liten mängd av Nplate, rekommenderas det därför att du övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att du omedelbart får lämplig behandling.

Om din läkare låter dig injicera själv och du har använt för liten mängd Nplate ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du har glömt att använda Nplate

Om du har missat en dos Nplate kommer läkaren att tala om för dig när du bör få nästa dos.

Om din läkare låter dig injicera själv och du har glömt en injektion ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du slutar att använda Nplate

Om du slutar att använda Nplate är det sannolikt att ditt låga trombocytantal (trombocytopeni) kommer tillbaka. Läkaren kommer att besluta om du ska sluta att ta Nplate.

Om du själv injicerar Nplate

Din läkare kan besluta att det är bäst att du själv injicerar Nplate. En läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal kommer att visa dig hur du själv injicerar Nplate. Försök inte att injicera innan du har fått utbildning. Det är mycket viktigt att du bereder Nplate på rätt sätt och att du tar rätt dos (se avsnitt 7, Anvisningar för beredning och injicering av Nplate, i slutet av denna bipacksedel).

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- huvudvärk
- allergisk reaktion
- övre luftvägsinfektion.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- benmärgsstörningar, inklusive ökning av benmärgsfibrer (retikulin)
- sömnproblem (insomni)
- yrsel
- krypningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- migrän
- hudrodnad (flushing)
- blodpropp i lungartär (lungemboli)
- illamående
- diarré
- buksmärta
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- förstoppning
- klåda på huden (pruritus)
- blödning under huden (ekkymos)
- blåmärken (kontusion)

- hudutslag
- leddsmärtor (artragi)
- muskelsmärta eller muskelsvaghet (myalgi)
- smärta i händer och fötter
- muskelkramper
- ryggsmärta
- skelettsmärta
- trötthet
- reaktioner på injektionsstället
- svullna händer och fötter (perifert ödem)
- influensaliknande symtom
- smärta
- svaghetkänsla (asteni)
- feber (pyrexia)
- frossbrytningar
- kontusion
- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg som kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem)
- mag-tarmkatarr
- hjärtklappning
- bihåleinflammation (sinuit)
- inflammation i passager som transporterar luft till lungorna (bronkit).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare (kan visa sig i blod- eller urinprover)

- lågt antal blodplättar (trombocytopeni) och lågt antal blodplättar (trombocytopeni) efter avslutad behandling med Nplate
- större antal blodplättar än normalt (trombocytos)
- anemi.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- benmargssvikt, rubbning i benmärgen som orsakar ärrbildning (myelofibros), förstörd mjälte (splenomegali), blödning från vagina, blödning från ändtarmen, blödningar i munnen, blödning vid injektionsstället
- hjärtattack (myokardinfarkt), förhöjd hjärtfrekvens
- yrsel eller svindel (vertigo)
- ögonbesvär inklusive blödning i ögat (konjunktival blödning), svårigheter att fokusera eller dimsyn (akkommodationsrubbning, papillödem eller ögonrubbning), blindhet, ögonklåda (ögonpruritus), ökad tårbildning, eller synrubbningar
- problem med matspjälkningssystemet inklusive kräkning, dålig andedräkt, sväljsvårigheter (dysfagi), matsmältningsbesvär eller halsbränna/sura uppstötningar (gastroesofageal reflux), blod i avföringen (hematochezi), magbesvär, munsår eller munblåsor (stomatit), missfärgade tänder
- viktminskning, viktökning, intolerans mot alkohol, minskad aptit (anorexi eller nedsatt aptit), uttorkning (dehydrering)
- allmän sjukdomskänsla, bröstsmärta, irritabilitet, svullnad i ansiktet (ansiktsödem), värmekänsla, förhöjd kroppstemperatur, skakighet
- influensa, lokal infektion, inflammation i näsa och svalg (nasofaryngit)
- besvär i näsa och hals inklusive hosta, snuva (rinorré), torr hals, andfåddhet eller andningssvårigheter (dyspné), nästäppa, smärtsam andning
- smärtande och svullna leder på grund av urinsyra (nedbrytningsprodukt från föda) (gikt)
- spända muskler, muskelsvaghet, axelsmärta, muskelkramp
- besvär i nervsystemet inklusive ofrivilliga muskelkontraktioner (kramp), förändringar i smaksinnet (dysgeusi), nedsatt smaksinne (hypogeusi), nedsatta känselöversensibiliteter, särskilt i huden (hypoestesi), förändringar i nervernas funktion i armar och ben (perifer neuropati), blodpropp i sinus transversus (trombos i sinus transversus)

- depression, onormala drömmar
- håravfall (alopeci), känslighet för ljus (fotosensitivitetsreaktion), akne, allergisk reaktion i huden vid kontakt med allergen (kontaktdermatit), hudsymtom med hudutslag och blåsor (eksem), torr hud, hudrodnad (erytem), kraftigt fjällande hudutslag (exfoliativt hudutslag), onormal hårväxt, förtjockad och kliande hud på grund av upprepat kliande (prurigo), blödning under hudytan eller blåmärken under huden (purpura), knottrigt hudutslag (papulärt hudutslag), kliande hudutslag (pruritiskt hudutslag), generaliserat kliande hudutslag (urtikaria), knöl på huden, onormal lukt från huden
- besvär med blodcirkulationen inklusive blodpropp i venen i levern (portaventrombos), djup ventrombos, lågt blodtryck (hypotoni), ökat blodtryck, propp i blodkärl (perifer embolism), minskat blodflöde i händer, fotleder eller fötter (perifer ischemi), svullnad och propp i en ven som kan vara mycket öm vid beröring (flebit eller ytlig tromboflebit), blodpropp (trombos)
- ett sällsynt tillstånd med perioder av brännande smärta, rodnad och värme i händer och fötter (erytromelalgi).

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare (kan visa sig i blod- eller urinprover)

- en sällsynt form av anemi med minskat antal av såväl röda och vita blodkroppar som blodplättar (aplastisk anemi)
- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- överdriven produktion av blodplättar (trombocytomi), ökat antal blodplättar, onormalt antal av de celler i blodet som förhindrar blödning (onormalt trombocytal)
- förändringar i vissa blodprover (förhöjda levertransaminaser, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet)
- cancer utgången från vita blodkroppar (multipelt myelom)
- protein i urinen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nplate ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan tas ut ur kylskåpet och förvaras i 30 dagar vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) om det förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är romiplostim.

Varje injektionsflaska med Nplate 250 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning innehåller totalt 375 mikrogram romiplostim. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att säkerställa att 250 mikrogram romiplostim kan administreras. Efter upplösning innehåller en administrerbar mängd på 0,5 ml lösning 250 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

Varje injektionsflaska med Nplate 500 mikrogram pulver till injektionsvätska, lösning innehåller totalt 625 mikrogram romiplostim. Varje injektionsflaska innehåller ett överskott för att säkerställa att 500 mikrogram romiplostim kan administreras. Efter upplösning innehåller en administrerbar mängd på 1 ml lösning 500 mikrogram romiplostim (500 mikrogram/ml).

