

Nplate

MR EF

Amgen

Pulver till injektionsvätska, lösning 125 mikrog
(Pulvret är vitt)

Hemostatika

Aktiv substans:

Romiplostim

ATC-kod:

B02BX04

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Nplate pulver till injektionsvätska, lösning 125 mikrog, 250 mikrog och 500 mikrog

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Maj 2020

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

Indikationer

Nplate är indicerat för patienter från ett års ålder med kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt "Dosering" och "Farmakodynamik").

Kontraindikationer

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

Dosering

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
-----------------------------	--

	<p>Faktisk kroppsvikt vid behandlingsstart ska alltid användas vid beräkning av initial dos.</p> <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.
<p>Om den enskilda patientdosen är ≥ 23 mikrog</p>	<p>Rekonstituera den frystorkade produkten såsom beskrivs i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring". Den slutliga koncentrationen är 500 mikrog/ml.</p> <p>Volym som ska administreras (ml) =</p> <p>Enskild patientdos (mikrog)/500 mikrog/ml</p>

	(Avrunda volymen till närmaste hundradels ml)
Om den enskilda patientdosen är < 23 mikrog	<p>Det krävs spädning för att säkerställa korrekt dos.</p> <p>Rekonstituera den frystorkade produkten och späd den sedan såsom beskrivs i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring". Den slutliga koncentrationen är 125 mikrog/ml.</p> <p>Volym som ska administreras (ml) = Enskild patientdos (mikrog)/125 mikrog/ml</p> <p>(Avrunda volymen till närmaste hundradels ml)</p>
Exempel	<p>En patient som väger 10 kg ska få en initial dos på 1 mikrog/kg romiplostim.</p> <p>Enskild patientdos (mikrog) = 10 kg x 1 mikrog/kg = 10 mikrog</p> <p>Eftersom dosen är < 23 mikrog krävs spädning för att säkerställa korrekt dos. Rekonstituera den frystorkade produkten och späd</p>

	<p>den sedan såsom beskrivs i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring". Den slutliga koncentrationen är 125 mikrog/ml.</p> <p>Volym som ska administreras (ml) = $10 \text{ mikrog} / 125 \text{ mikrog/ml} = 0,08 \text{ ml}$</p>
--	---

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, 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 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 "Varningar och försiktighet", 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 "Varningar och försiktighet").

Äldre patienter (≥ 65 år)

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt har observerats hos patienter < 65 år och ≥ 65 år (se avsnitt "Farmakodynamik"). 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 "Varningar och försiktighet").

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 subkutan. Injektionsvolymen kan vara mycket liten. Försiktighet ska iakttas 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 "Hantering, hållbarhet och förvaring"). Särskild försiktighet ska iakttas för att säkerställa att korrekt volym Nplate dras upp från injektionsflaskan för subkutan administrering - en spruta med graderingar på 0,01 ml bör användas.

Pediatriska patienter får inte själva administrera Nplate.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring".

Varningar och försiktighet

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 "Biverkningar" 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, maligniteter, 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 "Dosering").

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 "Dosering").

Överdoserings kan orsaka mycket stora trombocytökningar som kan ge trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Om sådana trombocytökningar uppträder ska Nplate-behandlingen 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 "Dosering", 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 kronisk ITP.

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 ökningar 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 "Biverkningar") 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.

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 "Dosering").

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

Graviditet

Kategori B:3.

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 "Prekliniska uppgifter").

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

Amning

Grupp IVa.

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.

Trafik

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

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***	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 Splénomegali Trombocytemi Ökat trombocytantal Onormalt trombocytantal

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
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 Ackommodation srubbning Blindhet Ögonsjukdom Ögonklåda Ökad tårbildning Papillödem

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Synrubbingar
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 Nästappa Smärtande andning
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken***	Illamående Diarré Buksmärta Förstoppning	Kräkning Rektal blödning Dålig andedräkt Dysfagi

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
		Dyspepsi	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

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			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	Blödning vid injektionsstället Bröstsmärta Irritabilitet Allmän sjukdomskänsla Ansiktsödem Värmekänsla

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
		Reaktioner vid injektionsstället Perifer svullnad***	Skakighet
Undersökningar			Förhöjt blodtryck Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet Förhöjd kroppstemperatur Viktminskning Viktökning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Kontusion	
<p>* se avsnitt "Varningar och försiktighet"</p> <p>** Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem</p> <p>*** Ytterligare biverkningar som observerats i studier med barn</p>			

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 med 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 med 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 "Farmakodynamik") 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 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 "Varningar och försiktighet").

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 högre risk att utveckla AML (se avsnitt "Varningar och försiktighet"). 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 "Varningar och försiktighet").

