

Nplate

M R F

Amgen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 mikrog
(Pulvret är vitt. Vätskan är klar och färglös.)

Hemostatika

Aktiv substans:

Romiplostim

ATC-kod:

B02BX04

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: Januari 2021.

Indikationer

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

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

	75 mikrog x 1 ml/500 mikrog = 0,15 ml
*Faktisk kroppsvikt vid inledningen av behandlingen ska alltid användas vid beräkning av romiplostimdos. Framtida dosjusteringar baseras endast på förändringar i trombocytantalet och görs i steg om 1 mikrog/kg (se tabell nedan).	

Dosjusteringar

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

Justera dosen enligt följande:

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

	ringen 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 trombocytsvar 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.

Pediatrisk population

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

För subkutan användning.

Efter rekonstituering av pulvret administreras Nplate injektionsvätska subkutant. 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. 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.

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

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

Anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Återkommande trombocytopeni och blödning efter avslutad behandling

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

Förhöjt benmärgsretikulin

Förhöjt benmärgsretikulin tros vara ett resultat av TPO-receptorstimulans vilket leder till ett förhöjt antal megakaryocyter i benmärgen, vilka sedan kan frisätta cytokiner. Ökning av retikulin kan misstänkas vid morfologiska förändringar i perifera blodceller och kan bekräftas med en benmärgsbiopsi.

Därför rekommenderas undersökningar med avseende på cellulära morfologiska abnormiteter med användning av perifert blodutstryk och fullständig blodstatus (CBC) före och under behandling med romiplostim. Se avsnitt Biverkningar för information om de ökningarna av retikulin som observerats i kliniska prövningar med romiplostim.

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

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

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

Överdoserings kan orsaka mycket stora trombocytökningar som kan ge trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Om trombocytantalet stiger till onormala nivåer ska behandlingen med Nplate avbrytas och trombocytantalet övervakas. Återinsätt behandling med Nplate i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering. Underdosering kan ge lägre trombocytantal än förväntat och risk för blödning.

Trombocytantalet ska övervakas hos patienter som behandlas med Nplate (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Överdoserings).

Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS)

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

Diagnosen ITP hos vuxna och äldre patienter ska ha bekräftats genom att andra kliniska tillstånd som uppvisar trombocytopeni har uteslutits. Det är särskilt viktigt att diagnosen MDS utesluts.

Aspiration och biopsi av benmärgen ska normalt ha utförts under sjukdomsförloppet och behandlingen, särskilt hos patienter som är äldre än 60 år, för dem med systemiska symtom eller avvikande värden, såsom ökat antal perifera blastceller.

Vid kliniska studier av romiplostimbehandling hos patienter med MDS observerades fall av övergående 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 trombocytsvar 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

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

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***/**** Bronkit****	Influensa Lokal infektion Nasofaryngit
Neoplasier; benigna, maligna och			Multipelt myelom Myelofibros

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
ospecifierade (samt cystor och polyper)			
Blodet och lymfsystemet		Benmärgsrubbn ing* Trombocytopeni * Anemi	Aplastisk anemi Benmärgssvikt Leukocytos Splenomegali Trombocytemi Ökat trombocytantal Onormalt trombocytantal
Immunsystemet	Överkänslighet* *	Angioödem	
Metabolism och nutrition			Alkoholintoleran s Anorexi Minskad aptit Dehydrering Gikt
Psykiska störningar		Insomni	Depression Onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Migrän Parestesi	Kramp Dysgeusi Hypoestesi Hypogeusi

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Perifer neuropati Trombos i sinus transversus
Ögon			Konjunktival blödning Ackommodationssrubbning Blindhet Ögonsjukdom Ögonklåda Ökad tårbildning Papillödem Synrubbningar
Öron och balansorgan			Vertigo
Hjärtat		Palpitationer	Myokardinfarkt Ökad hjärtfrekvens
Blodkärl		Flushing	Djup ventrombos Hypotoni Perifer embolism Perifer ischemi Flebit Ytlig tromboflebit

