

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Jauhe on valkoista.

Liuotin on kirkasta väritöntä nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nplate on tarkoitettu kroonisen immunologisen (idiopaattisen) trombosytopenisen purppuran (ITP) hoitoon aikuispotilaille, joiden perna on poistettu, kun muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa.

Nplatea voidaan harkita toisen linjan hoitona aikuispotilaille, joiden perna on tallella, kun leikkaus on vasta-aiheinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on toteutettava verisairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Nplate annetaan kerran viikossa injektiona ihon alle.

Aloituseros

Romiplostiimin aloituseros on 1 µg/kg painon mukaan.

Annoksen laskeminen

Aloitusannos tai myöhemmät viikoittaiset annokset:	Paino* kg x annos µg/kg = potilaan yksilöllinen annos mikrogrammoina (µg)
Annettava määrä:	$\text{Annos } \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = \text{Injisoitava määrä millilitroina (ml)}$
Esimerkki:	75 kg painavan potilaan aloitusannos on 1 µg/kg romiplostimia. Potilaan yksilöllinen annos = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg} = 75 \mu\text{g}$ Vastaava injisoitava määrä Nplate-liuosta = $75 \mu\text{g} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
* Romiplostimian annoksen laskemiseen käytetään aina potilaan painoa hoidon alkaessa. Myöhemmin annosta säädetään pelkästään trombosyyttiärvon muutosten perusteella 1 µg/kg kerrallaan (ks. taulukko alla).	

Annoksen säätäminen

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

Annosta säädetään seuraavasti:

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

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

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

Hoidon keskeyttäminen

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

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

Antotapa

Ihon alle.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen Nplate-injektioliuos annetaan ihon alle. Injisoitava määrä voi olla hyvin pieni. Siksi on käytettävä ruiskua, jonka asteikon tarkkuus on 0,01 ml.

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

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

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

Pediatriset potilaat

Nplaten käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Tälle ikäryhmälle ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai *E. coli* -bakteerissa tuotetuille proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraaviin varoituksiin ja varotoimiin liittyviä tapahtumia on havaittu tai ne ovat mahdollisia tälle lääkeaineryhmälle tyypillisiä vaikutuksia trombopoietini- eli TPO-reseptoreja stimuloivien aineiden farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella.

Trombosytopenian uusiutuminen ja verenvuoto hoidon lopettamisen jälkeen

Trombosytopenia ilmaantuu todennäköisesti uudelleen romiplostimihoidon lopettamisen jälkeen. Verenvuotoriski on suurentunut, jos romiplostimihoido keskeytetään antikoagulanttihoidon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Romiplostimihoidon lopettamisen yhteydessä potilaiden tilaa seurataan tarkoin trombosyyttiarvon laskun havaitsemiseksi ja annetaan asianmukaista hoitoa verenvuotojen välttämiseksi. Jos romiplostimihoido lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa

uudelleen voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoidon ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

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

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

Tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot

Normaalialueen ylittäviin trombosyyttiarvoihin liittyy teoreettinen tromboottisten/tromboembolisten komplikaatioiden vaara. Kliinisissä tutkimuksissa tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli samanlainen romiplostimia saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla. Näiden tapahtumien ja kohonneiden trombosyyttiarvojen välillä ei havaittu yhteyttä. Romiplostimihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tunnettuja tromboembolian riskitekijöitä, joita voivat olla muun muassa perinnölliset (esim. tekijä V:n Leiden-mutaatio) tai hankinnaiset (esim. ATIII:n puute, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä) riskitekijät, korkea ikä, pitkään jatkunut immobilisaatio, pahanlaatuiset sairaudet, ehkäisyvalmisteiden käyttö ja hormonikorvaushoito, leikkaus/vamma, lihavuus ja tupakointi.

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

Jo olemassa olevien myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) eteneminen

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa romiplostimia annettiin MDS-potilaille, havaittiin blastisolujen ohimenevää lisääntymistä joissakin tapauksissa ja raportoitiin tapauksia, joissa MDS eteni akuutiksi myeloidiseksi leukemiaksi (AML). Satunnaistetusta tutkimuksesta saatavilla olevien tulosten perusteella romiplostimiryhmässä oli enemmän potilaita, joiden tauti eteni AML:ksi (lumeryhmässä 2/72 ja romiplostimiryhmässä 9/147) ja joilla blastisolujen määrä veressä ylitti 10 % (lumeryhmässä 3/72 ja romiplostimiryhmässä 25/147). Havaituissa tapauksissa MDS:n eteneminen AML:ksi oli

todennäköisempää potilailla, joilla oli RAEB-1-luokan MDS lähtötilanteessa, kuin niillä, joilla oli pienemmän riskin tauti.