- Övriga innehållsämnen är:
Pulver: mannitol (E421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.
Vätska: vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Nplate är ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning, som levereras i en 5 ml endos-injektionsflaska av glas.

Nplate levereras som styckeförpackningar eller som multiförpackning med 4 satser. Varje sats innehåller:

- 1 injektionsflaska med 250 mikrogram eller 500 mikrogram romiplostim.
- 1 förfylld spruta med 0,72 eller 1,2 ml vatten för injektionsvätskor för rekonstituering.
- 1 pistonstav till den förfyllda sprutan.
- 1 steril adapter till injektionsflaskan.
- 1 steril Luer-lockspruta à 1 ml.
- 1 steril säkerhetskanyl.
- 4 alkoholtorkar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Tillverkare
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

7. Anvisningar för beredning och injicering av Nplate

I detta avsnitt finns information om hur du själv injicerar Nplate. Det är viktigt att du inte försöker injicera förrän du har fått utbildning från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Om du har frågor om hur du ska injicera ska du be läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om hjälp. Det är mycket viktigt att läkemedlet bereds på rätt sätt och att du tar rätt dos.

Detta avsnitt innehåller följande underavsnitt:

Innan du börjar

- Steg 1. Ställ i ordning för en injektion
- Steg 2. Gör i ordning injektionsflaskan för användning, sätt på adaptorn
- Steg 3. Gör i ordning sprutan med sterilt vatten
- Steg 4. Lös upp Nplate genom att injicera vatten i injektionsflaskan.
- Steg 5. Gör i ordning en ny spruta för injektion
- Steg 6. Gör i ordning injektionskanylen
- Steg 7. Välj och förbered ett injektionsställe
- Steg 8. Injicera Nplate-vätska
- Steg 9. Kassera förbrukat material

Innan du börjar

Läs hela bruksanvisningen noggrant. Dessa anvisningar är avsedda för patienter som redan har fått utbildning av sjukvårdspersonal, t.ex. läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal, i hur man självinjicerar läkemedlet. Om du inte har fått anvisningar ska du kontakta sjukvårdspersonal.

Beredningssatsen för självinjicering av Nplate måste förvaras i originalförpackningen tills den ska användas, eftersom läkemedlet är ljuskänsligt. Förvara beredningssatsen för självinjicering av Nplate i kylskåp vid 2 °C till 8 °C.

När Nplate har lösts upp ska det användas omedelbart.

Det kan hända att det finns upplöst Nplate kvar när du injicerat korrekt dos. Återanvänd inte Nplate! Allt överskott av upplöst Nplate måste kastas omedelbart efter det att du fått injektionen. Överblivet Nplate i injektionsflaskan får ALDRIG återanvändas för en annan injektion.

Steg 1. Ställ i ordning för en injektion

Gör följande:

- Välj en plan arbetsyta med bra belysning, som t.ex. ett bord.
- Ta ut beredningssatsen för självinjicering av Nplate från kylskåpet. **Använd inte läkemedlet om det är fruset.** Om du har några frågor om förvaring ska du kontakta sjukvårdspersonal. **Kontrollera utgångsdatum på beredningssatsen. Använd den inte om utgångsdatumet har passerat.** Avbryt och kontakta sjukvårdspersonal.
- **Observera:** Om läkare eller annan sjukvårdspersonal har sagt att du behöver mer än en injektion av Nplate för att få rätt dos, måste du använda mer än en beredningssats för självinjicering. Följ stegen som beskrivs i denna information och använd så många beredningssatser som behövs för att få den dos Nplate som läkaren har förskrivit.
- **Se till att du har följande till hands:**

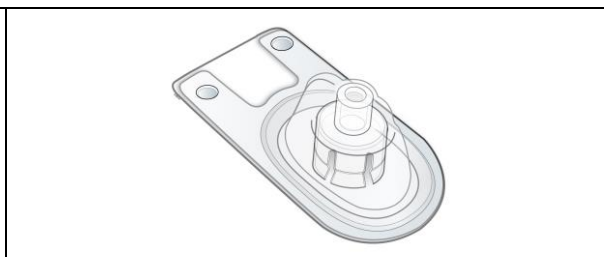
Alkoholtorksförpackning x4



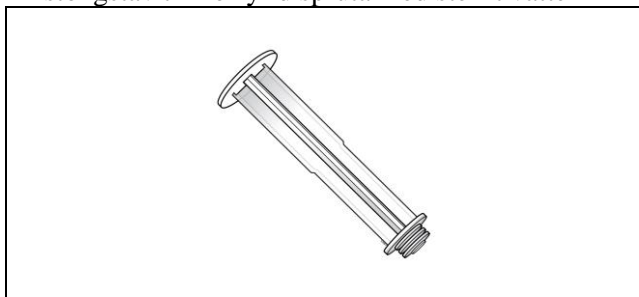
En injektionsflaska med pulver, antingen 250 mikrogram ELLER 500 mikrogram x1



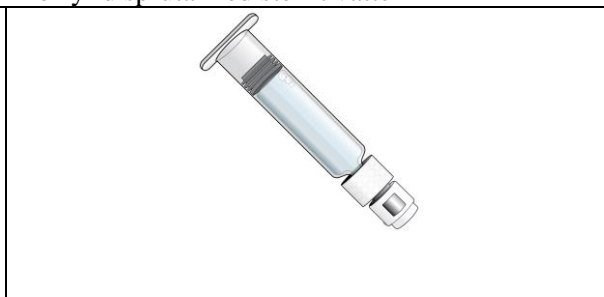
13 mm adapter för injektionsflaska x1



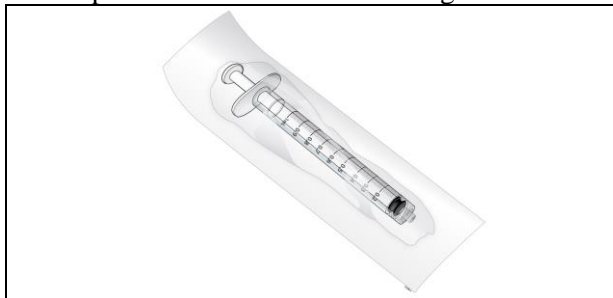
Pistongstav till förfylld spruta med sterilt vatten x1



