



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-58514191-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-58514191-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L., solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada NPLATE/ROMIPLOSTIM, forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 56.092.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-111037585-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L., los

nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada NPLATE/ROMIPLOSTIM, forma farmacéutica: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.092.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2020- 03384311-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-03344908-APN-DECBR #ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2019-58514191-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.02.13 16:57:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.13 16:58:05 -03:00

Nplate®
Romiplostim
Polvo para solución inyectable
250 mcg/0,5 mL
500 mcg/1 mL
Vía subcutánea

Elaborado en Italia

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 250 mcg/0,5 mL contiene:

Romiplostim	375 mcg
Manitol	30 mg
Sacarosa	15 mg
L-histidina	1,2 mg
Polisorbato 20	0,03 mg
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)	

Cada vial de 500 mcg/1 mL contiene:

Romiplostim	625 mcg
Manitol	50 mg
Sacarosa	25 mg
L-histidina	1,9 mg
Polisorbato 20	0,05 mg
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)	

En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg y 500 mcg de romiplostim.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos. Código ATC: B02BX04.

INDICACIONES

Nplate está indicado en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI) crónica a partir de 1 año de edad con respuesta inadecuada o intolerante a otros tratamientos (corticoesteroides y/o inmunoglobulinas) (ver las secciones *Posología y modo de administración y Farmacodinamia*).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Romiplostim es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que señala y activa las vías de transcripción intracelular para aumentar la producción de plaquetas a través del receptor de la trombopoyetina (*TPO*) (también denominado cMpl). El cuerpo peptídico está formado por el dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1, con cada subunidad de cadena simple unida mediante enlace covalente al extremo C-terminal de una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión al receptor de la *TPO*.

Romiplostim se produce mediante tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*).

La secuencia de aminoácidos de romiplostim y *TPO* endógena no es homóloga. En estudios clínicos y preclínicos los anticuerpos anti-romiplostim no reaccionaron de forma cruzada con la *TPO* endógena.

Farmacodinamia

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de romiplostim han sido evaluadas durante 3 años de tratamiento continuado. En los estudios clínicos, el tratamiento con romiplostim resultó en aumentos del recuento plaquetario dependientes de la dosis. El tiempo hasta alcanzar el efecto máximo sobre el recuento plaquetario es de aproximadamente 10-14 días y es independiente de la dosis. Tras una dosis única subcutánea de entre 1 y 10 mcg/kg de romiplostim en pacientes con PTI, el recuento máximo de plaquetas fue entre 1,3 y 14,9 veces superior al recuento de plaquetas basal tras un periodo de 2 a 3 semanas y la respuesta fue variable entre pacientes. En la mayoría de los pacientes con PTI que recibieron 6 dosis semanales de 1 ó 3 mcg/kg de romiplostim, los recuentos plaquetarios estaban en el rango de 50 a 450 x 10⁹/L. De los 271 pacientes con PTI que recibieron romiplostim en los estudios clínicos 55 (20%) tenían 65 o más años y 27 (10%) tenían 75 años o más. No se han observado diferencias de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada o más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Resultados de los estudios pivotaes controlados con placebo

Se evaluó la seguridad y eficacia de romiplostim en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, en adultos con PTI que habían completado como mínimo un tratamiento antes de su inclusión al estudio y que eran representativos de la totalidad del espectro de dichos pacientes con PTI.

En el estudio S1 (212) se evaluaron pacientes no esplenectomizados con una respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos previos. A la inclusión, los pacientes presentaban una mediana de diagnóstico de PTI de aproximadamente 2 años. Los pacientes tenían una mediana de 3 tratamientos (rango, 1 a 7) para PTI, previo a la inclusión al estudio. Estos tratamientos previos incluyeron: corticosteroides (el 90% de todos los pacientes), inmunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%) y azatioprina (5%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario basal de 19 x 10⁹/L.

En el estudio S2 (105) se evaluaron pacientes esplenectomizados y que continuaban con trombocitopenia. A la inclusión, los pacientes presentaban una mediana de diagnóstico de PTI de aproximadamente 8 años. Además de esplenectomía, los pacientes habían recibido una mediana de 6 tratamientos (rango, 3 a 10) para PTI, previo a la inclusión al estudio. Estos tratamientos previos incluyeron: corticosteroides (el 98% de todo los pacientes), inmunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%) y azatioprina (24%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario basal de 14 x 10⁹/L.

Ambos estudios tenían un diseño similar. Los pacientes (≥ 18 años) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir una dosis de inicio de 1 mcg/kg de romiplostim o placebo. Los pacientes recibieron una inyección única subcutánea semanal durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener los recuentos plaquetarios (de 50 a 200 x 10⁹/L). En ambos estudios, se determinó la eficacia como el aumento de la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta plaquetaria duradera. La mediana de la dosis semanal fue de 3 mcg/kg para los pacientes esplenectomizados, y de 2 mcg/kg para los pacientes no esplenectomizados.

En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron romiplostim alcanzaron una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Después de las cuatro primeras semanas del estudio, romiplostim mantuvo los recuentos plaquetarios ≥ 50 x 10⁹/L entre el 50% y el 70% de los pacientes, durante el periodo de tratamiento de

seis meses de los estudios controlados con placebo. En la rama placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes mantuvieron una respuesta plaquetaria durante los seis meses de tratamiento. A continuación se presenta un resumen de los *endpoints* (objetivos) principales de eficacia

Resumen de los resultados de eficacia de los dos estudios controlados con placebo

	Estudio 1 pacientes no esplenectomizados		Estudio 2 pacientes esplenectomizados		Estudio 1 y 2 combinados	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
N° (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera ^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valor p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
N° (%) de pacientes con respuesta plaquetaria global ^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Media de n° de semanas con respuesta plaquetaria ^c	15	1	12	0	14	1
(DE)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
N° (%) de pacientes que requirieron tratamiento de rescate ^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valor p	0,001		0,0175		< 0,0001	
N° (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera con dosis estable ^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valor p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a La respuesta plaquetaria duradera se definió como un recuento plaquetario semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ presente 6 o más veces durante las semanas de estudio 18-25 en ausencia de tratamientos de rescate en cualquier momento durante el periodo de tratamiento.

^b La respuesta plaquetaria global se definió como la obtención de respuestas plaquetarias duraderas o transitorias. La respuesta plaquetaria transitoria se definió como un recuento plaquetario semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ presente 4 o más veces durante las semanas de estudio 2-25, pero sin respuesta plaquetaria duradera. El paciente podía no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicación de rescate.

^c El número de semanas con respuesta plaquetaria se definió como el número de semanas con recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ durante las semanas 2-25 del estudio. El paciente podía no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicación de rescate.

^d Los tratamientos de rescate se definieron como cualquier tratamiento administrado para aumentar el recuento plaquetario. Los pacientes que requirieron medicación de rescate no fueron considerados para la respuesta plaquetaria duradera. Los tratamientos de rescate permitidos en el estudio fueron inmunoglobulina intravenosa, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D y corticosteroides.

^e La dosis estable se definió como la dosis mantenida en ± 1 mcg/kg durante las últimas 8 semanas de tratamiento.

Resultados de los estudios comparados con el estándar de tratamiento (SOC, Standard of Care, por sus siglas en inglés) en pacientes no esplenectomizados

El estudio S3 (131) fue un estudio aleatorizado de 52 semanas, en pacientes adultos que recibieron romiplostim o SOC. Este estudio evaluó pacientes no esplenectomizados con PTI y recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$. Romiplostim fue administrado a 157 pacientes que recibieron una inyección única subcutánea semanal, comenzando a una dosis de 3 mcg/kg, y ajustada durante todo el estudio dentro de un rango de 1-10 mcg/kg, para mantener el recuento plaquetario entre 50 y $200 \times 10^9/L$, y 77 pacientes recibieron SOC, de acuerdo con el estándar de la práctica habitual o las guías terapéuticas.