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

Romiplostimivasteen häviäminen

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

Romiplostimin vaikutukset puna- ja valkosoluihin

Veren punasolu- ja valkosoluarvojen muutoksia (punasolujen vähenemistä ja valkosolujen lisääntymistä) on havaittu eläinkokeissa (rotilla ja apinoilla) mutta ei ITP-potilailla. Potilaiden puna- ja valkosoluarvojen seuraamista tulisi harkita romiplostimihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Romiplostimin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta, kuten lääkeaineen kulkeutumista istukan läpi ja sikiöiden suurentuneita trombosyyttiarvoja rotilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Romiplostimia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Romiplostimin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Se on kuitenkin todennäköistä, eikä äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä voida sulkea pois. Kun harkitaan imetyksen tai romiplostimihoidon jatkamista tai keskeyttämistä, on otettava huomioon toisaalta imetyksestä koituva hyöty lapselle ja toisaalta romiplostimihoidon hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että kliinisissä tutkimuksissa joillakin potilailla on esiintynyt lieviä tai kohtalaisia ohimeneviä huimauskohtauksia, jotka voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Tiivistelmä turvallisuustiedoista

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

b. Haittavaikutustaulukko

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin MedDRA-elinjärjestelmäluokassa ja kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen ilmaantuvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		Luuytimen toimintahäiriö* Trombosytopenia*	Anemia Aplastinen anemia Luuytimen vajaatoiminta Leukosytoosi Splenomegalia Trombosytemia Kohonnut trombosyyttiarvo Poikkeava trombosyyttiarvo
Sydän			Sydäninfarkti Nopeutunut syke
Kuulo ja tasapainoelin			Pyörrytys
Silmät			Sidekalvon verenvuoto Akkommodaatiohäiriö Sokeutuminen Silmäsairaus Silmien kutina Lisääntynyt kyynelvuoto Näköhermon nystyn turvotus Näköhäiriöt
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi Ripuli Vatskipu Ummetus Dyspepsia	Oksentelu Peräsuolen verenvuoto Pahanhajuinen hengitys Nielemisvaikeus Refluksitauti Veriulosteet Suun verenvuoto Vatsavaivat Suutulehdus Hampaiden värjäytyminen

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys Perifeerinen edeema Influenssan kaltainen sairaus Kipu Voimattomuus Kuume Vilunväristykset Injektiokohdan reaktiot	Injektiokohdan verenvuoto Rintakipu Ärtyisyys Yleinen huonovointisuus Kasvojen turvotus Kuumotus Hermostuneisuuden tunne
Maksa ja sappi			Porttilaskimotromboosi Kohonneet aminotransferaasiarvot
Infektiot			Influenssa Paikallinen infektio Nenän ja nielun tulehdus
Vammat ja myrkytykset		Ruhje	
Tutkimukset			Kohonnut verenpaine Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo Lämmön nousu Painon lasku Painon nousu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Alkoholi-intoleranssi Ruokahaluttomuus Heikentynyt ruokahalu Kuivuminen Kihti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Lihaskipu Lihaskouristukset Raajakipu Selkäkipu Luukipu	Lihaskireys Lihasheikkous Hartiakipu Lihasten nykiminen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Multippeli myelooma Myelofibroosi
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Migreeni Parestesiat	Klonus Makuhäiriöt Heikentynyt tuntoaisti Heikentynyt makuaisti Perifeerinen neuropatia Sinus transversuksen tromboosi
Psykkiset häiriöt		Unettomuus	Masennus Poikkeavat unet
Munuaiset ja virtsatiet			Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat			Verenvuoto emättimestä