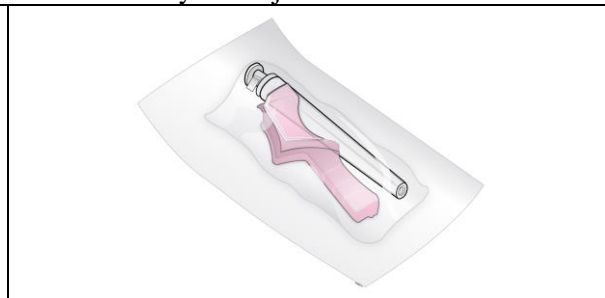
Förfylld spruta med sterilt vatten x1



1 ml spruta med Luer-lockanslutning x1



Säkerhetskanyl för injektion x1



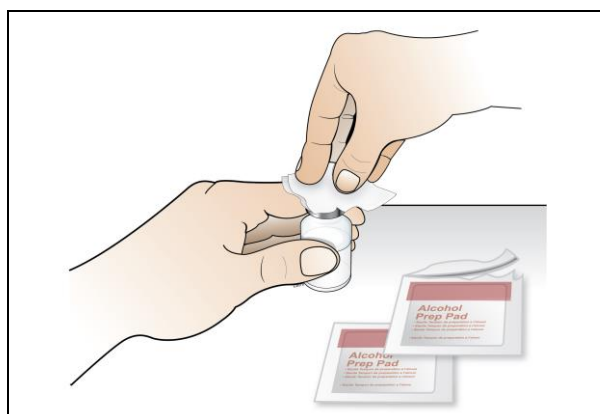
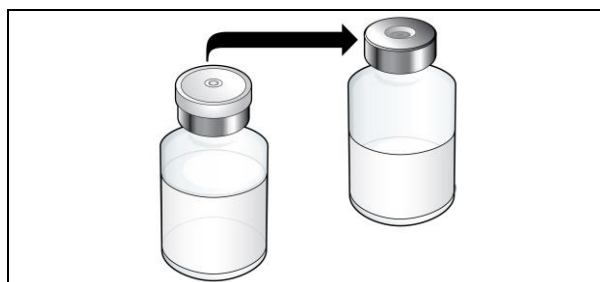
- **Öppna inte** förpackningarna förrän det anges i instruktionen.
- **Använd inte** komponenter vars förpackningar är brutna eller skadade.
- **Återanvänd inte** några komponenter.

Steg 2. Gör i ordning injektionsflaskan för användning, sätt på adaptern

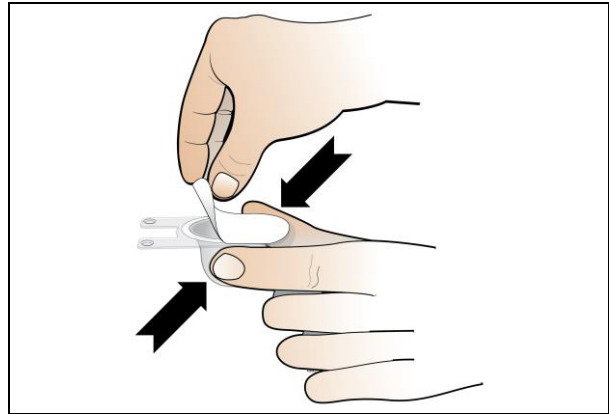
Använd: 2 alkoholtorksförpackningar, 1 injektionsflaska och 1 adapter för injektionsflaska

Gör följande:

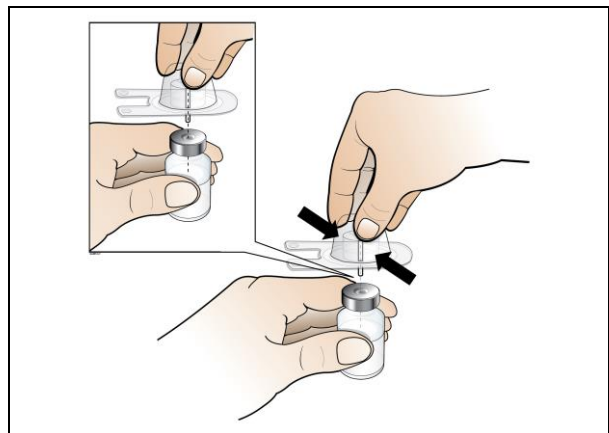
- **Tvätta händerna** med tvål och varmt vatten.
- **Torka av den plana ytan med en ny alkoholtork.**
- **Ta av den röda (250 mikrogram) eller blåa (500 mikrogram) plastylsan från injektionsflaskan.**
- **Torka av gummiproppen** med en ny alkoholtork.
- **Vidrör inte gummiproppen** efter rengöring.



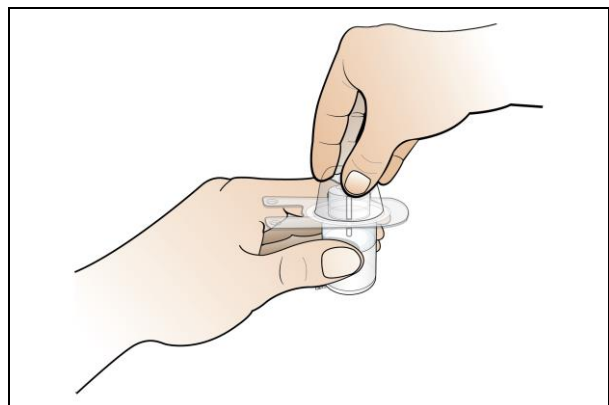
- **Dra långsamt av skyddspappret från adaptern med adaptern kvar i sin plastförpackning.**
- **Vidror inte injektionsflaskans gummipropp eller adapterspetsen.**



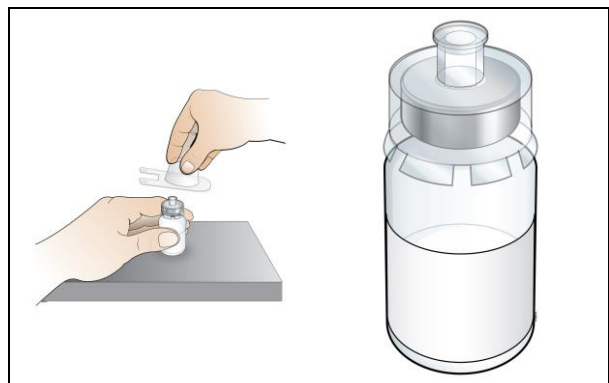
- **Håll injektionsflaskan mot bordet med adaptern kvar i sin plastförpackning och rikta adapterspetsen mot mitten av injektionsflaskans gummipropp.**



- **Tryck fast adaptern på injektionsflaskan tills den sitter säkert och det inte går att trycka ned ytterligare.**



- **Ta av adaptorns plastförpackning. Låt adaptern sitta kvar på injektionsflaskan.**
- **Vidror inte toppen på adaptern.**



Steg 3. Gör i ordning sprutan med sterilt vatten

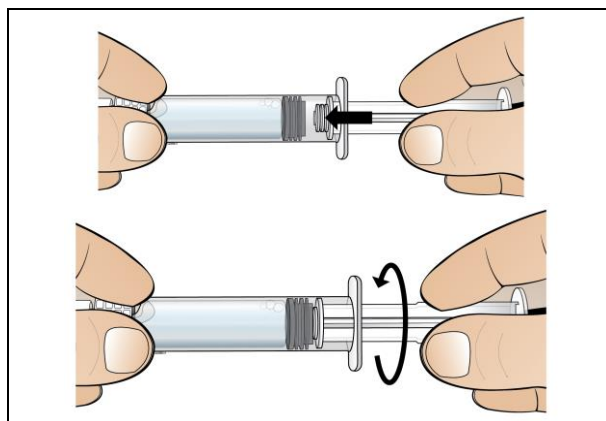
Använd: Förfylld spruta med sterilt vatten och pistongstav.