La incidencia global de esplenectomía fue de 8,9% (14 de 157 pacientes) en la rama romiplostim comparado con 36,4% (28 de 77 pacientes) en la rama SOC, con un *odds ratio* (romiplostim vs SOC) de 0,17 (IC 95%: 0,08; 0,35).

La incidencia global de falla de tratamiento fue de 11,5% (18 de 157 pacientes) en la rama romiplostim comparado con 29,9% (23 de 77 pacientes) en la rama SOC, con un *odds ratio* (romiplostim vs SOC) de 0,31 (IC 95%: 0,15; 0,61).

De los 157 pacientes aleatorizados a la rama romiplostim, tres pacientes no recibieron romiplostim. Entre los 154 pacientes que recibieron romiplostim, la mediana total de exposición a romiplostim fue de 52,0 semanas, en un rango de 2 a 53 semanas. La dosis semanal más frecuentemente utilizada fue entre 3-5 mcg/kg (percentil 25-75 respectivamente; mediana 3 mcg/kg).

De los 77 pacientes aleatorizados a la rama SOC, dos pacientes no recibieron ningún SOC. Entre los 75 pacientes que recibieron al menos una dosis de SOC, la mediana total de exposición a SOC fue de 51 semanas, en un rango de 0,4 a 52 semanas.

Reducción de los tratamientos médicos concomitantes permitidos en PTI

En ambos estudios doble ciego controlados con placebo, se permitió que los pacientes adultos que recibían tratamientos médicos para PTI a una dosis constante continuaran recibiendo dichos tratamientos durante todo el estudio (corticosteroides, danazol y/o azatioprina). Veintiún pacientes no esplenectomizados y 18 pacientes esplenectomizados recibieron tratamientos médicos para la PTI durante el estudio (principalmente corticosteroides) al inicio del estudio. Todos (100%) los pacientes esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para PTI al final del periodo de tratamiento, en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. El 73% de los pacientes no esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo (ver sección *Interacciones medicamentosas*).

Eventos hemorrágicos

Durante todo el desarrollo clínico de PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos hemorrágicos y los recuentos plaquetarios. Todos los eventos hemorrágicos clínicamente significativos (grado ≥ 3) se produjeron con recuentos plaquetarios $< 30 \times 10^9/L$. Los eventos hemorrágicos de grado ≥ 2 se produjeron con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/L$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de eventos hemorrágicos entre los pacientes tratados con Nplate y los tratados con placebo.

En los dos estudios controlados con placebo, 9 pacientes presentaron un evento hemorrágico que fue considerado serio (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; *odds ratio* [romiplostim/placebo] = 0,59; IC 95% = (0,15; 2,31)). El 15% de los pacientes tratados con romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo presentaron eventos hemorrágicos de grado 2 o superior (*odds ratio* [romiplostim/placebo] = 0,35; IC 95% = (0,14; 0,85)).

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de romiplostim se evaluó en dos estudios doble ciego controlados con placebo. El estudio S4 (279) fue un estudio fase 3 con 24 semanas de tratamiento con romiplostim y el estudio S5 (195) fue un estudio fase 1/2 con 12 semanas de tratamiento con romiplostim (hasta 16 semanas para respondedores elegibles que entraron en un periodo de evaluación farmacocinética de 4 semanas).

Ambos estudios incluyeron pacientes pediátricos (≥ 1 año a < 18 años) con trombocitopenia por PTI (definido por una media de $\leq 30 \times 10^9/L$ en 2 recuentos plaquetarios y ningún recuento $> 35 \times 10^9/L$ en ambos estudios), con independencia del estado de esplenectomía.

En el estudio S4, se aleatorizaron 62 pacientes en una proporción 2:1 para recibir romiplostim ($n = 42$) o placebo ($n = 20$) y se estratificaron en 3 cohortes de edad. La dosis inicial de romiplostim fue de 1 mcg/kg y se ajustaron las dosis para mantener los recuentos plaquetarios (50 a $200 \times 10^9/L$). La dosis semanal utilizada de manera más frecuente fue 3-10 mcg/kg y la dosis máxima permitida en el estudio fue 10 mcg/kg. Los pacientes recibieron una inyección única subcutánea semanal durante 24 semanas. De esos 62 pacientes, 48 presentaban PTI > 12 meses de duración (32 pacientes recibieron romiplostim y 16 pacientes recibieron placebo).

El *endpoint* primario fue la incidencia de respuesta duradera, definida como un recuento plaquetario de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 6 semanas desde la semana 18 hasta la 25 de tratamiento. En general, una proporción significativamente mayor de pacientes en la rama romiplostim alcanzaron el *endpoint* primario comparado con los pacientes de la rama placebo ($p = 0,0018$). Un total de 22 pacientes (52%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en la rama romiplostim comparado con 2 pacientes (10%) de la rama placebo: ≥ 1 a < 6 años 38% vs 25%; ≥ 6 a < 12 años 56% vs 11%; ≥ 12 a < 18 años 56% vs 0%.

En el subgrupo de pacientes con una PTI > 12 meses de duración, la incidencia de respuesta duradera fue también significativamente mayor en la rama romiplostim comparado con la rama placebo ($p = 0,0022$). Un total de 17 pacientes (53,1%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en la rama romiplostim comparado con 1 paciente (6,3%) de la rama placebo: ≥ 1 a < 6 años 28,6% vs 25%; ≥ 6 a < 12 años 63,6% vs 0%; ≥ 12 a < 18 años 57,1% vs 0%.

Un evento compuesto de hemorragia se definió como eventos hemorrágicos clínicamente significativos o el uso de una medicación de rescate para prevenir un evento hemorrágico clínicamente significativo desde la semana 2 a la 25 del periodo de tratamiento. Un evento hemorrágico clínicamente significativo se definió como un *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versión 3.0 grado ≥ 2 de eventos hemorrágicos. La media (desvío estándar (DE)) del número de episodios compuestos de hemorragias fue 1,9 (4,2) para la rama romiplostim y 4,0 (6,9) para la rama placebo, con una mediana (Q1, Q3) de eventos de sangrado de 0,0 (0; 2) para la rama de

romiplostim y 0,5 (0; 4,5) en la rama de placebo. En los subgrupos de pacientes con PTI > 12 meses de duración, la media (DE) del número de eventos compuestos de sangrado fue 2,1 (4,7) para la rama romiplostim y 4,2 (7,5) para la rama placebo con una mediana (Q1, Q3) de eventos hemorrágicos de 0,0 (0; 2) para la rama romiplostim y 0,0 (0; 4) en la rama placebo. Debido a que pruebas estadísticas de la incidencia del uso de medicación de rescate no fue significativa, no se realizaron pruebas estadísticas para el *endpoint* de número de eventos compuestos de hemorragia.

En el estudio S5, se incluyeron 22 pacientes en una proporción 3:1 para recibir romiplostim (n = 17) o placebo (n = 5). Las dosis se aumentaron en incrementos de 2 mcg/kg cada 2 semanas y el objetivo del recuento plaquetario fue $\geq 50 \times 10^9/L$. El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo (p = 0,0008). De esos 22 pacientes, 17 presentaban PTI > 12 meses de duración (14 pacientes recibieron romiplostim y 3 pacientes recibieron placebo). El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo (p = 0,0147).

A los pacientes pediátricos que habían completado previamente el estudio con romiplostim (incluyendo el estudio S4) se les permitió participar en el estudio S6 (340), un estudio de extensión abierto que evaluaba la seguridad y la eficacia a largo plazo de la dosis de romiplostim en trombocitopenia en pacientes pediátricos con PTI.

Un total de 66 pacientes se incluyeron en este estudio, incluyendo 54 pacientes (82%) que habían completado el estudio S4. De estos, 65 pacientes (98,5%) recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración de tratamiento fue de 135,0 semanas (95,0 semanas, 184,0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis media semanal fue 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida durante el periodo de tratamiento fue 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). De los 66 pacientes incluidos en el estudio, 63 pacientes tenían PTI > 12 meses de duración. Los 63 pacientes recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración del tratamiento fue de 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis media semanal fue de 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida durante el periodo de tratamiento fue 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

Durante el estudio, la incidencia global de respuesta plaquetaria (1 o más recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ en ausencia de medicación de rescate) fue 93,8% (n = 61) y fue similar en todos los grupos etarios. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30,0 meses (13,0 meses, 43,0 meses) y la mediana de tiempo (Q1, Q3) en el estudio fue de 34,0 meses (24,0 meses, 46,0 meses). En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos etarios.