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkoembolia*	Yskä Vetinen nuha Kurkun kuivuminen Hengenahdistus Nenän tukkoisuus Hengityskipu
Iho ja ihonalainen kudus		Kutina Mustelmat Ihottuma	Hiustenlähtö Valoyliherkkyysreaktio Akne Kosketusihottuma Ihon kuivuminen Ekseema Punoitus Kesivä ihottuma Poikkeava karvoituksen kasvu Prurigo Purppura Näpyläinen ihottuma Kutiava ihottuma Ihon kyhmyt Ihon poikkeava haju Nokkosihottuma
Verisuonisto		Kasvojen ja kaulan punoitus	Syvä laskimotromboosi Hypotensio Perifeerinen embolia Perifeerinen iskemia Laskimotulehdus Pinnallinen tromboflebiitti Verisuonitukos

* ks. kohta 4.4

c. Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Myös seuraavien vaikutusten on katsottu liittyneen romiplostimihoidon.

Trombosytoosi

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

Trombosytopenia hoidon päättymisen jälkeen

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

Jo olemassa olevien myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) eteneminen

Myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavien potilaiden satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta saatavilla olevat tulokset osoittavat, että MDS:n etenemistä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML) ja blastisolujen ohimenevää lisääntymistä esiintyi enemmän romiplostimiryhmässä kuin lumeryhmässä. Havaituissa tapauksissa MDS:n eteneminen AML:ksi oli

todennäköisempää potilailla, joilla oli RAEB-1-luokan MDS lähtötilanteessa, kuin niillä, joilla oli pienemmän riskin tauti (ks. kohta 4.4). Kokonaiselinaika ja elinaika ilman akuuttia myeloista leukemiaa olivat samanlaiset kuin lumeryhmässä. Lumeryhmässä raportoitiin enemmän verenvuotokuolemia. Romiplostimihoidon yhteydessä kliinisesti merkittävien verenvuototapahtumien ja trombosyyttisiirtotapahtumien riski pieni.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

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

Immunogeenisuus

Aikuisilla ITP-potilailla tehdyissä tutkimuksissa määritettiin romiplostimin vasta-aineet.

Potilaista 5,8 prosentille kehittyi sitoutuvia romiplostimin vasta-aineita ja 3,9 prosentille sitoutuvia trombopoietiinin vasta-aineita, mutta vain kahdella potilaalla (0,4 %) todettiin neutraloivia romiplostimin vasta-aineita, jotka eivät kuitenkaan reagoineet ristiin endogeenisen trombopoietiinin kanssa. Kummallakaan heistä ei tavattu neutraloivia romiplostimin vasta-aineita enää neljän kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Ennen hoidon alkua romiplostimin vasta-aineita todettiin 8,0 prosentilla ja trombopoietiinin vasta-aineita 5,4 prosentilla potilaista.

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

Spontaaneihin ilmoituksiin perustuvat haittavaikutukset:

Yleisyysluokkaa ei voida määrittää spontaaneihin ilmoituksiin perustuvilla haittavaikutuksilla, joita ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa (yleisyys: tuntematon). Spontaaneihin ilmoituksiin perustuviin haittavaikutuksiin kuuluu:

Verisuonisto: Erytromelalgia.

4.9 Yliannostus

Haittavaikutuksia ei esiintynyt, kun romiplostimia annettiin rotille kerta-annoksena 1000 µg/kg (100-kertainen annos verrattuna kliiniseen enimmäisannokseen, 10 µg/kg) ja apinoille toistuvina annoksina 500 µg/kg (50-kertainen annos kliiniseen enimmäisannokseen verrattuna).

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, ATC-koodi: B02BX04

Romiplostim on peptidi-Fc-fuusioproteiini (peptibody), joka trombopoietiini- eli TPO-reseptorin (tunnetaan myös nimellä cMpl) välittämänä aktivoi solunsisäisiä transkriptioon vaikuttavia signaalireittejä trombosyyttien tuotannon lisäämiseksi. Tämä peptibody-molekyylä koostuu ihmisen immunoglobuliini IgG1:n Fc-domeenista, jonka kumpikin yksiketjuinen alayksikkö on C-

terminaalista päästään kovalenttisesti kiinnittyneenä kaksi TPO-reseptoria sitovaa domeenia sisältävään peptidiketjuun.

Romiplostiimin aminohappojärjestys ei ole homologinen endogeenisen trombopoietiin aminohappojärjestyksen kanssa. Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa yksikään romiplostiimin vasta-aine ei reagoinut ristiin endogeenisen trombopoietiin kanssa.