I en pågående klinisk prövning på pediatrika patienter uppvisade 5 av 27 (18,5 %) av patienterna som genomgått en bedömningsbar benmärgsbiopsi under studien förhöjt retikulin i kohort 1, och 2 av 4 patienter (50 %) utvecklade förhöjt retikulin i 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

uppmantas att rapportera varje misstänkt biverkning till
Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 Nplate sättas ut och trombocytantalet övervakas. Återinsätt behandling med Nplate i enlighet med doserings- och administreringsrekommendationerna (se avsnitt "Dosering" och 4.4).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Romiplostim är ett Fc-peptidfusionsprotein (peptibody) som signalerar och aktiverar intracellulära transkriptionsvägar via trombopoetinreceptorn (TPO) (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 (212) utvärderades patienter som inte genomgått splenektomi och hade ett otillräckligt svar eller var intoleranta mot

tidigare terapier. Patienterna hade fått diagnosen ITP cirka 2 år före inträdet i studien. Patienterna hade 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 (105) utvärderades patienter som genomgått splenektomi och fortfarande hade trombocytopeni. Patienterna hade fått diagnosen ITP cirka 8 år före inträdet i studien. Förutom splenektomi hade patienterna 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 erhöll en subkutan injektion per vecka under 24 veckor. Doserna justerades så att trombocytantalen 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 trombocytantalen $\geq 50 \times 10^9$ /l hos mellan 50% och 70% av patienterna under den 6 månader långa behandlingsperioden i de placebokontrollerade studierna. I placebogrupperna kunde 0% till 7% av patienterna uppnå ett trombocytantsvar under 6-månadersbehandlingen. En summering av de viktigaste effektmåtten presenteras nedan.

Summering av viktiga effekter 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 trombocyttsvar ^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 trombocyttsvar ^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
(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	
Antal (%) patienter med varaktigt trombocyt svar med	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
stabil dos ^e						
(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 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 från studier som gjort jämförelser med

standardbehandling hos icke-splenektomerade patienter

Studie S3 (131) var en öppen randomiserad 52 veckor lång prövning med vuxna patienter som behandlades med romiplostim eller medicinsk standardbehandling. 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 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 "Interaktioner").

Blödningar

Genom hela det kliniska ITP-programmet på vuxna sågs ett omvänt förhållande mellan blödningar och trombocytantal. Alla kliniskt

signifikanta (\geq grad 3) blödningar skedde vid trombocytantal $< 30 \times 10^9/l$. Alla blödningar (\geq grad 2) skedde 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)).

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 S4 (279) var en fas 3-studie med 24 veckors behandling med romiplostim och studie S5 (195) 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 S4 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 placebogruppern (p = 0,0018). Totalt 22 patienter (52 %) hade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 2 patienter (10 %) i placebogruppern: ≥ 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 placebogruppern (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 S5 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 ($p = 0,0147$).

Pediatriska patienter som hade fullföljt en tidigare romiplostimstudie (inklusive studie S4) fick delta i studie S6 (340), 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 S4. 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.

Farmakokinetik

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 trombocytantalerna.

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 patientgrupper

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 erhöles från två studier med 21 pediatrika patienter med ITP. I studie S5 (195) fanns romiplostimkoncentrationer tillgängliga från 17 patienter vid doser från 1 till 10 mikrog/kg. I studie S6 (340) 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.

Prekliniska uppgifter

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 administreringsvaraktighet. Tokikinetiska 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.

Innehåll

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 "Innehåll".

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421), sackaros, L-histidin, saltsyra (för pH-reglering) och polysorbat 20.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring".

Miljöpåverkan

Romiplostim

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5år.

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 det spädda läkemedlet användas omedelbart. 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 de ursprungliga injektionsflaskorna, skyddade mot ljus.

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 "Hantering, hållbarhet och förvaring".

Särskilda anvisningar för destruktionsrekonstituering

Nplate är ett sterilt läkemedel men utan konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Nplate ska rekonstitueras 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 injektion	Totalt innehåll		Volym sterilt		Mängd administ	Slutkonc entration
-------------------------	------------------------	--	----------------------	--	-----------------------	---------------------------

sflaska för engångs bruk	av romiplos tim per injektion sflaska		vatten för injektion svätskor		rerbart läkemed el och volym	
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 färdigberedda lösningen ska vara klar och färglös och ska inte administreras om partiklar och/eller missfärgning observeras.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring".

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 "Dosering") 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.

Förpackningsinformation

Pulver till injektionsvätska, lösning 125 mikrog Pulvret är vitt
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF

Pulver till injektionsvätska, lösning 250 mikrog Pulvret är vitt
0 injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck injektionsflaska, *tillhandahålls ej*

Pulver till injektionsvätska, lösning 500 mikrog Pulvret är vitt
0 injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck injektionsflaska, *tillhandahålls ej*