En un subgrupo de pacientes con PTI > 12 meses de duración, la incidencia global de respuesta plaquetaria fue 93,7% (n = 59) y fue similar en todos los grupos etarios. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) y la mediana (Q1, Q3) de tiempo en el estudio fue 35,0 meses, (23,0 meses, 47,0 meses). En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos etarios.

Un total de 31 pacientes (47,7%) recibieron tratamiento concomitante para PTI durante el estudio, incluidos 23 pacientes (35,4%) que recibieron medicación de rescate y 5 pacientes (7,7%) que recibieron medicación concomitante para PTI a nivel basal. La prevalencia de pacientes con medicación concomitante para PTI mostró tendencia a la reducción durante el estudio: de 30,8% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% de la semana 240 al final del estudio.

En el subgrupo de pacientes con PTI > 12 meses de duración, 29 pacientes (46,0%) recibieron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 21 pacientes (33,3%) que recibieron medicación de rescate y 5 pacientes (7,9%) que recibieron medicación concomitante para PTI a nivel

basal. La prevalencia de pacientes con medicación concomitante para PTI mostró tendencia hacia la reducción durante el estudio: de 31,7% (semanas 1 a 12) a <20,0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% desde la semana 240 hasta el final del estudio.

La prevalencia de pacientes con medicación de rescate mostró tendencia hacia la reducción durante el estudio: desde 24,6% (semanas 1 a 12) a < 13,0% (semanas 13 a 216), a continuación 0% después de la semana 216 hasta el final del estudio. Se observó una reducción similar de la prevalencia de pacientes con medicación de rescate durante el estudio en el subgrupo de pacientes con PTI > 12 meses de duración: desde 25,4% (semanas 1 a 12) a ≤ 13,1% (semanas 13 a 216), seguido de 0% después de la semana 216 al final del estudio.

Farmacocinética

La farmacocinética de romiplostim implica una distribución mediada por las células diana, que es presumiblemente mediada por receptores de la *TPO* sobre las plaquetas y otras células del linaje trombopoyético como los megacariocitos.

Absorción

Tras la administración subcutánea de entre 3 y 15 mcg/kg de romiplostim en pacientes con PTI, se obtuvieron las concentraciones séricas máximas tras 7 a 50 horas (mediana, 14 horas). Las concentraciones plasmáticas variaron de un paciente a otro y no se correlacionaron con la dosis administrada. Los niveles plasmáticos de romiplostim presentan una relación inversa con los recuentos plaquetarios.

Distribución

El volumen de distribución de romiplostim tras la administración intravenosa de romiplostim disminuyó de forma no lineal desde 122; 78,8 a 48,2 mL/kg para dosis intravenosas de 0,3; 1,0 y 10 mcg/kg, respectivamente administradas a sujetos sanos. Esta disminución no lineal del volumen de distribución está acorde con la fijación mediada por células diana (megacariocitos y plaquetas) de romiplostim, que puede saturarse cuando se administran las dosis más altas.

Eliminación

La vida media de romiplostim en pacientes con PTI oscila entre 1 a 34 días (mediana, 3,5 días).

La eliminación de romiplostim plasmático depende en parte del receptor de la *TPO* en las plaquetas. En consecuencia, para una dosis dada los pacientes con recuentos plaquetarios elevados se asocian a bajas concentraciones plasmáticas y viceversa. En otro estudio clínico sobre PTI, no se observó acumulación plasmática tras seis dosis semanales de romiplostim (3 mcg/kg).

Poblaciones especiales

No se ha estudiado la farmacocinética de romiplostim en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La farmacocinética de romiplostim no parece estar afectada en un grado clínicamente significativo por la edad, el peso y el sexo.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de romiplostim se recogieron de dos estudios con 21 pacientes pediátricos con PTI. En el estudio S5 (195), las concentraciones de romiplostim estaban disponibles en 17 pacientes con un rango de dosis de 1 a 10 mcg/kg. En el estudio S6 (340), las concentraciones intensivas de romiplostim procedían de 4 pacientes (2 a 7 mcg/kg y 2 a 9 mcg/kg). Las concentraciones séricas de romiplostim de pacientes pediátricos con PTI estuvieron dentro del rango observado en pacientes adultos con PTI, que recibieron el mismo rango de dosis de romiplostim. De forma similar a los pacientes adultos con PTI, la farmacocinética de romiplostim fue variable en los

pacientes pediátricos con PTI y no fueron confiables ni predecibles. Sin embargo, los datos son insuficientes para extraer cualquier conclusión significativa relacionada con el impacto de la dosis y la edad en la farmacocinética de romiplostim.

Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios toxicológicos a dosis múltiple de romiplostim en ratas durante cuatro semanas y en monos durante 6 meses. En general, los efectos observados durante estos estudios estaban relacionados con la actividad trombopoyética de romiplostim y fueron similares independientemente de la duración del estudio. Las reacciones en el sitio de inyección también estaban relacionadas con la administración de romiplostim. Se ha observado mielofibrosis en la médula ósea de las ratas en todas las dosis evaluadas. En estos estudios, no se observó mielofibrosis en animales tras un periodo de recuperación de cuatro semanas después del tratamiento, lo que indicaba reversibilidad.

En estudios toxicológicos de un mes de duración en ratas y monos, se observó una disminución leve del recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina. También se detectó un efecto estimulante en la producción de leucocitos, con un ligero aumento del recuento sanguíneo periférico de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. En el estudio de larga duración con monos crónicos, no se observaron efectos en los linajes eritroides y leucocitarios al administrar romiplostim durante seis meses y disminuir su administración de tres veces a la semana a una. Además, en los estudios pivotaes de fase 3, romiplostim no afectó los linajes de glóbulos rojos y blancos en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Debido a la formación de anticuerpos neutralizantes, los efectos farmacodinámicos de romiplostim en ratas generalmente descienden con la administración prolongada. Los estudios toxicocinéticos no mostraron interacción de los anticuerpos en las concentraciones medidas. Aunque en los estudios con animales se probaron dosis elevadas, debido a las diferencias entre las especies de laboratorio y los humanos en relación con la sensibilidad ante los efectos farmacodinámicos de romiplostim y el efecto de los anticuerpos neutralizantes, no se pueden estimar los márgenes de seguridad de forma fiable.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Por tanto, el riesgo potencial de carcinogénesis en humanos sigue sin conocerse.

Toxicidad reproductora

En todos los estudios de desarrollo se formaron anticuerpos neutralizantes que pueden tener efectos inhibitorios sobre romiplostim. En los estudios de desarrollo embriofetal en ratones y ratas, sólo se observó reducción del peso corporal de la madre en ratones. En los ratones se observaron signos de aumento de pérdidas postimplantación. En los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas se observó un aumento de la duración de la gestación y un ligero aumento en la incidencia de mortalidad perinatal de las crías. Se sabe que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas y puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo y estimular la producción plaquetaria del feto. No se han observado efectos de romiplostim sobre la fertilidad en ratas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de patologías hematológicas.

Posología

Nplate debe administrarse por vía subcutánea una vez a la semana.

Dosis inicial

La dosis inicial de romiplostim es de 1 mcg/kg calculada en función del peso corporal real.