Kliiniset tutkimustulokset

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

Keskeisten lumevertailututkimusten tulokset

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

Tutkimukseen S1 (212) otettiin potilaita, joiden perna oli tallella ja joille aikaisemmat hoidot eivät olleet tuoneet riittävää hoitovastetta tai he eivät olleet sietäneet niitä. Tutkimukseen otettaessa potilaiden ITP-diagnoosista oli kulunut noin 2 vuotta. Potilaat olivat saaneet keskimäärin kolmea (mediaani, vaihteluväli 1–7) eri ITP-hoitoa ennen tutkimukseen ottamista. Aikaisempia hoitoja olivat kortikosteroidit (90 % kaikista potilaista), immunoglobuliinit (76 %), rituksimabi (29 %), solunsalpaajat (21 %), danatsoli (11 %) ja atsatiopriini (5 %). Potilaiden trombosyytti-arvojen mediaani tutkimukseen otettaessa oli 19 x 10⁹/l.

Tutkimukseen S2 (105) otettiin potilaita, joiden perna oli poistettu mutta joilla oli edelleen trombosytopenia. Tutkimukseen otettaessa potilaiden ITP-diagnoosista oli kulunut noin 8 vuotta. Pernan poiston lisäksi potilaat olivat saaneet keskimäärin kuutta (mediaani, vaihteluväli 3–10) eri ITP-hoitoa ennen tutkimukseen ottamista. Aikaisempia hoitomuotoja olivat kortikosteroidit (98 % kaikista potilaista), immunoglobuliinit (97 %), rituksimabi (71 %), danatsoli (37 %), solunsalpaajat (68 %) ja atsatiopriini (24 %). Potilaiden trombosyytti-arvojen mediaani tutkimukseen otettaessa oli 14 x 10⁹/l.

Tutkimusasetelma oli molemmissa tutkimuksissa sama. Potilaat (ikä ≥ 18 vuotta) satunnaistettiin suhteessa 2:1 romiplostiimiryhmään, joka sai aloitusannosta 1 µg/kg, ja lumeryhmään. Potilaille annettiin yksi injektio ihon alle kerran viikossa 24 viikon ajan. Annoksia säädettiin trombosyyttimäärän (50–200 x 10⁹/l) ylläpitämiseksi. Molemmissa tutkimuksissa tehon kriteerinä oli kestävän trombosyyttivasteen saavuttaneiden potilaiden suhteellisen osuuden suureneminen. Viikkoannoksen mediaani oli 3 µg/kg potilailla, joiden perna oli poistettu, ja 2 µg/kg potilailla, joiden perna oli tallella.

Kestävän trombosyyttivasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli molemmissa tutkimuksissa merkitsevästi suurempi romiplostiimia saaneessa ryhmässä kuin lumeryhmässä. Lumevertailututkimuksissa neljän ensimmäisen tutkimusviikon jälkeen trombosyyttimäärä pysyi tasolla ≥ 50 x 10⁹/l kuuden kuukauden hoitajakson loppuun asti 50–70 prosentilla romiplostiimia saaneista potilaista. Lumeryhmässä 0–7 % potilaista saavutti trombosyyttivasteen kuuden kuukauden hoitajakson aikana. Alla on yhteenveto tärkeimmistä tehoa mittaavista päätetapahtumista.

Yhteenveto lumevertailututkimusten tärkeimmistä tehoa mittaavista tuloksista

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

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

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

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

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

^e Vakaa annos tarkoittaa, että annos on muuttunut enintään $\pm 1 \mu g/kg$ edellisten 8 hoitoviikon aikana.

Sallitun muun samanaikaisen ITP-lääkityksen väheneminen

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

Verenvuototapahtumat

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Eliminoituminen

Romiplostimin eliminoitumisen puoliintumisaika oli ITP-potilailla 1–34 vuorokautta (mediaani 3,5 vrk). Seerumin romiplostimin eliminoituminen on osittain riippuvainen trombosyyttien TPO-reseptorista. Tämän seurauksena tietyn annoksen aikaansaama pitoisuus seerumissa on pieni, jos potilaan trombosyyttimäärä on suuri, ja päinvastoin. Toisessa kliinisessä ITP-tutkimuksessa seerumin

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

Erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Liuotin:
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-aine:

5 ml:n injektiopullo (tyypin 1 kirkasta lasia), jossa on tulppa (klooributylikumia), suljin (alumiinia) ja suojakansi (flip-off, polypropyleeniä).