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Trombos Erytromelalgi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta***	Lungembolism*	Hosta Snuva Halstorrhet Dyspné Nästäppa Smärtande andning
Magtarmkanalen	Smärta i övre delen av buken***	Illamående Diarré Buksmärta Förstoppning Dyspepsi	Kräkning Rektal blödning Dålig andedräkt Dysfagi Gastroesofageal reflux Hematochezi Blödning i munnen Magbesvär Stomatit Missfärgning av tänder
Lever och gallvägar			Portaventrombos Förhöjt transaminas
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Ekkymos	Alopeci

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
		Hudutslag	Fotosensitivitetsreaktion Akne Kontaktdermatit Torr hud Eksem Erytem Exfoliativt hudutslag Onormal hårväxt Prurigo Purpura Papulärt hudutslag Pruritiskt hudutslag Hudknöl Onormal hudlukt Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Myalgi Muskelspasmer Smärta i extremitet Ryggsmärta Skelettsmärta	Spända muskler Muskelsvaghet Axelsmärta Muskelkramp

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar			Protein i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginal blödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Perifert ödem Influensaliknande sjukdom Smärta Asteni Pyrexia Frossbrytningar Reaktioner vid injektionsstället Perifer svullnad* **	Blödning vid injektionsstället Bröstsmärta Irritabilitet Allmän sjukdomskänsla Ansiktsödem Värmekänsla Skakighet
Undersökningar			Förhöjt blodtryck Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet Förhöjd kroppstemperatur Viktninskning Viktökning
		Kontusion	

Organsystemklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			
* se avsnitt Varningar och försiktighet ** Överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, urtikaria och angioödem *** Ytterligare biverkningar som observerats i studier med barn **** Ytterligare biverkningar som observerats hos vuxna patienter med en ITP-varaktighet på upp till 12 månader			

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

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

Pediatrik population

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

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

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

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

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

samt urtikaria rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos pediatrika patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Blödningar

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

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

I den pediatrika fas 3-studien var det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser (se avsnitt 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 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 ökningar av antalet blastceller hos patienter som behandlades med romiplostim jämfört med dem som behandlades med placebo. Av de observerade fall där MDS utvecklades till AML, hade patienter med MDS-klassificeringen RAEB-1 vid baslinjen en högre risk att utveckla AML (se avsnitt Varningar och försiktighet). Total överlevnad liknade den för placebo.

Förhöjt benmärgsretikulin

I kliniska prövningar avbröts romiplostimbehandlingen hos 4 av de 271 patienterna på grund av deponering av benmärgsretikulin. Hos

ytterligare 6 patienter observerades retikulin vid benmärgsbiopsi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Immunogenicitet

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

I pediatrika studier var incidensen av romiplostimbindande antikroppar vid varje tidpunkt 9,6 % (27/282). Av dessa 27 patienter hade 2 av dem redan bindande icke-neutraliserande

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar 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 behandlingen med Nplate avbrytas och trombocytantalet övervakas. Återinsätt behandling med Nplate i enlighet med doserings- och administreringsrekommendationerna (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Resultat från pivotala placebokontrollerade studier

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

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

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

Båda studierna hade en liknande design. Patienterna (≥ 18 år) randomiserades i förhållandet 2:1 till att få en startdos av romiplostim 1 mikrog/kg eller placebo. Patienterna fick enskilda subkutana injektioner varje vecka under 24 veckor. Doserna

justerades så att trombocytantalen upprätthölls (50 till $200 \times 10^9/l$). I båda studierna fastställdes effekten genom en ökning av andelen patienter som uppnådde ett varaktigt trombocytsvar. 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 trombocytsvar 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 placebogruppen kunde 0% till 7% av patienterna uppnå ett trombocytantalsvar under 6-månadersbehandlingen. En summering av de viktigaste effektmåtten presenteras nedan.