Cálculo de la dosis

El volumen para administrar romiplostim se calcula en base al peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para el cálculo de la dosis individual del paciente y el volumen de administración de romiplostim

Dosis individual del paciente (mcg)	Dosis individual del paciente (mcg) = peso (kg) x dosis en mcg/kg Al calcular la dosis inicial, se debe utilizar siempre el peso corporal real del paciente al momento de iniciar el tratamiento. <ul style="list-style-type: none">• En adultos, los ajustes de dosis posteriores se basan solo en cambios en el recuento plaquetario.• En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis posteriores se basan en cambios en el recuento plaquetario y en cambios en el peso corporal. Se recomienda reevaluar el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis individual del paciente \geq 23 mcg	Reconstituir el producto liofilizado tal y como se describe en la sección <i>Reconstitución</i> . La concentración resultante es 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 500 mcg/mL (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Si la dosis individual del paciente < 23 mcg	Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después tal y como se describe en las secciones <i>Reconstitución</i> y <i>Dilución</i> . La concentración resultante es 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 125 mcg/mL (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Ejemplo	La dosis inicial de un paciente de 10 kg es 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual del paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después tal y como se describe en las secciones <i>Reconstitución</i> y <i>Dilución</i> . La concentración resultante es 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0,08 mL

Ajustes de la dosis

Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente al momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$. Hay que evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Posteriormente hay que evaluar los recuentos plaquetarios

mensualmente y realizar los ajustes de dosis precisos, de acuerdo con la guía para el ajuste de dosis (Tabla 2) para mantener el recuento plaquetario dentro del rango recomendado. Ver tabla 2 para ajustes de dosis y supervisión. No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg.

Tabla 2. Guía para el ajuste de dosis basado en el recuento plaquetario

Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción
< 50	Aumentar la dosis semanal en 1 mcg/kg.
> 150 durante dos semanas consecutivas	Disminuir la dosis semanal en 1 mcg/kg.
> 250	No administrar; continuar controlando el recuento plaquetario semanalmente. Después de que el recuento plaquetario haya descendido a < 150 x 10 ⁹ /L, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en 1 mcg/kg.

Debido a la variabilidad interindividual de la respuesta plaquetaria, en algunos pacientes el recuento plaquetario puede caer bruscamente por debajo de 50 x 10⁹/L tras reducir la dosis o la discontinuación del tratamiento. En estos casos, si es clínicamente adecuado, pueden considerarse niveles de corte del recuento plaquetario más elevados para la reducción de dosis (200 x 10⁹/L) y la discontinuación del tratamiento (400 x 10⁹/L) de acuerdo con el criterio médico.

La pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado debe motivar la búsqueda de los factores causales (ver sección *Advertencias y precauciones*, pérdida de respuesta a romiplostim).

Discontinuación del tratamiento

Debe interrumpirse la administración de romiplostim si tras cuatro semanas de tratamiento a la mayor dosis semanal de 10 mcg/kg, el recuento plaquetario no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente relevantes.

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica por el médico tratante quien debe decidir la continuación del tratamiento de manera individualizada, y en pacientes no esplenectomizados, se debe incluir la evaluación relacionada a esplenectomía. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la discontinuación del tratamiento (ver sección *Advertencias y precauciones*).

Reconstitución

Nplate es un medicamento estéril, sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir siguiendo las recomendaciones de buena práctica aséptica.

Nplate 250 microgramos, polvo para solución inyectable

Nplate 250 microgramos, polvo para solución inyectable, se debe reconstituir con 0,72 mL de agua para inyectables estéril para producir un volumen de producto final de 0,5 mL. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

Nplate 500 microgramos, polvo para solución inyectable

Nplate 500 microgramos, polvo para solución inyectable, se debe reconstituir con 1,2 mL de agua para inyectables estéril para producir un volumen de producto final de 1 mL. En cada vial se incluye una

cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

Contenido del vial:

Vial de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el vial		Volumen de agua para inyectables estéril		Volumen y producto final	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1,20 mL	=	500 mcg en 1,00 mL	500 mcg/mL

Para reconstituir el medicamento sólo se debe utilizar agua para inyectables estéril. No utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

El agua para inyectables debe inyectarse en el vial. Durante la reconstitución, debe realizarse un movimiento circular suave e invertir el contenido del vial. No agite ni sacuda vigorosamente el vial. Por lo general, se tarda menos de 2 minutos en realizar la disolución de Nplate. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas o decoloración antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas o decoloración.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección *Condiciones de conservación.*

El descarte del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él debe realizarse según la normativa local.

Dilución (se requiere cuando el cálculo de la dosis individual del paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes designados de agua para inyectables estéril resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de viales. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg, se requiere una dilución adicional para asegurar la dosis exacta. Diluir con **solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes**, para una concentración final de 125 mcg/mL (ver tabla a continuación).

Guías de dilución:

Vial de un solo uso de Nplate	Añadir este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes al vial reconstituido	Concentración después de dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3,75 mL	125 mcg/mL

Para diluir sólo se debe utilizar solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes. No utilizar solución de dextrosa (5%) o agua para inyectables estéril para la dilución. No se han estudiado otros diluyentes.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento reconstituido, ver sección *Condiciones de conservación.*

Modo de administración

Vía subcutánea.

Una vez reconstituido el polvo, la solución inyectable de Nplate se administra por vía subcutánea. El volumen de inyección puede ser muy pequeño. Durante la preparación de Nplate, se debe tener cuidado en el cálculo de la dosis y de la reconstitución con el volumen correcto de agua para inyectables estéril. Si la dosis individual calculada del paciente es menor de 23 mcg, para asegurar una dosis exacta, se requiere una dilución con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes (ver sección *Dilución*). Debe prestarse una atención especial al volumen de Nplate que se extrae del vial para la administración subcutánea. Debe emplearse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Los pacientes pediátricos no se deben autoadministrar Nplate.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección *Reconstitución*.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad (ver sección *Farmacodinamia*). Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución teniendo en cuenta el reducido número de pacientes de edad avanzada incluidos en los estudios clínicos realizados hasta la fecha.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de romiplostim en niños menores de 1 año de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child-Pugh ≥ 7) excepto que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la TPO (ver sección *Advertencias y precauciones*).

Si el uso de romiplostim se considera necesario, el recuento de plaquetas debe controlarse estrechamente para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos formales en esta población de pacientes. Nplate debe administrarse con precaución a estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula cualitativa y cuantitativa* o a las proteínas derivadas de *E. coli*.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Recurrencia de trombocitopenia y hemorragia tras la discontinuación del tratamiento

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras discontinuar el tratamiento con romiplostim. Existe mayor riesgo de hemorragias si se suspende el tratamiento con romiplostim mientras están siendo administrados medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y tratados médicamente para evitar las hemorragias tras la discontinuación del tratamiento con romiplostim. Se

recomienda que, si se discontinúa el tratamiento con romiplostim, se reinicie el tratamiento para la PTI conforme a las recomendaciones de tratamiento actuales. El tratamiento médico adicional puede incluir la discontinuación del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios y/o ambos, la reversión de la anticoagulación o el tratamiento complementario con plaquetas.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se cree que el aumento de la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la *TPO*, que conlleva un aumento de la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, que consecuentemente liberarían citocinas. Los cambios morfológicos de las células de la sangre periférica pueden sugerir un aumento de la reticulina, que puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea. Por tanto, se recomienda realizar análisis para detectar anomalías morfológicas celulares utilizando un frotis de sangre periférica y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con romiplostim. Ver la sección *Reacciones adversas* para obtener información relativa a los aumentos de reticulina observados durante los estudios clínicos con romiplostim.

Si se observa pérdida de eficacia y un frotis de sangre periférica anormal, se deberá discontinuar la administración de romiplostim, realizar una exploración física y evaluar la necesidad de realizar una biopsia de médula ósea con la tinción adecuada para detectar la presencia de reticulina. Si se encuentra disponible, se deberá comparar con una biopsia de médula ósea anterior. Si se mantiene la eficacia, pero se observa un frotis sanguíneo periférico anormal, el médico deberá seguir el criterio clínico adecuado, incluyendo evaluar la realización de una biopsia de médula ósea, y un análisis riesgo-beneficio de romiplostim y opciones alternativas para el tratamiento de la PTI.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos plaquetarios por encima del rango normal suponen riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. La incidencia de eventos trombóticos/tromboembólicos observada en los estudios clínicos fue 6,0% con romiplostim y 3,6% con placebo. Se debe tener precaución cuando se administre romiplostim a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo incluyendo, pero no limitados a, factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y fumadores.