Innan du börjar med steg 3, observera följande:

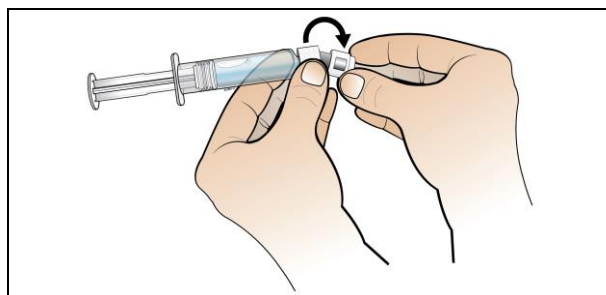
- Den genomskinliga plastpistongstaven **MÅSTE** alltid fästas först, innan den vita spetsen bryts av från den förfyllda sprutan med vatten. Utför steg 3a före steg 3b.

Gör följande:

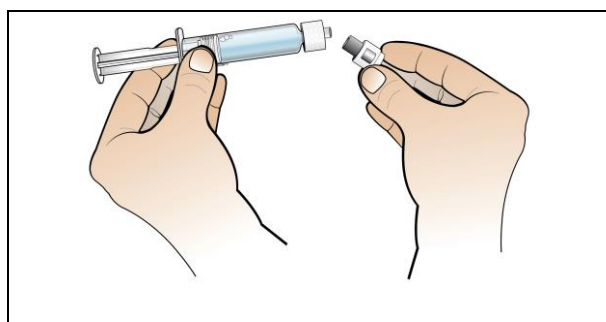
- **Steg 3a: Fäst den genomskinliga pistongstaven på den förfyllda sprutan med sterilt vatten** genom att föra in den gängade änden av pistongstaven i sprutan och försiktigt skruva staven medurs på den gråa sprutpistongen, tills du känner ett lätt motstånd. Dra inte åt för hårt.



- **Steg 3b: Håll sprutan i ena handen och böj ned spetsen på det vita plastskyddet med den andra handen.** Då bryts det vita plastskyddets försegling.



- När förseglingen är bruten ska **det vita plastskyddet dras av. Då ser man grått gummi i locket.**



Steg 4. Lös upp Nplate genom att injicera vatten i injektionsflaskan.

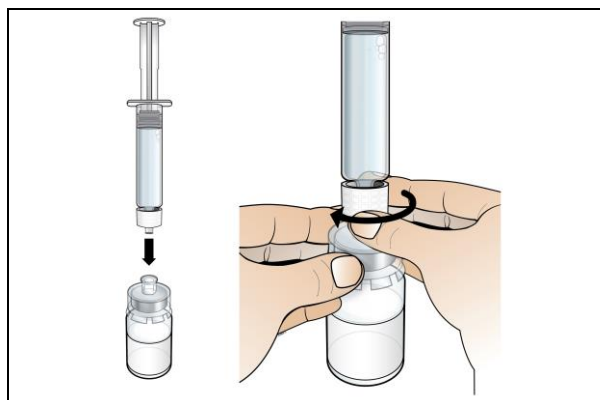
Använd: Förfylld spruta med vatten och injektionsflaska med festsatt adapter.

Innan du börjar med steg 4, observera följande:

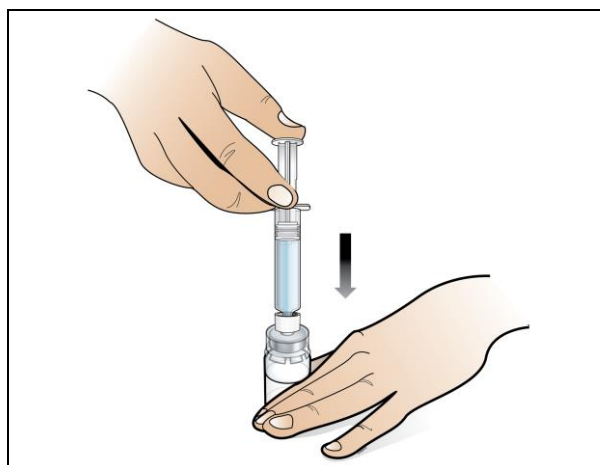
- Pulvret **måste lösas upp** långsamt och försiktigt. Detta är en proteinprodukt och proteinet skadas lätt av olämplig blandning och häftig skakning.

Gör följande:

- **Håll injektionsflaskan mot bordet och fäst den vattenfyllda sprutan till injektionsflaskans adapter** genom att hålla längs adapterns ytterkant med ena handen och skruva fast sprutans spets medurs på adaptern med den andra handen tills du känner ett lätt motstånd.



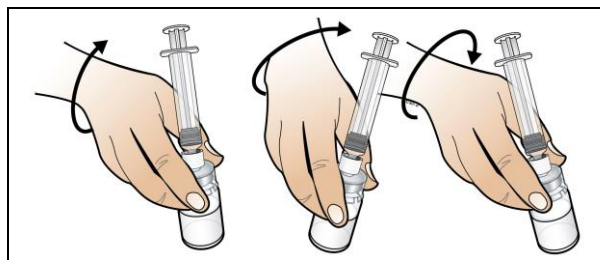
- **Tryck mycket långsamt och försiktigt på pistongstaven för att injicera allt vatten från sprutan in i injektionsflaskan.** Vattnet måste flöda långsamt över pulvret.
- **Forcera inte** ned vattnet i injektionsflaskan.
- **Observera:** När vattnet har injicerats i injektionsflaskan är det vanligt att staven åker tillbaka uppåt i sprutan. Du behöver inte fortsätta att trycka på pistongen under återstoden av steg 4.