Summering av viktiga effekresultat från placebokontrollerade studier

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
	romiplos tim (n = 41)	placebo (n = 21)	romiplos tim (n = 42)	placebo (n = 21)	romiplos tim (n = 83)	placebo (n = 42)
Antal (%) patienter med varaktigt						

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
trombocytsvar ^a	25 (61 %)	1 (5 %)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
(95 % KI)	(45 %, 76 %)	(0 %, 24 %)	(24 %, 54 %)	(0 %, 16 %)	(38 %, 61 %)	(0 %, 13 %)
p-värde	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Antal (%) patienter med totalt trombocytsvar ^b	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
(95 % KI)	(74 %, 96 %)	(3 %, 36 %)	(63 %, 90 %)	(0 %, 16 %)	(73 %, 91 %)	(2 %, 20 %)
p-värde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Medelantal veckor med trombocytsvar ^c	15	1	12	0	14	1
(SD)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p-värde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Antal (%) patienter som						

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter		Studie 2 splenektomerade patienter		Kombination av studie 1 och 2	
behövde akut behandling ^d	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
(95 % KI)	(9 %, 35 %)	(38 %, 82 %)	(14 %, 42 %)	(34 %, 78 %)	(14 %, 33 %)	(43 %, 74 %)
p-värde	0,001		0,0175		< 0,0001	
Antal (%) patienter med varaktigt trombocytsvar med stabil dos ^e	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
(95 % KI)	(35 %, 67 %)	(0 %, 16 %)	(18 %, 47 %)	(0 %, 16 %)	(30 %, 52 %)	(0 %, 8 %)
p-värde	0,0001		0,0046		< 0,0001	

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

^b Totalt trombocytsvar definieras som uppnående av varaktiga eller övergående trombocytsvar. Övergående trombocytsvar definierades som trombocytantal vid veckokontroll $\geq 50 \times 10^9/l$ vid

	Studie 1 icke-splenektomerade patienter	Studie 2 splenektomerade patienter	Kombination av studie 1 och 2
4 eller fler tillfällen under studievecka 2-25 men utan varaktigt trombocytsvar. Patienten kan inte ha ett veckosvar inom 8 veckor efter att ha fått akut behandling. ^c Antal veckor med trombocytsvar definieras som antal veckor med trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under studievecka 2-25. Patienten kan inte ha ett veckosvar inom 8 veckor efter att ha fått akut behandling. ^d Akut behandling definieras som en terapi som administreras för att öka trombocytantalet. Patienter som behövde akut behandling beaktades inte avseende varaktigt trombocytsvar. Tillåtna akuta behandlingar i studien var IVIG, trombocyttransfusioner, anti-D-immunglobulin och kortikosteroider. ^e Stabil dos definieras som dos upprätthållen inom ± 1 mikrog/kg under de sista 8 behandlingsveckorna.			

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

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

Mediantiden från ITP-diagnos till studiedeltagande var 2,2 månader (intervall 0,1 till 6,6). 60 % av patienterna (n = 45) hade en ITP-varaktighet < 3 månader och 40 % (n = 30) hade en ITP-varaktighet ≥ 3

månader. Mediantrombocytantalet vid screening var $20 \times 10^9/l$. Tidigare ITP-behandlingar innefattade kortikosteroider, immunglobuliner och anti-D-immunglobuliner. Patienter som redan fick medicinska ITP-behandlingar enligt ett konstant doseringsschema tilläts fortsätta med dessa medicinska behandlingar under hela studierna. Akuta behandlingar (dvs. kortikosteroider, IVIG, trombocyttransfusioner, anti-D-immunglobulin, dapson, danazol och azatioprin) tilläts.