Se han reportado casos de eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa portal, en pacientes con enfermedad hepática crónica en tratamiento romiplostim. Romiplostim debe utilizarse con precaución en esta población. Deben seguirse las recomendaciones para el ajuste de la dosis (ver sección *Posología y modo de administración*).

Errores de medicación

Los errores de medicación, incluyendo sobredosis e infradosis, se han reportado en pacientes que reciben Nplate, se deben seguir las guías de cálculo de dosis y ajuste de dosis. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación exacta depende de una dilución adicional tras la reconstitución, lo que puede aumentar el riesgo de errores de medicación (ver sección *Posología y modo de administración*).

La sobredosis puede dar lugar a un aumento excesivo de los recuentos plaquetarios asociados con las complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, interrumpir Nplate y supervisar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. Una dosis insuficiente puede dar lugar a unos recuentos plaquetarios menores de lo esperado y posible sangrado. Se debe controlar el recuento plaquetario de los pacientes que reciben Nplate (ver secciones *Posología y modo de administración*, *Advertencias y precauciones* y *Sobredosis y tratamiento*).

Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

El balance riesgo/beneficio para romiplostim se ha establecido como favorable sólo para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a PTI crónica. No se debe utilizar romiplostim en otras condiciones clínicas asociadas a trombocitopenia.

El diagnóstico de la PTI en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia, en particular, el diagnóstico de SMD. Se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, principalmente en pacientes mayores de 60 años de edad, que presenten síntomas sistémicos o signos anormales, como aumento de las células blásticas periféricas.

En estudios clínicos de romiplostim en pacientes adultos con SMD, se observaron casos de incremento transitorio del recuento de células blásticas y se reportaron casos de progresión de la enfermedad de SMD a leucemia mieloide aguda (LMA). Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con SMD tratados con romiplostim se discontinuó prematuramente debido a un exceso en el número de progresiones de la enfermedad a LMA y un aumento en los blastos circulantes de más del 10% en pacientes que recibieron romiplostim. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA en comparación con los de SMD de riesgo más bajo.

Romiplostim no se debe utilizar para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD ni a ninguna otra causa de trombocitopenia que no sea la PTI, fuera de estudios clínicos.

Pérdida de respuesta a romiplostim

Una pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de los factores causales incluyendo la inmunogenicidad (ver sección *Reacciones adversas*) y el aumento de reticulina en la médula ósea (ver más arriba).

Efectos del romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (incremento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos), así como en pacientes con PTI. Pueden ocurrir anemia y leucocitosis concomitante (dentro de un intervalo de 4 semanas) en pacientes independientemente de que hayan sido esplenectomizados. Sin embargo, se han observado con más frecuencia en pacientes que han sido esplenectomizados. Debería considerarse el control de dichos parámetros en los pacientes en tratamiento con romiplostim.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las potenciales interacciones de romiplostim con medicamentos administrados conjuntamente, como consecuencia de la unión a proteínas plasmáticas.

Los medicamentos empleados en el tratamiento de la PTI en combinación con romiplostim en estudios clínicos fueron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos plaquetarios fuera del intervalo recomendado (ver sección *Posología y modo de administración*).

Puede reducirse o interrumpirse la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina cuando se administran en combinación con romiplostim (ver sección *Farmacodinamia*). Cuando se reduzcan o discontinúen otros tratamientos para la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar que se sitúen fuera del intervalo recomendado (ver sección *Posología y modo de administración*).

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección *Posología y modo de administración*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de romiplostim en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado que romiplostim cruza la barrera placentaria y aumenta los recuentos plaquetarios fetales. En estudios con animales, también se observó pérdida posimplementación y un ligero aumento en la mortalidad perinatal de las crías (ver sección *Datos preclínicos de seguridad*).

Romiplostim no está recomendado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si romiplostim y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con romiplostim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nplate sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. En los ensayos clínicos, algunos pacientes experimentaron mareos transitorios leves a moderados.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibieron romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, la incidencia global de todas las reacciones adversas en pacientes tratados con romiplostim fue de 91,5% (248/271). La duración media de exposición a romiplostim en esta población en estudio fue de 50 semanas.

Las reacciones adversas de mayor gravedad que pueden ocurrir durante el tratamiento con Nplate incluyen: recurrencia de trombocitopenia y sangrado después de la discontinuación del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea, complicaciones trombóticas/tromboembólicas, errores de medicación y progresión de SMD existente a LMA. Las reacciones adversas más frecuentes observadas incluyen reacciones de hipersensibilidad (incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema) y cefalea.

Listado tabulado de eventos adversos

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de

frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Conjuntivitis*** Infección en el oído*** Sinusitis***	Gripe Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Mieloma múltiple Mielofibrosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trastornos de la médula ósea* Trombocitopenia* Anemia	Anemia aplásica Insuficiencia de la médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitemia Recuento plaquetario aumentado Recuento plaquetario anormal
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Anorexia Pérdida de apetito Deshidratación Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Migraña Parestesia	Clonus Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transverso
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival Alteración de la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiloedema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolismo periférico Isquemia periférica Flebitis Tromboflebitis superficial Trombosis Eritromelalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo***	Embolia pulmonar*	Tos Rinorrea Garganta seca Disnea Congestión nasal Dolor al respirar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la zona superior del abdomen***	Náuseas Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia	Vómitos Hemorragia rectal Mal aliento Disfagia Trastorno del reflujo gastroesofágico Hematoquecia Hemorragia bucal Malestar estomacal Estomatitis Decoloración dental
Trastornos hepatobiliares			Trombosis venosa portal Aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Equimosis Erupción	Alopecia Reacción de fotosensibilidad Acné Dermatitis de contacto Sequedad de piel Eczema Eritema Erupción exfoliativa Crecimiento de pelo anormal Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulos en la piel Olor anormal de la piel Urticaria

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dolor en las extremidades Dolor en la espalda Dolor óseo	Tensión muscular Debilidad muscular Dolor en el hombro Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios			Presencia de proteínas en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico Enfermedad semejante a la gripe Dolor Astenia Pirexia Escalofríos Irritación en el lugar de la inyección Hinchazón periférica***	Hemorragia en el lugar de la inyección Dolor en el pecho Irritabilidad Malestar Edema facial Sensación de calor Sensación de inquietud
Exploraciones complementarias			Aumento de presión arterial Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la temperatura corporal Pérdida de peso Aumento de peso
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

* ver sección *Advertencias y precauciones*

** Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema

*** Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos

Población pediátrica

En los estudios pediátricos, se trataron 282 pacientes pediátricos con PTI con romiplostim en 2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados. La mediana de duración de exposición fue de 65,4 semanas. El perfil global de seguridad fue similar a lo observado en los estudios en pacientes adultos.

Las reacciones adversas pediátricas derivan de cada uno de los grupos de seguridad pediátricos con PTI aleatorizados (2 estudios clínicos controlados) y de los grupos de seguridad pediátricos con PTI (2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados) donde la incidencia en los pacientes fue al menos un 5% superior en la rama romiplostim comparado con la rama placebo y al menos un 5% de incidencia en los pacientes tratados con romiplostim.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos con PTI a partir de 1 año fueron infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, tos, dolor orofaríngeo, dolor abdominal en la zona superior del abdomen, diarrea, erupción, pirexia, contusión (reportados como muy frecuentes ($\geq 1/10$)), y faringitis, conjuntivitis, infección en el oído, gastroenteritis, sinusitis, púrpura, urticaria e hinchazón periférico (reportados como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

En los estudios pediátricos, se observaron reacciones adversas adicionales, comparado con los observados en los estudios en adultos: dolor orofaríngeo, dolor abdominal en la zona superior del abdomen, rinitis, faringitis, conjuntivitis, infección en el oído, sinusitis e hinchazón periférica.