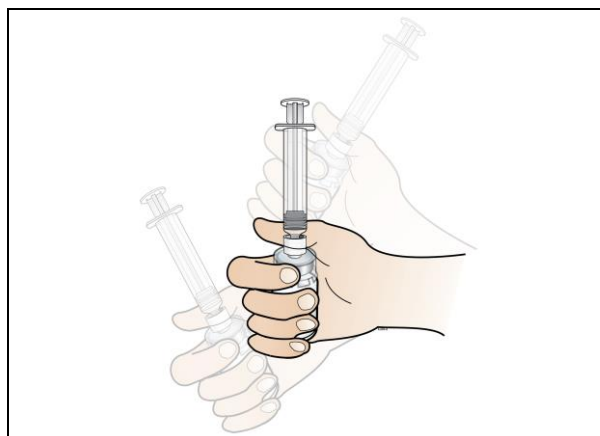
Tryck långsamt och försiktigt

Innan du fortsätter:

- **Se till** att allt vatten har injicerats från sprutan in i injektionsflaskan innan du fortsätter med upplösningen.
- **Håll delen där injektionsflaskan och adaptern möts mellan fingrarna. Snurra försiktigt injektionsflaskan genom att rotera handleden tills allt pulver har lösts upp och vätskan i injektionsflaskan är klar och färglös.**
- **Snurra** injektionsflaskan försiktigt.
- Injektionsflaskan får **inte** skakas.
- Rulla **inte** injektionsflaskan mellan handflatorna.
- **Observera:** Det kan ta upp till 2 minuter innan allt pulver har lösts upp.



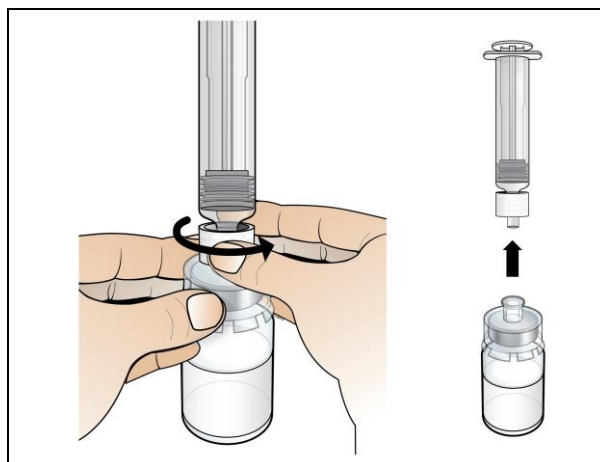
Rätt



Fel

Innan du fortsätter:

- **Kontrollera** visuellt att den upplösta vätskan inte innehåller några partiklar och/eller är missfärgad. Den måste vara klar och färglös och allt pulver måste vara löst.
- **Observera:** Om vätskan är missfärgad eller innehåller partiklar ska du kontakta sjukvårdspersonal.
- **Kontrollera** att allt pulver är upplöst innan sprutan avlägsnas.
- När Nplate-pulvret är helt upplöst avlägsnar du den tomma sprutan från injektionsflaskans adapter genom att skruva av den moturs.



- **Kasta den tomma sprutan** i en behållare för stickande och skärande föremål. Behåll injektionsflaskan med upplöst Nplate. Gör omedelbart i ordning en ny spruta för injektion.
- **Fördröj inte** injektionen av Nplate.

Steg 5. Gör i ordning en ny spruta för injektion

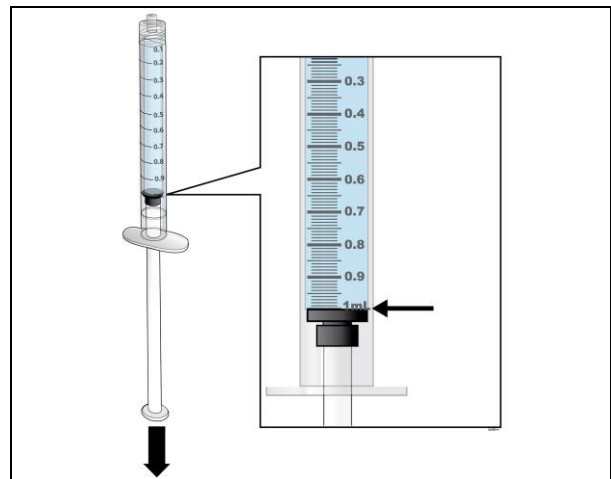
Använd: En ny 1 ml-sprutförpackning och injektionsflaskan med det upplösta, klara Nplate.

Innan du fortsätter:

- **Kontrollera** vilken dos du ska ha innan du fortsätter med detta steg.
- **Observera:** Nplate-vätskan är mycket kraftfull och det är därför viktigt att du är noggrann vid beredning och mäter upp rätt dos.
- **Se till** att avlägsna alla luftbubblor före injicering.

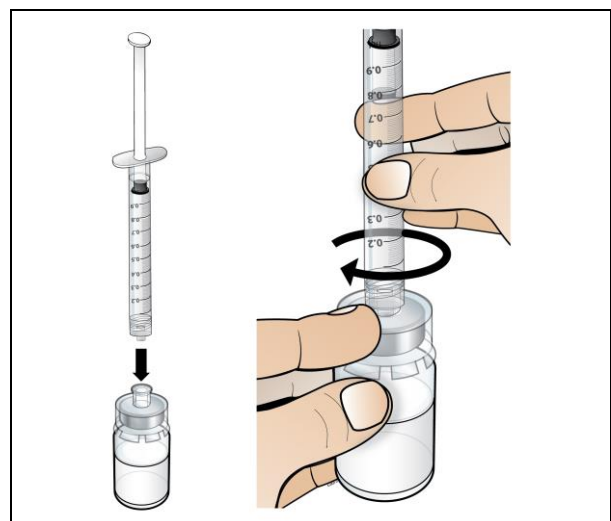
Gör följande:

- **Ta ut 1 ml-sprutan från förpackningen.**
- **Dra in luft i sprutan till 1 ml-markeringen.**
- Dra **inte** tillbaka pistongen mer än till 1 ml.

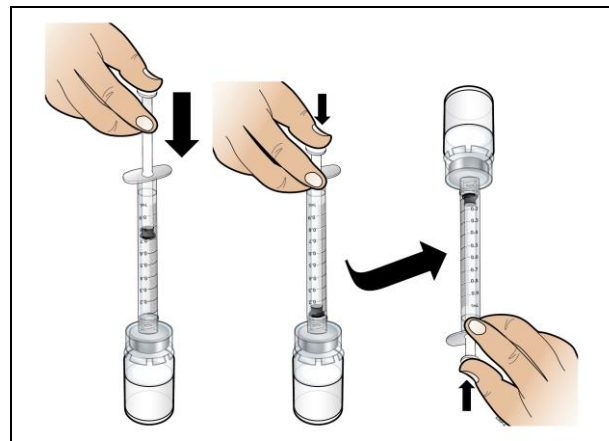


Dra in luft i sprutan till 1 ml-markeringen.

- **Fäst 1 ml-sprutan till adaptern på injektionsflaskan** med det upplösta Nplate genom att vrida sprutspetsen medurs på adaptern tills du känner ett lätt motstånd.