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

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

I en integrerad analys av effekt inkluderades 277 vuxna patienter med ITP-varaktighet ≤ 12 månader och som fått minst en dos romiplostim bland patienter i 9 ITP-studier (inklusive studie S3). Av de 277 romiplostimbehandlade patienterna hade 140 patienter nyligen diagnostiserad ITP (ITP-varaktighet < 3 månader) och 137 patienter kvarstående ITP (ITP-varaktighet ≥ 3 till ≤ 12 månader). Procentandelen av patienter som uppnådde varaktigt trombocytsvar, definierat som minst 6 veckor med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsvecka 18 till och med 25, var 50 % (95 % KI: 41,4 % till 58,6 %) för de 140 patienterna med nyligen diagnostiserad ITP och 55 % (95 % KI: 46,7 % till 64,0 %) för de 137 patienterna med kvarstående ITP. Medianprocenttiden (Q1, Q3) med ett trombocytsvar $\geq 50 \times 10^9/l$ var 100,0 % (70,3 %, 100,0 %) för patienter med nyligen diagnostiserad ITP respektive 93,5 % (72,2 %, 100,0 %) för patienter med kvarstående ITP. Procentandelen av patienter som behövde akuta läkemedel var 47,4 % för patienter med nyligen diagnostiserad ITP och 44,9 % för patienter med kvarstående ITP.

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

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

trombocytantalet till mellan 50 och 200 x 10⁹/l. 77 patienter behandlades med medicinsk standardbehandling enligt vårdinrättningens rutiner eller medicinska riktlinjer.

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

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

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

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

Reduktion av tillåtna samtidiga medicinska ITP-behandlingar

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

Blödningar

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

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

% av patienterna som behandlades med romiplostim och 34 % av patienterna som behandlades med placebo (oddskvot; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95 % KI = (0,14, 0,85)).

Pediatrisk population

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

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

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

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

Det primära effektmåttet var incidensen varaktig respons, definierad som minst 6 veckor med ett trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/l$ under behandlingsvecka 18 till och med 25. Totalt sett uppnådde en högre andel patienter i romiplostimgruppen det primära effektmåttet jämfört med patienterna i placebogrupper (p = 0,0018). Totalt 22 patienter (52 %) hade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 2 patienter (10 %) i placebogrupper: ≥ 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 placebogrupper (p = 0,0022). Totalt 17 patienter (53,1 %) uppvisade en varaktig trombocytrespons i romiplostimgruppen jämfört med 1 patient (6,3 %) i placebogrupper: ≥ 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 placebogrupper, där medianantal (Q1, Q3) blödningshändelser var 0,0 (0, 2) för romiplostimgruppen och 0,5 (0, 4,5) för placebogrupper. I delgruppen med patienter som haft ITP längre än 12 månader var det genomsnittliga (SD) antalet totala blödningshändelser 2,1 (4,7)

för romiplostimgruppen och 4,2 (7,5) för placebogruppen, där medianantal (Q1, Q3) blödningshändelser var 0,0 (0, 2) för romiplostimgruppen och 0,0 (0, 4) för placebogruppen. Eftersom den statistiska testningen för incidens akut behandling inte var signifikant, utfördes inget statistiskt test för effektmåttet antal totala blödningshändelser.

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

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

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

studien hade 63 haft ITP mer än 12 månader. Samtliga av dessa 63 patienter fick minst en dos romiplostim. Behandlingens mediantid (Q1, Q3) var 138,0 veckor (91,1 veckor, 186,0 veckor). Median (Q1, Q3) för genomsnittlig veckodos var 4,82 mikrog/kg (1,88 mikrog/kg, 8,79 mikrog/kg). Median (Q1, Q3) för patienternas vanligast använda dos under behandlingsperioden var 5,0 mikrog/kg (1,0 mikrog/kg, 10,0 mikrog/kg).

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

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

Totalt 31 patienter (47,7 %) använde annan samtidig ITP-behandling under studien, inklusive 23 individer (35,4 %) som använde akuta läkemedel och 5 individer (7,7 %) som använde andra samtidiga ITP-läkemedel vid studiestarten.