Algunas de las reacciones adversas observadas en adultos se reportaron más frecuentemente en pacientes pediátricos, como tos, diarrea, erupción, pirexia, contusión, reportados como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y púrpura y urticaria, reportados como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones listadas a continuación han sido consideradas como relacionadas con el tratamiento con romiplostim.

Eventos hemorrágicos

Durante todo el programa clínico de PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos hemorrágicos y el recuento plaquetario. Todos los eventos hemorrágicos clínicamente significativos (grado ≥ 3) ocurrieron con recuentos plaquetarios de $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos hemorrágicos grado ≥ 2 ocurrieron con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/L$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de eventos hemorrágicos entre Nplate y los pacientes tratados con placebo.

En dos estudios controlados con placebo en adultos, 9 pacientes reportaron un evento hemorrágico que se consideró serio (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; *odds ratio* [romiplostim/placebo] = 0,59; IC 95% = (0,15; 2,31)). Un 15% de los pacientes tratados con romiplostim y un 34% de los pacientes tratados con placebo (*odds ratio*; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC 95% = (0,14; 0,85)) reportaron eventos hemorrágicos que fueron de grado 2 o mayor.

En la fase 3 del estudio pediátrico, la media (DE) del número de episodios compuestos de hemorragias (ver sección *Farmacodinamia*) fue 1,9 (4,2) para la rama romiplostim y 4,0 (6,9) para la rama placebo.

Trombocitosis

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibieron romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se reportaron 3 eventos de trombocitosis, $n = 271$. No se reportaron secuelas clínicas relacionadas con el recuento plaquetario elevado en ninguno de los 3 pacientes.

La trombocitosis en pacientes pediátricos ocurrió de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), con una incidencia de pacientes de 1 (0,4%). La incidencia de pacientes fue 1 (0,4%) para cualquier grado ≥ 3 o trombocitosis grave.

Trombocitopenia después de la discontinuación del tratamiento

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibieron romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se reportaron 4 eventos de trombocitopenia tras la discontinuación del tratamiento, $n = 271$ (ver sección *Advertencias y precauciones*).

Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes adultos con SMD, se discontinuó prematuramente el tratamiento con romiplostim debido a un incremento numérico de casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA y aumento transitorio en el recuento de células blásticas en pacientes tratados con romiplostim comparado con placebo. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA (ver sección *Advertencias y precauciones*). La sobrevida global fue similar al placebo.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

En los estudios clínicos en adultos, la administración de romiplostim se discontinuó en 4 de 271 pacientes por aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En otros 6 pacientes, se observó reticulina en la biopsia de la médula ósea (ver sección *Advertencias y precauciones*).

En un estudio clínico pediátrico en curso, de los pacientes con una biopsia de médula ósea evaluable, 5 de los 27 pacientes (18,5%) desarrollaron un aumento de la reticulina en la cohorte 1 y 2 de los 4 pacientes (50,0%) desarrollaron un aumento de la reticulina en la cohorte 2. Sin embargo, ningún paciente mostró ninguna anomalía de la médula ósea que fuera inconsistente con un diagnóstico subyacente de PTI al inicio o durante el tratamiento.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, se evaluó a los pacientes adultos con PTI para detectar anticuerpos a romiplostim.

Mientras que el 5,8% y 3,9% de los pacientes fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión a romiplostim y *TPO* respectivamente, sólo 2 pacientes (0,4%) dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la *TPO* endógena. Cuatro meses después del final de la administración, ambos pacientes dieron negativo a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim. La incidencia de anticuerpos pre-existentes a romiplostim y *TPO* fue del 8,0% y 5,4%, respectivamente.

En estudios pediátricos, la incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento fue 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 tenían anticuerpos no neutralizantes de unión a romiplostim preexistentes al inicio. Adicionalmente, 2,5% (7/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) de los pacientes tuvieron anticuerpos de unión a la *TPO* en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 tenían anticuerpos no neutralizantes de unión a la *TPO* preexistentes. Todos los pacientes dieron negativo a la actividad neutralizante de la *TPO*.

En un estudio post-comercialización, se incluyeron 19 pacientes pediátricos confirmados. La incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim después del tratamiento fue 16% (3/19), de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim. No se detectaron anticuerpos de unión a *TPO*. Se incluyeron 184 pacientes adultos confirmados en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de anticuerpos de unión después del tratamiento fue de 3,8% (7/184) a romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) de pacientes adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra la *TPO*.

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se origine inmunogenicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No se observaron reacciones adversas en ratas a las que se administró una dosis única de 1.000 mcg/kg o en monos tras la administración repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ó 50 veces la dosis clínica máxima de 10 mcg/kg, respectivamente).

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, interrumpir Nplate y controlar el recuento plaquetario. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver secciones *Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones*).

Ante una eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Cuando se conserve en el embalaje original, puede estar fuera de la heladera durante un período máximo de 24 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Después de la reconstitución: Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto durante 24 horas a 25°C y durante 24 horas entre 2°C y 8°C, si se mantiene protegido de la luz y en el vial original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25°C ó 24 horas en la heladera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

Tras la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto durante 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantiene en una jeringa desechable, o 4 horas en la heladera (entre 2°C y 8°C), cuando el producto diluido se mantiene en el vial original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento diluido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 4 horas a 25°C en las jeringas desechables o 4 horas en los viales originales en la heladera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

PRESENTACIONES

Cada vial de Nplate, polvo color blanco para solución inyectable, contiene:

- 250 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 0,5 mL de solución contiene 250 mcg de romiplostim (500 mcg/mL).
- 500 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 1 mL de solución contiene 500 mcg de romiplostim (500 mcg/mL).

El vial es de una sola dosis (vidrio transparente tipo 1) con tapón (caucho clorobutilo), precinto (aluminio) y una tapa tipo *flip-off* (polipropileno). La tapa del vial de 250 mcg es roja y la tapa del vial de 500 mcg es azul.

Cada envase contiene 1 ó 4 viales de romiplostim.

Puede que solamente estén comercializados algunas presentaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL.

CERTIFICADO N°: 56.092

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
Olivos (1636), Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Elaboración y acondicionamiento primario:

Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110
20900 Monza
Italia

Acondicionamiento secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31 Km 24,6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Fecha de última revisión:

SmPC - Enero 2018



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2019-58514191

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.15 18:05:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.15 18:05:38 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Nplate®
Romiplostim
Polvo para solución inyectable
250 mcg/0,5 mL
500 mcg/1 mL
Vía subcutánea

Elaborado en Italia

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nplate y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nplate
3. Cómo usar Nplate
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nplate
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nplate y para qué se utiliza

El principio activo de Nplate es romiplostim, que es una proteína utilizada para tratar los recuentos bajos de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI). La PTI es una enfermedad en la que el sistema inmune de su cuerpo destruye sus propias plaquetas. Las plaquetas son las células de la sangre que ayudan a cicatrizar las heridas y forman coágulos de sangre. Los recuentos de plaquetas muy bajos pueden causar hematomas y hemorragias graves.

Nplate se utiliza en pacientes de 1 año o mayores a los que se les podría o no haber extirpado el bazo por la PTI crónica y que han sido previamente tratados con corticosteroides o inmunoglobulinas, pero estos tratamientos no han funcionado.

Nplate funciona estimulando la médula ósea (parte del hueso que genera las células sanguíneas) para que produzca más plaquetas. Esto debería ayudar a evitar los hematomas y las hemorragias relacionadas con la PTI.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Nplate

No use Nplate:

- si es alérgico a romiplostim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si es alérgico a otros medicamentos producidos mediante tecnología del ADN que utiliza el microorganismo *Escherichia coli* (*E. coli*).