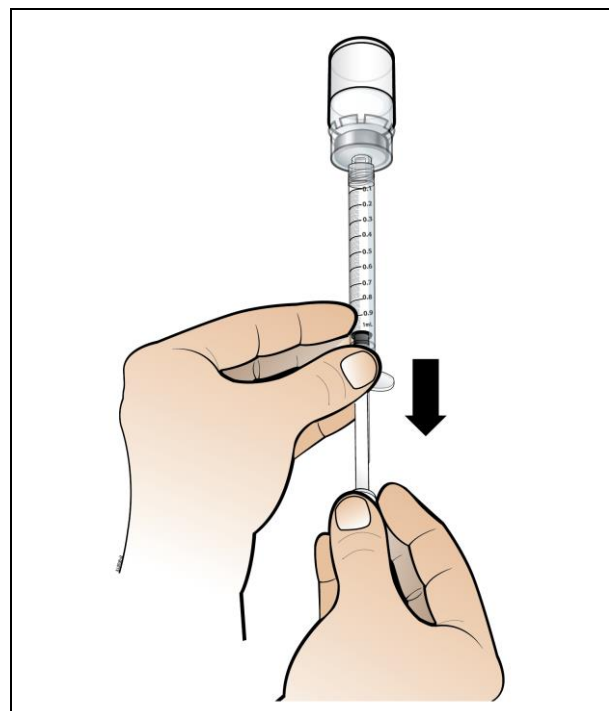


- A. Tryck in luft i injektionsflaskan.
- B. Håll kvar trycket på pistongen.
- C. Vänd injektionsflaskan med fastsatt spruta upp och ner, så att injektionsflaskan är belägen över sprutan.

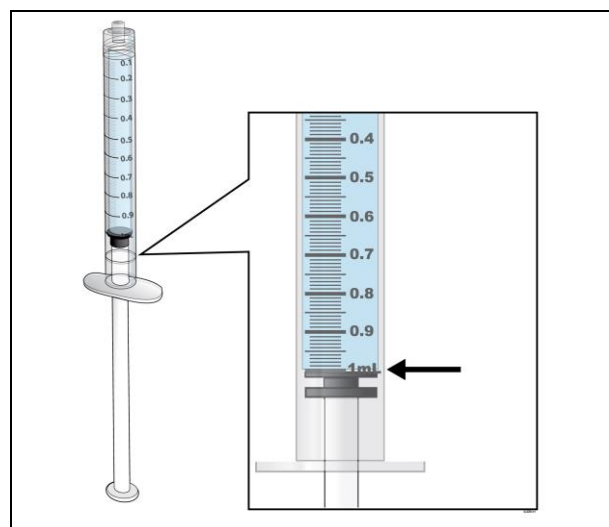


A. B. C.
Vänd

- Dra in all vätska i sprutan.
 - Den maximala administrerbara volymen är 0,5 ml för injektionsflaskan med 250 mikrogram och 1 ml för injektionsflaskan med 500 mikrogram.
- Dra inte ur pistongen från sprutans bakre ände.

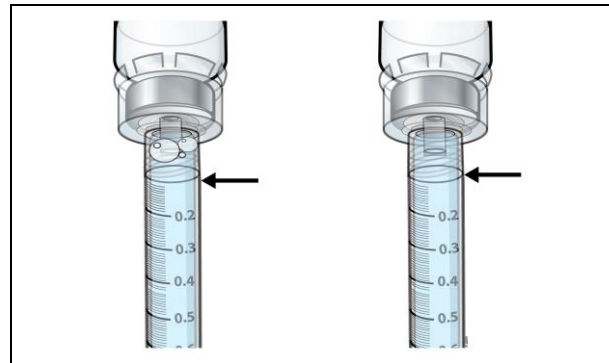


- Kontrollera att pistongen är kvar i sprutan.



Rätt

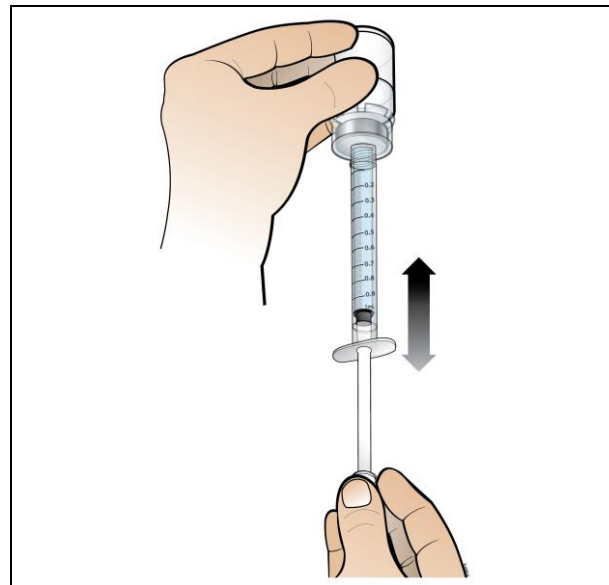
- **Kontrollera sprutan och avlägsna alla luftbubblor.**
 - Knacka lätt på sprutan med fingrarna för att skilja ut bubblorna från vätskan.
 - **Tryck långsamt pistongen uppåt** för att trycka ut alla luftbubblor från sprutan.



Luftbubblor: Fel

Rätt

- **Tryck långsamt tillbaka pistongen så att sprutan endast innehåller den mängd som din läkare ordinerat.**
- **Kontrollera att övre delen av pistonghuvudet är i linje med sprutmarkeringen som överensstämmer med din dos.** Det kan vara så att du får trycka tillbaka vätska i injektionsflaskan för att uppnå den ordinerade dosen.

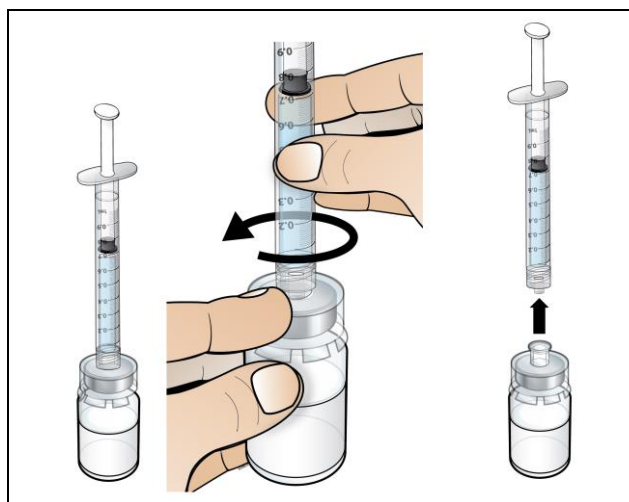


Justera mängden till din ordinerade dos

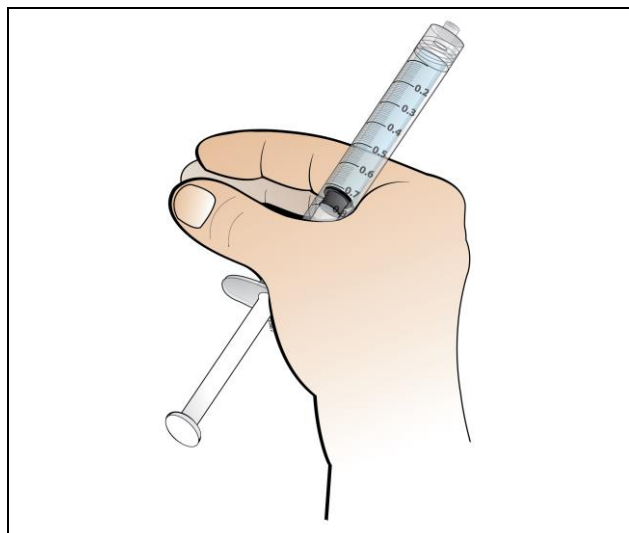
- **Kontrollera en sista gång att sprutan innehåller den mängd vätska som överensstämmer med din dos och att alla luftbubblor har avlägsnats.**

Innan du fortsätter:

- **Kontrollera** att rätt mängd vätska för din dos är kvar i sprutan.
- **Se till** att luftbubblor avlägsnats från sprutan.
- När alla luftbubblor har avlägsnats och sprutan är fylld med rätt dos ska du **skruva av sprutan från injektionsflaskans adapter**.