Patientprevalensen för annan samtidig ITP-läkemedelsanvändning visade en trend mot en minskning under studieförloppet: från 30,8 % (vecka 1 till 12) till < 20,0 % (vecka 13 till 240) och därefter 0 % från vecka 240 till slutet av studien.

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

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

Studie S8 (20101221) var en långsiktig, enkelarmad, öppen multicenter-fas 3-studie som utfördes på 203 pediatrika patienter med ITP som diagnostiserats för minst 6 månader sedan och som

fått minst 1 tidigare ITP-behandling (ej inräknat romiplostim) eller som inte var lämpliga för andra ITP-behandlingar. Romiplostim administrerades varje vecka genom subkutan injektion med en inledande dos på 1 mikrog/kg med ökningarna varje vecka upp till en maximal dos på 10 mikrog/kg för att uppnå målantalet trombocyter mellan $50 \times 10^9/l$ och $200 \times 10^9/l$. Medianåldern för patienterna var 10 år (intervall 1 till 17 år) och behandlingens medianlängd var 155,9 (intervall 8,0 till 163,0) veckor.

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

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

av retikulinfibrer rapporterades för 18,5 % (5 av 27) av patienterna i kohort 1 och 47,2 % (17 av 36) av patienterna i kohort 2. Ingen patient i någon kohort utvecklade kollagenfibros eller en benmärgsabnormalitet som inte stämde överens med en underliggande ITP-diagnos.

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 trombocytantalen.

Distribution

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

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för romiplostim hos ITP-patienter varierade mellan 1 och 34 dagar (median 3,5 dagar). Elimineringen av serumromiplostim är delvis beroende av TPO-receptorn på trombocyter. Som resultat av en given dos associeras patienter med höga trombocytantal med låga serumkoncentrationer och *vice versa*. I en annan klinisk ITP-prövning sågs ingen ackumulering i serumkoncentrationer efter 6 veckodoser av romiplostim (3 mikrog/kg).

Särskilda grupper

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

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

Karcinogenes

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

Reproduktionstoxicitet

I alla utvecklingsstudier bildades neutraliserande antikroppar, vilka kan ha 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 trombocytoproduktion hos fostret. Romiplostim hade ingen observerad effekt på fertiliteten hos råttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

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

Förteckning över hjälpämnen

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

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

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

3 år.

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

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning, finns i avsnitt Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktio och övrig hantering

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

Nplate 250 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

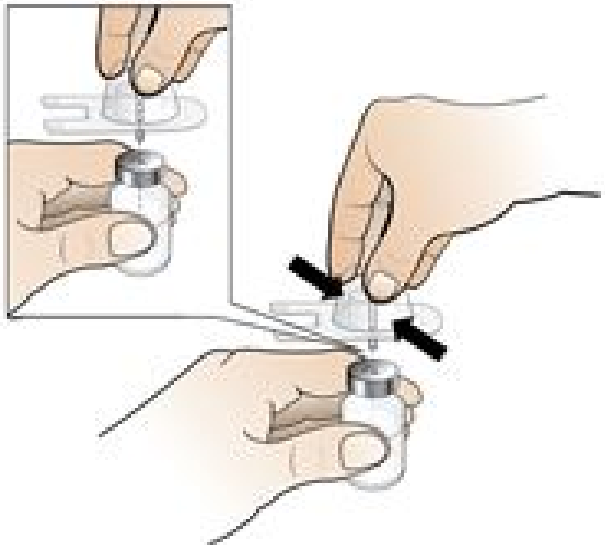
Nplate 500 mikrogram pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

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

Injektionsflaskans innehåll:

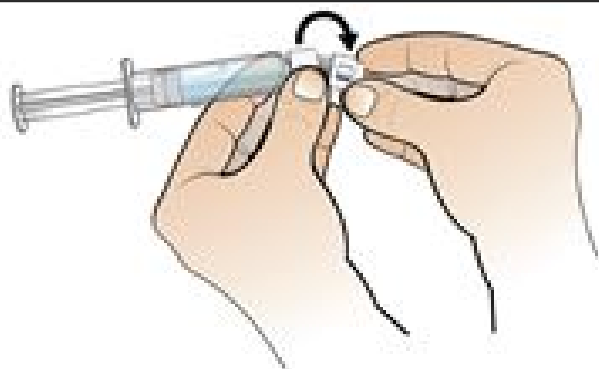
Nplate injektions-flaska för engångsbruk	Totalt innehåll av romiplostim per injektionsflaska		Volym sterilt vatten för injektionsvätskor		Mängd administrerbart läkemedel och volym	Slutkoncentration
250 mikrog	375 mikrog	+	0,72 ml	=	250 mikrog i 0,50 ml	500 mikrog/ml
500 mikrog	625 mikrog	+	1,20 ml	=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

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

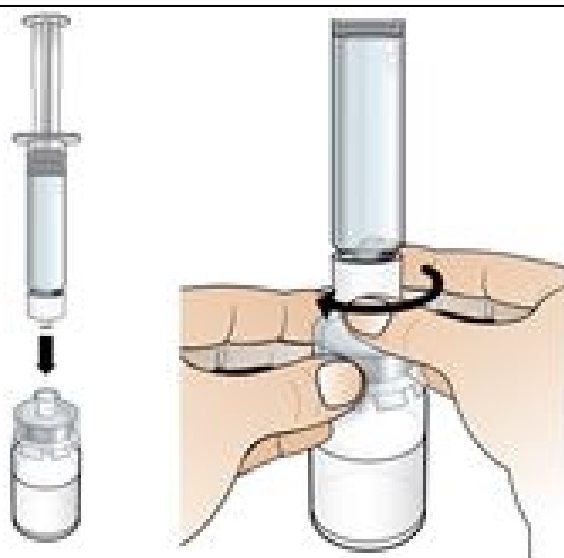
1. Avlägsna plastlocket från injektionsflaskan med Nplate-pulver och torka gummiproppen med en medföljande alkoholtork.	
2. Sätt på adaptern på Nplate-injektionsflaskan genom att dra av skyddspappret från adaptern med adaptern kvar i sin förpackning. Håll injektionsflaskan mot bänken och tryck fast adaptern på injektionsflaskan tills den sitter säkert. Observera: För att förhindra att produkten kontamineras ska adapterspetsen eller Luer-lockanslutningen inte vidröras.	
3. Avlägsna och släng adapterförpackningen.	
4. Fäst pistongstaven till den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor genom att	

skruva fast pistongstaven
medurs på sprutans
pistong, tills du känner ett lätt
motstånd.

5. Håll den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor i ena handen och böj ned spetsen på det vita plastskyddet med den andra handen. Då bryts det vita plastskyddets försegling. När förseglingen är bruten, dra av skyddet och avlägsna det grå gummilocket från den klara plastspetsen på sprutan.



6. Håll injektionsflaskan mot bänken och fäst den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskans adapter: håll längs adapterns ytterkant med ena handen och skruva fast sprutans spets medurs på adaptern med den andra handen tills du känner ett lätt motstånd.



7. Tryck mycket långsamt och försiktigt ned allt vatten i injektionsflaskan med pulver. Vattnet ska flöda långsamt över pulvret. Snurra injektionsflaskan VARSAMT tills allt pulver har lösts upp och vätskan i injektionsflaskan är klar och färglös. Injektionsflaskan får inte skakas Observera: Ur en mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den rekonstituerade produkten inte används omedelbart ska inte sprutan avlägsnas från adaptern, för att upprätthålla mikrobiologisk integritet.	Observera: Det kan ta upp till 2 minuter innan allt pulver har löst sig.
Innan du fortsätter: Kontrollera visuellt att den rekonstituerade lösningen inte innehåller några partiklar och/eller är missfärgad. Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och färglös och ska inte administreras om partiklar och/eller missfärgning observeras.	