Advertencias y precauciones

- Si deja de tomar Nplate es probable que vuelva a tener un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia). Si deja de tomar Nplate, su recuento de plaquetas tendrá que ser controlado, y su médico le comentará las precauciones adecuadas.
- Si tiene riesgo de aparición de coágulos en la sangre o si los coágulos sanguíneos son frecuentes en su familia. El riesgo de coágulos en la sangre puede estar aumentado también si:
 - tiene problemas en el hígado;
 - es usted una persona anciana (≥ 65 años);
 - está postrado en la cama;
 - tiene cáncer;
 - está tomando píldoras anticonceptivas o terapia hormonal sustitutiva;
 - se ha sometido recientemente a cirugía o ha padecido de una lesión;
 - es obeso (sobrepeso);
 - es fumador.

Consulte a su médico antes de empezar a usar Nplate.

Si presenta un recuento de plaquetas muy alto, puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos. Su médico ajustará su dosis de Nplate para asegurarse de que su recuento de plaquetas no sea demasiado alto.

Cambios en la médula ósea (aumento de reticulina y posible fibrosis en la médula ósea)

El uso a largo plazo de Nplate puede causar cambios en su médula ósea. Estos cambios pueden llevar a que tenga las células de la sangre anormales o que su cuerpo produzca menor número de células sanguíneas. La forma leve de estos cambios en la médula ósea se llama “aumento de reticulina” y se ha observado en los ensayos clínicos de Nplate. Se desconoce si esto podría progresar a una forma más grave llamada “fibrosis”. Pueden aparecer señales de cambios en la médula ósea como anomalías en sus análisis de sangre. Su médico decidirá si un análisis anormal de sangre significa que se debería hacer un análisis de la médula ósea o si debe interrumpir el tratamiento con Nplate.

Empeoramiento del cáncer sanguíneos

Su médico puede decidir realizar una biopsia de la médula ósea si considera que es necesario asegurarse que tiene PTI y no otra enfermedad como Síndrome Mielodisplásico (SMD). Si usted padece SMD y recibe Nplate, puede presentar un aumento del recuento de células blásticas y un empeoramiento de SMD hasta progresar a una leucemia mieloide aguda, que es un tipo de cáncer de la sangre.

Pérdida de respuesta a romiplostim

Si presenta pérdida de respuesta a romiplostim o imposibilidad de mantener una respuesta a las plaquetas durante el tratamiento con romiplostim, su médico averiguará los motivos, incluyendo si está presentando aumento en las fibras de médula ósea (reticulina) o si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de romiplostim.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Nplate en niños menores de 1 año.

Uso de Nplate con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si está también tomando otros medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos (tratamiento con anticoagulantes o antiplaquetarios) existe un mayor riesgo de hemorragias. Su médico le comentará sobre este tema.

Si está tomando corticosteroides, danazol y/o azatioprina, que los podría estar recibiendo para tratar su PTI, puede que haya que reducir o discontinuar su administración al combinarlos con Nplate.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar Nplate durante el embarazo a menos que su médico se lo indique.

Se desconoce si romiplostim se excreta en la leche humana. No se recomienda utilizar Nplate durante la lactancia. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con romiplostim debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el bebé y las ventajas del tratamiento con romiplostim para la paciente.

Conducción y uso de máquinas

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas, ya que algunos de los efectos adversos (ej: episodios temporales de mareos) pueden alterar su capacidad para llevar a cabo estas actividades de forma segura.

3. Cómo usar Nplate

Adultos y niños (de 1 a 17 años):

Nplate debe administrarse bajo la supervisión directa de un médico que controle con precisión la cantidad de Nplate administrada.

Nplate se administra una vez a la semana mediante inyección debajo de la piel (subcutánea).

La dosis inicial es de 1 microgramo de Nplate por kilogramo de peso corporal una vez por semana. Su médico le indicará la cantidad de Nplate que debe utilizar. Nplate debe inyectarse una vez a la semana para el mantenimiento de los recuentos de plaquetas. Su médico le solicitará análisis de sangre regularmente para evaluar de qué manera están respondiendo sus plaquetas y ajustar la dosis si fuera necesario.

Una vez que su recuento de plaquetas esté controlado, su médico seguirá solicitándole análisis de sangre de control. Su dosis puede ajustarse más adelante a fin de mantener un control a largo plazo de su recuento de plaquetas.

Niños (de 1 a 17 años): además de ajustar la dosis en base a los recuentos de plaquetas, su médico también revisará de forma regular su peso para ajustar su dosis.

Si usa más Nplate del que debe

Su médico se asegurará de que usted reciba la cantidad adecuada de Nplate. Si ha recibido más Nplate del que debiera, puede que no presente ningún síntoma físico pero sus niveles de plaquetas en sangre pueden aumentar a niveles muy altos y esto puede aumentar el riesgo de coagulación de la sangre. Por tanto, si su médico sospecha que ha recibido más Nplate del que debiera, se recomienda que sea controlado para observar cualquier signo o síntoma de efectos secundarios y que se le administre el tratamiento adecuado de inmediato.

Si usa menos Nplate del que debe

Su médico se asegurará de que usted reciba la cantidad adecuada de Nplate. Si ha recibido menos Nplate del que debe, puede que no presente ningún síntoma físico pero sus niveles de plaquetas en sangre pueden disminuir a niveles bajos y esto puede producir riesgo de sangrado. Por tanto, si su médico sospecha que ha recibido menos Nplate del que debiera, se recomienda que sea controlado para observar cualquier signo o síntoma de efectos secundarios y que se le administre el tratamiento adecuado de inmediato.

Si olvidó usar Nplate

Si olvida una dosis de Nplate, su médico le indicará cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Nplate

Si deja de utilizar Nplate, es probable que vuelva a presentar un recuento de plaquetas bajo (trombocitopenia). Su médico decidirá si debe dejar de tomar Nplate.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos en adultos con PTI

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza;
- reacción alérgica;
- infección de las vías aéreas superiores.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- alteración en la médula ósea, incluyendo aumento de las fibras de la médula ósea (reticulina);
- dificultad para conciliar el sueño (insomnio);
- mareos;
- hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia);
- migraña;
- enrojecimiento de la piel (rubor);
- coágulo de sangre en una arteria del pulmón (embolia pulmonar);
- náuseas;
- diarrea;
- dolor abdominal;
- indigestión (dispepsia);
- estreñimiento;

- picor en la piel (prurito);
- sangrado debajo de la piel (equimosis);
- hematomas (contusión);
- erupción cutánea;
- dolor en la articulación (artralgia);
- dolor muscular o debilidad (mialgia);
- dolor en manos y pies;
- espasmo muscular;
- dolor de espalda;
- dolor de huesos;
- cansancio (fatiga);
- reacción en el lugar de la inyección;
- hinchazón en las manos y los pies (edema periférico);
- síntomas similares a la gripe (enfermedad similar a la gripe);
- dolor;
- debilidad (astenia);
- fiebre (pirexia);
- escalofríos;
- contusión;
- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar (angioedema);
- gastroenteritis;
- palpitaciones.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas (pueden ser observados en análisis de sangre u orina)

- recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia) y recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia) tras interrumpir el tratamiento con Nplate;
- recuento de plaquetas más elevado de lo normal (trombocitosis);
- anemia.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- alteración de la médula ósea; trastorno de la médula ósea que provoca cicatrización (mielofibrosis); aumento del tamaño del bazo (esplenomegalia); sangrado de la vagina (hemorragia vaginal), sangrado en el recto (hemorragia rectal); sangrado de la boca (hemorragia bucal); sangrado en el lugar de la inyección (hemorragia en el lugar de la inyección);
- ataque al corazón (infarto de miocardio); aumento de la frecuencia cardíaca;
- mareo o sensación giratoria (vértigo);
- problemas con los ojos incluyendo: sangrado en los ojos (hemorragia conjuntival); dificultad para enfocar o visión borrosa (trastorno de acomodación visual, papiloedema o trastorno de los ojos); ceguera; picor en los ojos (prurito ocular); aumento de lágrimas (aumento del lagrimeo); o alteraciones visuales;
- problemas con el sistema digestivo incluyendo: vómitos; mal aliento (halitosis); dificultad para tragar (disfagia); indigestión o acidez gástrica (trastorno de reflujo gastroesofágico); sangre en las heces (hematoquecia); malestar estomacal; úlceras en la boca o ampollas en la boca (estomatitis); dientes decolorados (decoloración dental);
- pérdida de peso; aumento de peso; intolerancia al alcohol; pérdida de apetito (anorexia o disminución de apetito); deshidratación;
- sensación general de malestar (malestar); dolor en el pecho; irritabilidad; hinchazón de la cara (edema facial); sensación de calor; aumento de la temperatura corporal; sensación nerviosa;