- **Håll den fyllda sprutan i handen utan att vidröra sprutspetsen.**
- Läg **inte** ned den fyllda sprutan när du avlägsnat den från injektionsflaskan.

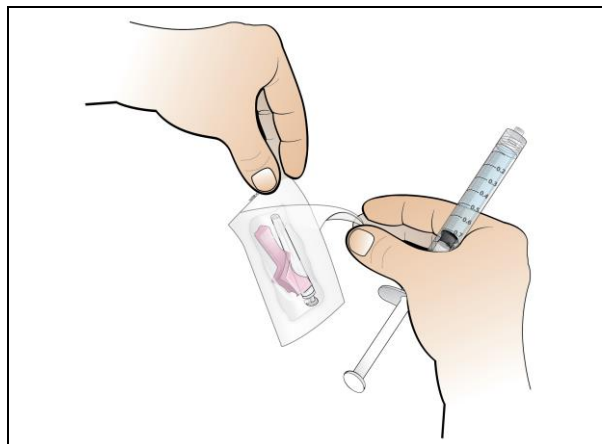


Steg 6. Gör i ordning injektionskanylen

Använd: Förfylld spruta med uppmätt Nplate-dos och säkerhetskanyl

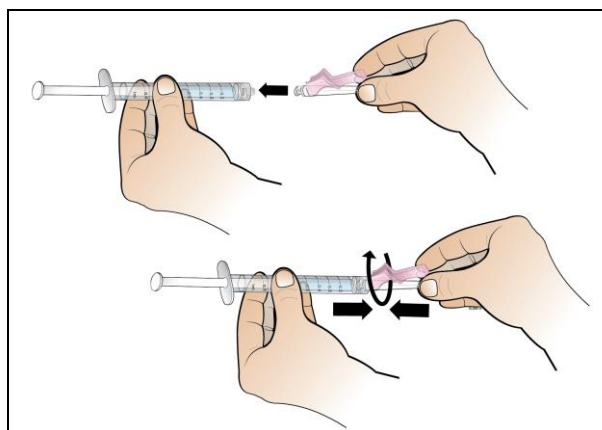
Gör följande:

- Håll sprutan i handflatan med spetsen riktad uppåt och **avlägsna säkerhetskanylen från förpackningen.**



- **Fäst säkerhetskanylen** på den fyllda sprutan. **Ta i ordentligt och vrid samtidigt fast** säkerhetskanylen på sprutan. **Vrid kanylen medurs** för att fästa den i Luer-lockanslutningen.

- Nu är läkemedlet klart att injiceras. Fortsätt OMEDELBART till steg 7.

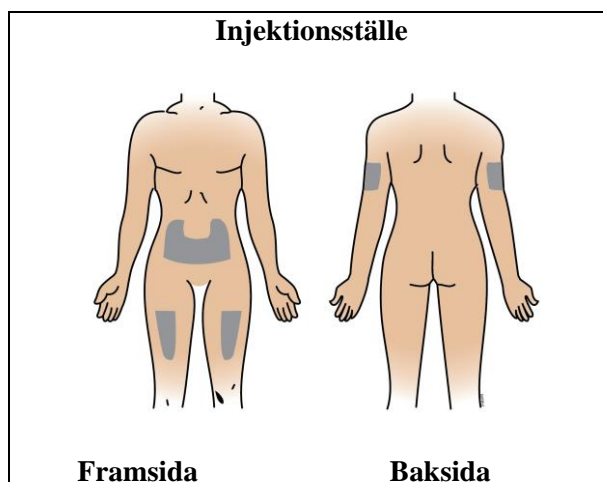


Steg 7. Välj och förbered ett injektionsställe

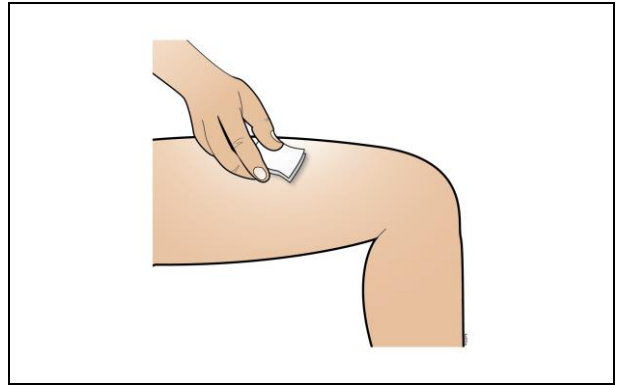
Använd: Ny alkoholtork.

Gör följande:

- **Välj injektionsställe.** De tre ställena som rekommenderas för Nplate-injektionen är:
 - På mitten av lårens framsida.
 - Buken, förutom ett område på 5 cm runt naveln.
 - Om någon annan ger dig injektionen kan han eller hon även injicera på utsidan av överarmen.
- **Byt injektionsställe** för varje injektion.



- **Injicera inte i områden som ömmar, har blåmärken eller är hårda.**
- **Injicera inte** i områden med ärr eller bristningar.
- Torka med en roterande rörelse av injektionsstället med en alkoholtork.
- **Vidrör inte** det tvättade området igen innan du injicerar.