Kontrollera att allt pulver är löst innan sprutan avlägsnas.

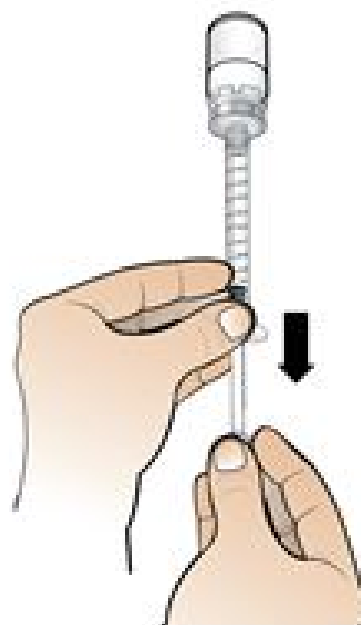
8. Avlägsna den tomma förfyllda sprutan från injektionsflaskans adapter.

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

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

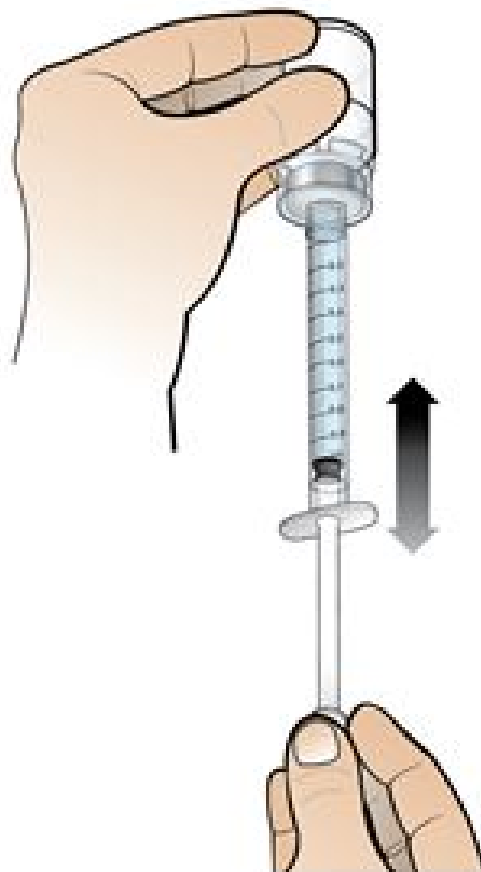
Kontrollera att pistongen är kvar i sprutan.

11. **Se till att rätt mängd lösning för**



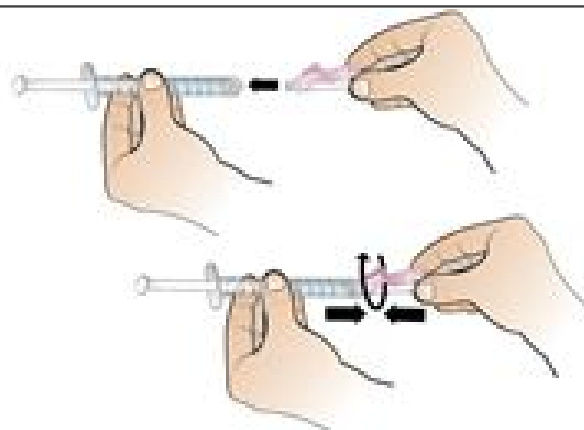
patientdosen finns i administreringssprutan genom att injicera tillbaka ett eventuellt överskott av lösning in i injektionsflaskan.

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



12. Skruva av administreringssprutan från injektionsflaskans adapter.

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



13. Torka av injektionsstället med en ny alkoholtork. Dra det rosa säkerhetsskyddet mot sprutan och bort från kanylen.



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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt Hållbarhet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 mikrog Pulvret är vitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 6792:60, F

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 mikrog Pulvret är vitt. Vätskan är klar och färglös.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 13536:94, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 mikrog

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 mikrog