Liuotin:

Esitäytetty ruisku (tyypin 1 kirkasta lasia, mäntä bromobutylikumia), joka sisältää 0,72 ml injektionesteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.

Esitäytetty ruisku (tyypin 1 kirkasta lasia, mäntä bromobutylikumia), joka sisältää 1,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä liuottamista varten.

Pakkauskoko:

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

1 injektiopullo, jossa 250 mikrogrammaa romiplostimia.

1 injektiopullo, jossa 500 mikrogrammaa romiplostimia.

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

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

1 männän varsi esitäytettyyn ruiskuun.

1 steriili injektiopullon liitin.

1 steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku.

1 steriili turvaneula.

4 alkoholilla kostutettua puhdistuslappua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

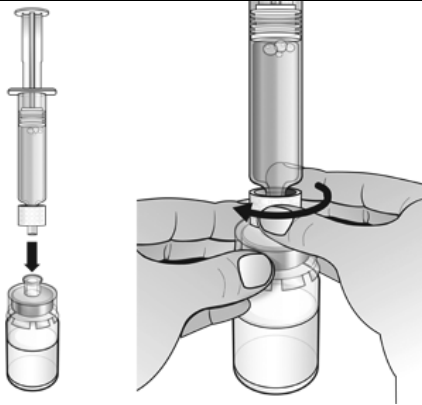
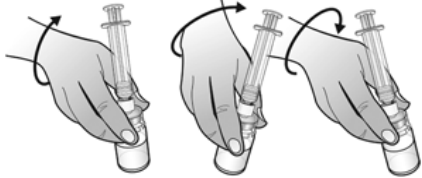
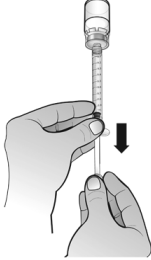
Nplate on steriili valmiste, joka ei sisällä säilytysaineita, ja kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Nplate sekoitetaan käyttövalmiiksi hyvää aseptista menettelytapaa noudattaen.

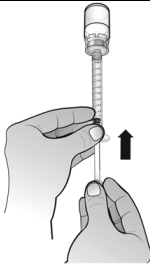
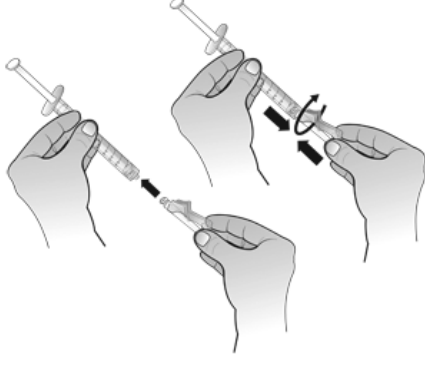
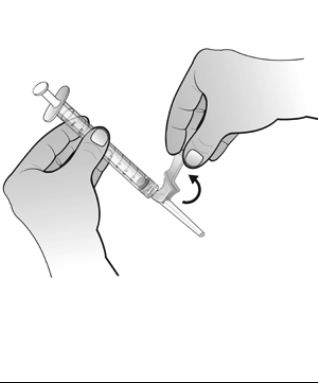
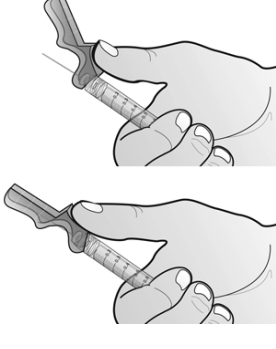
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

- **Nplate 250 mikrogrammaa injektiokuiva-aine** liuotetaan 0,72 ml:aan steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 0,5 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 250 µg romiplostimia.
- tai
- **Nplate 500 mikrogrammaa injektiokuiva-aine** liuotetaan 1,2 ml:aan steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava käytettävissä oleva määrä on 1 ml. Jokaisessa injektiopullossa on ylitäyttöä, joka varmistaa, että pullosta saadaan 500 µg romiplostimia.

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

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

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

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/497/005

EU/1/08/497/006

EU/1/08/497/007

EU/1/08/497/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4. helmikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24. elokuuta 2011

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