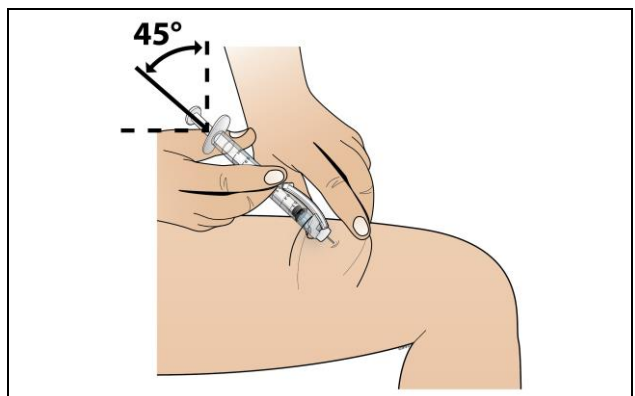
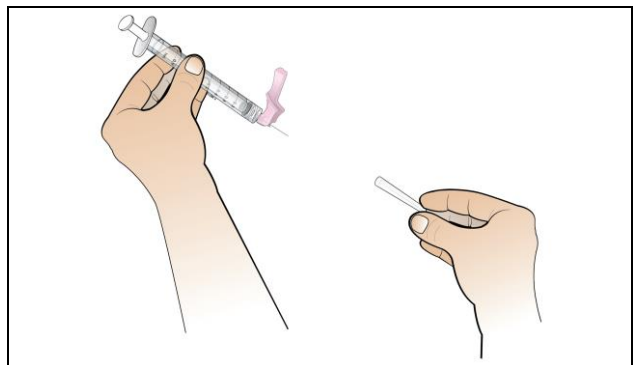
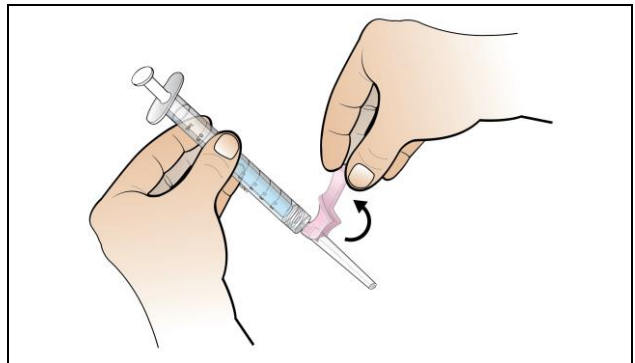


Steg 8. Injicera Nplate-vätska

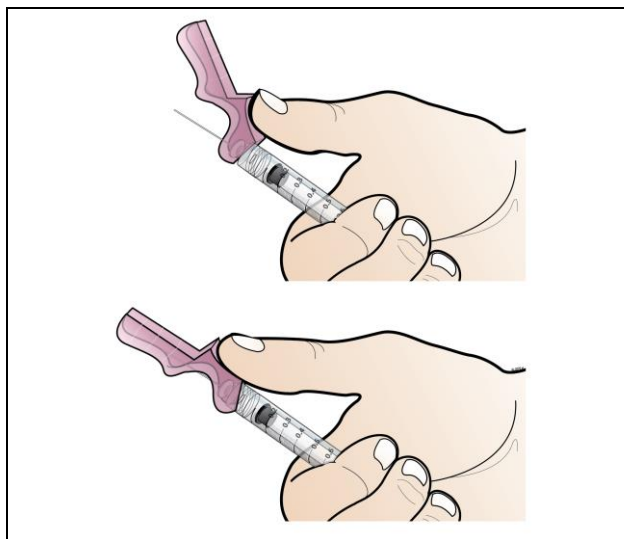
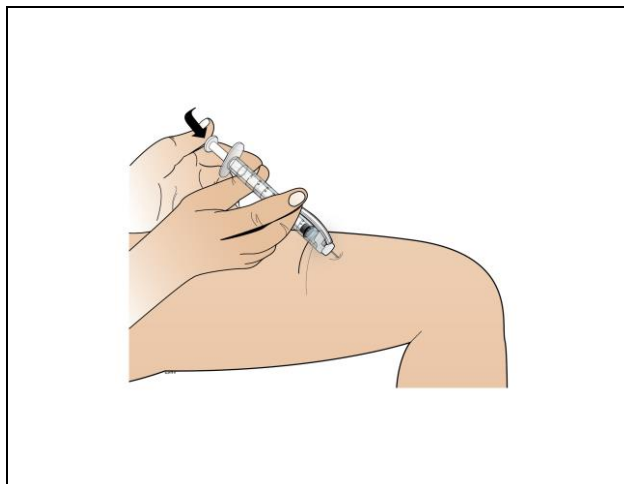
Använd: Fylld spruta med kanylenhet.

Gör följande:

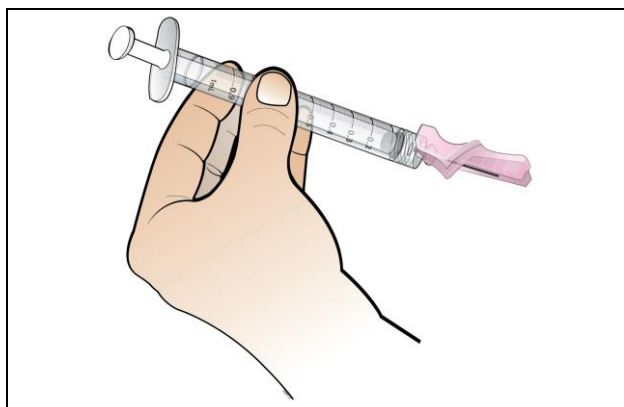
- **Dra tillbaka det rosa säkerhetsskyddet** (i riktning mot sprutan och bort från kanylen).
- **Avlägsna det klara kanylskyddet** genom att hålla sprutan i en hand och varsamt dra skyddet rakt ut med den andra.
- Det klara kanylskyddet **ska avlägsnas** före injektionen.
- **Nyp försiktigt** tag i huden runt det **tvättade området** med ena handen och håll stadigt. **Håll sprutan med andra handen (som en penna) med 45 graders vinkel** mot huden.
- **Tryck in kanylen i huden** med en kort, bestämd rörelse.



- Injicera den ordinerade dosen subkutant enligt de anvisningar du fått av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- När sprutan är tom drar du ut kanylen ur huden. **Se till att hålla den i samma vinkel som då den stacks in.**
- Det kan blöda lite på injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller gasväv över injektionsstället i 10 sekunder.
- **Gnugga inte på injektionsstället.** Om det behövs kan du sätta på ett plåster.
- **När injektionen är klar aktiverar du det rosa säkerhetsskyddet** genom att trycka det framåt med tummen (eller fingertoppen) på samma hand tills du hör och/eller känner ett klick och låser det på plats över kanylen.



- **Kontrollera visuellt** att kanylspetsen är täckt. Täck alltid kanylen med det rosa säkerhetsskyddet innan du kastar sprutan och kanylen.



Steg 9. Kassera förbrukat material

Gör följande:

- **Kasta omedelbart sprutan med den täckta kanylen** i en behållare för stickande och skärande föremål.
- **Kasta omedelbart injektionsflaskan med det använda Nplate** i en lämplig avfallsbehållare.
- **Kontrollera att allt övrigt material kastas i lämpliga behållare.**

Injektionsanordningen och injektionsflaskan med Nplate får **ALDRIG** återvändas.

- Kanylen och sprutan **ska kastas** i en punkteringssäker behållare.
- **Kassera** allt överblivet Nplate i en lämplig avfallsbehållare. **Överblivet Nplate i injektionsflaskan får ALDRIG återvändas för en annan injektion.**