- gripe; infección localizada; inflamación de las fosas de la nariz y la garganta (nasofaringitis);
- problemas en la nariz y la garganta incluyendo: tos; secreción nasal (rinorrea); garganta seca; falta de aliento o dificultad en respirar (disnea); congestión nasal; dolor al respirar (respiración dolorosa);
- articulaciones hinchadas doloridas, causadas por el ácido úrico (producto de degradación de los alimentos) (gota);
- rigidez muscular; debilidad muscular; dolor de hombros; contracciones musculares;
- problemas con el sistema nervioso incluyendo contracciones musculares involuntarias (clonus); sentido del gusto distorsionado (disgeusia); disminución del sentido del gusto (hipogeusia); sensación de disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoaestesia); alteraciones en las funciones nerviosas en brazos y piernas (neuropatía periférica); coágulo sanguíneo en el seno transversal (trombosis de seno transversal);
- depresión; sueños anormales;
- pérdida de cabello (alopecia); sensibilidad a la luz (reacción de fotosensibilidad); acné; reacción alérgica en la piel por el contacto de alérgenos (dermatitis de contacto); manifestaciones de la piel con erupción y ampollas (eczema); piel seca; enrojecimiento de la piel (eritema); descamación grave o erupción descamativa (erupción exfoliativa); crecimiento anormal del pelo; engrosamiento y picor de la piel por rascarse repetidamente (prurigo); sangrado debajo de la superficie de la piel o moretones debajo de la piel (purpura); erupción de la piel con picor (erupción papular); erupción de la piel con picor (erupción pruriginosa); erupción con picor generalizada (urticaria); protuberancia en la piel (nódulo en la piel); olor anormal de la piel (olor anormal de la piel);
- problemas con la circulación incluyendo coágulos sanguíneos en la vena del hígado (trombosis de la vena porta); trombosis venosa profunda; presión sanguínea baja (hipotensión); aumento de la presión sanguínea; bloqueo de un vaso sanguíneo (embolismo periférico); flujo sanguíneo reducido en las manos, tobillos o pies (isquemia periférica); hinchazón y coagulación en una vena, que puede ser extremadamente blanda al tacto (flebitis o tromboflebitis superficial); coagulación sanguínea (trombosis);
- una alteración rara caracterizada por períodos de dolor con quemazón, enrojecimiento y calor en los pies y manos (eritromelalgia).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas (pueden ser observados en análisis de sangre u orina)

- un tipo raro de anemia en la cual las células rojas de la sangre, las células blancas de la sangre y las plaquetas están reducidas en número (anemia aplásica);
- aumento del recuento de las células blancas de la sangre (leucocitosis);
- exceso en la producción de plaquetas (trombocitemia); aumento en el recuento de plaquetas; recuento anormal de las células de la sangre que previenen las hemorragias (recuento de plaquetas anormal);
- alteraciones en algunos análisis de la sangre (aumento de las transaminasas; aumento de lactato deshidrogenasa de la sangre);
- o cáncer de las células blancas de la sangre (mieloma múltiple);
- proteínas en la orina.

Posibles efectos adversos en niños con PTI

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- infección de las vías aéreas superiores;
- dolor en la boca y en la garganta (dolor orofaríngeo);
- picor, secreción nasal o nariz tapada (rinitis);
- tos;
- dolor en la parte alta del abdomen;
- diarrea;

- erupción;
- fiebre (pirexia);
- hematoma (contusión).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- gastroenteritis;
- dolor de garganta e incomodidad al tragar (faringitis);
- inflamación de los ojos (conjuntivitis);
- infección en el oído;
- inflamación de los senos paranasales (sinusitis);
- hinchazón en las extremidades, manos / pies;
- hemorragia debajo de la superficie de la piel o hematomas debajo de la piel (púrpura);
- erupción con picor (urticaria).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- recuento de plaquetas más alto de lo normal (trombocitosis).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nplate

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de Vto. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Cuando se conserve en el embalaje original, este medicamento puede estar fuera de la heladera durante un período máximo de 24 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nplate

- El principio activo es romiplostim.

Cada vial de Nplate 250 microgramos, polvo para solución inyectable, contiene un total de 375 microgramos de romiplostim. Se ha añadido un volumen adicional en cada vial para asegurar que se pueden administrar 250 microgramos de romiplostim. Tras la


 FARM. Mariana Arcaya Garralda
 Co Directora Técnica/ Apoderada
 Argencin Biotecnología de Argentina S.R.L.

disolución, un volumen de producto final de 0,5 mL de solución contiene 250 microgramos de romiplostim (500 microgramos/mL).

Cada vial de Nplate 500 microgramos, polvo para solución inyectable, contiene un total de 625 microgramos de romiplostim. Se ha añadido un volumen adicional en cada vial para asegurar que se pueden administrar 500 microgramos de romiplostim. Tras la disolución, un volumen de producto final de 1 mL de solución contiene 500 microgramos de romiplostim (500 microgramos/mL).

- Los demás componentes son manitol, sacarosa, l-histidina, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

Nplate es un polvo color blanco para solución inyectable que se suministra en un vial de vidrio de una única dosis.

Cada envase contiene 1 ó 4 viales de 250 microgramos (tapón rojo) ó 500 microgramos (tapón azul) de romiplostim.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose a Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame al ANMAT al 0800-333-1234”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL.

CERTIFICADO N°: 56.092

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
Olivos (1636), Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Elaboración y acondicionamiento primario:

Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110
20900 Monza
Italia

Acondicionamiento secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31 Km 24,6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Fecha de última revisión:

SmPC - Enero 2018

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Reconstitución:

Nplate es un producto estéril, sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir siguiendo las recomendaciones de buena práctica aséptica.

- **Nplate 250 microgramos, polvo para solución inyectable**, se debe reconstituir con 0,72 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen final de 0,5 mL. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).
- **Nplate 500 microgramos, polvo para solución inyectable**, se debe reconstituir con 1,2 mL de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen final de 1 mL. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

Contenido del vial:

Vial de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el vial		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen y producto final	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	+	1,20 mL	=	500 mcg en 1,00 mL	500 mcg/mL

Solo se debe utilizar agua estéril para preparaciones inyectables para reconstituir el medicamento. No deben utilizarse soluciones de cloruro sódico o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

El agua para preparaciones inyectables debe inyectarse en el vial. Durante la disolución, debe realizarse un movimiento circular suave e invertir el contenido del vial. **No hay que sacudir ni agitar vigorosamente el vial.** Por lo general, se tarda menos de 2 minutos en realizar la disolución de Nplate. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas o decoloraciones antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas y/o decoloración.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25°C ó 24 horas en la heladera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución (se requiere cuando el cálculo de la dosis individual del paciente es menor a 23 mcg).

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes designados de agua estéril para preparaciones inyectables resulta en una concentración de 500 mcg/mL en todos los tamaños de viales. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg, se requiere una dilución adicional para la dosis de 125 mcg/mL con **solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes**, para asegurar una dosis exacta (ver tabla abajo).

Guías de dilución:

Vial de un solo uso de Nplate	Añadir este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) estéril y sin conservantes para vial reconstituido	Concentración después de dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL
500 mcg	3,75 mL	125 mcg/mL

La solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes solo se debe utilizar para dilución. No se debe utilizar para la dilución dextrosa (5%) en agua o agua estéril para preparaciones inyectables. No se ha probado ningún otro diluyente.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento diluido se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 4 horas a 25°C en las jeringas desechables o 4 horas en los viales originales en la heladera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2019-58514191

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.15 16:11:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.15 16:11:26 -03:00