



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4583

BUENOS AIRES, 16 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007810-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de AMGEN EUROPE B.V., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NPLATE / ROMIPLOSTIM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE 250 µg/0,5 ml – 500 µg/1 ml, aprobada por Certificado N° 56.092.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 4583

Que a fojas 77 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NPLATE / ROMIPLOSTIM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE 250 µg/0,5 ml - 500 µg/1 ml, aprobada por Certificado N° 56.092 y Disposición N° 1244/11, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de AMGEN EUROPE B.V., cuyos textos constan de fojas 36 a 68.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1244/11 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 46, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4583**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.092 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RA

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007810-13-0

DISPOSICIÓN N° **4583**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4583**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.092 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de AMGEN EUROPE B.V., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NPLATE / ROMIPLOSTIM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE 250 µg/0,5 ml – 500 µg/1 ml.-

δ

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1244/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023144-10-3.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 1244/11.- | Prospectos de fs. 36 a 68, corresponde desglosar de fs. 36 a 46.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

RAA

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., representante en nuestro país de AMGEN



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

EUROPE B.V., Titular del Certificado de Autorización N° 56.092 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....16 JUL 2013.....,del mes
de.....

WA

Expediente N° 1-0047-0000-007810-13-0

DISPOSICIÓN N° **4583**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



4583

Nplate®

Romiplostim

FÓRMULA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

Polvo para solución inyectable

- 250 µg/0,5 mL
- 500 µg/1 mL

Fabricado en Italia.

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 250 µg/0,5 mL contiene:

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

Cada frasco ampolla de 500 µg/1 mL contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemorrágico.

Código ATC B02BX04

FARMACOLOGÍA

Romiplostim pertenece a la clase de miméticos de trombopoyetina (TPO) y es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que señala y activa las rutas de transcripción intracelular mediante el receptor de la TPO (también denominado c-Mpl) para incrementar la producción de plaquetas. La molécula de cuerpo peptídico está formada por un dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1 con cada subunidad de cadena simple unida mediante enlace covalente en el extremo C a una cadena de péptidos que contiene dos dominios de unión al receptor de trombopoyetina. Romiplostim se produce por tecnología del ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*).

Romiplostim incrementa la producción de plaquetas uniéndose al receptor de la trombopoyetina y activándolo, lo cual constituye un mecanismo análogo a la trombopoyetina endógena (eTPO). El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre las células de la línea mieloide, como células progenitoras que se transforman en precursores de megacariocitos y plaquetas.

En estudios clínicos, el tratamiento con Nplate dio como resultado incrementos en el recuento de plaquetas que dependieron de las dosis. El recuento pico de plaquetas en

RA

MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH GONZALEZ
APODERADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) que recibieron una única dosis de Nplate de 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía subcutánea fue de 1,3 a 14,9 veces mayor que el recuento de plaquetas basal durante un período de 2 a 3 semanas. La respuesta fue variable entre los pacientes. Los recuentos de plaquetas de pacientes con PTI que recibieron dosis de Nplate de 1 ó 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en intervalos semanales durante 6 semanas estuvieron dentro del rango de 50 a 450 $\times 10^9/\text{L}$ en la mayoría de los pacientes, pero la respuesta fue variable. Se recomienda efectuar un ajuste de dosis de Nplate de manera individual, que debería basarse en el recuento de plaquetas observado.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de romiplostim implica una distribución mediada por células blanco a través de la unión a los receptores de la TPO de las plaquetas y los megacariocitos. Esto redundaría en un volumen de distribución y un clearance no lineales.

La concentración sérica de romiplostim administrado en dosis farmacológicamente activas ($< 3 \mu\text{g}/\text{kg}$) no pudo calcularse en la mayoría de las muestras reunidas de voluntarios sanos y pacientes con PTI pese a que se utilizó el método ELISA, muy específico y sensible, con un límite inferior de cuantificación de 18 pg/mL .

En pacientes con PTI que recibieron tratamiento semanal crónico de Nplate por vía subcutánea (duración mediana del tratamiento de 39 semanas, hasta 84 semanas para 100 pacientes), la farmacocinética de romiplostim en el rango de dosis de 3 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ indicó que se observaron concentraciones séricas pico aproximadamente de 7 a 50 horas después de la dosis (mediana: 14 horas). Los valores de vida media varían de 1 a 34 días (mediana: 3,5 días). Las concentraciones séricas difirieron entre pacientes y no estuvieron relacionadas con la dosis administrada. En parte, la eliminación del romiplostim en suero depende del receptor de la TPO de las plaquetas. En consecuencia, para una dosis determinada, los pacientes con recuentos altos de plaquetas se asocian con bajas concentraciones séricas de romiplostim y viceversa. En otro estudio clínico sobre PTI, no se observó acumulación en las concentraciones séricas después de la administración semanal de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de Nplate durante 6 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El perfil farmacocinético no fue evaluado en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

El perfil farmacocinético no fue evaluado en pacientes ≤ 18 años.

Insuficiencia hepática

El perfil farmacocinético no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

El perfil farmacocinético no fue evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH de BARTRES
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

INDICACIONES

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de dosis recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 $\mu g/kg$ basada en el peso corporal real.

Ajustes de dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 $\mu g/kg$ hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 $\mu g/kg$. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Guía para el ajuste de dosis sobre la base del recuento plaquetario

| Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L) | Acción |
|--|---|
| La dosis inicial únicamente es de 1 $\mu g/kg$ en base al peso corporal real | |
| < 50 | Aumentar la dosis en 1 $\mu g/kg$. |
| >200 durante 2 semanas consecutivas | Reducir la dosis en un 1 $\mu g/kg$ |
| > 400 | No administrar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. <ul style="list-style-type: none"> • Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$ a una dosis reducida en 1 $\mu g/kg$. |
| Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de respuesta a Nplate. | |

MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH de BARTRES
AMONERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. nac. 12143
DNI 22.539.728

Discontinuación del tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis semanal más alta de 10 µg/kg, discontinuar Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable la recurrencia de la trombocitopenia tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con terapias médicas concomitantes para la PTI

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias médicas para la PTI pueden reducirse o discontinuarse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2: Reconstitución de frascos ampolla de Nplate monodosis

| Presentación | Cantidad total por frasco ampolla de romiplostim | Agua estéril para inyectable | Volumen y producto extraíble | Concentración final |
|---------------|--|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 250 µg/0,5 mL | 375 µg | agregar 0,72 mL | = 250 µg en 0,5 mL | 500 µg/mL |
| 500 µg/1 mL | 625 µg | agregar 1,2 mL | = 500 µg en 1 mL | 500 µg/mL |

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total del paciente, en microgramos, empleando la información

sobre dosificación en **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dosis inicial y ajustes de dosis.** Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ comenzará con una dosis de 75 μg . El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 $\mu\text{g}/\text{mL}$). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 μg se divide por 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones en la administración

Se debe tener cuidado durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectables. Se debe tener sumo cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para su administración subcutánea (ver las secciones **ADVERTENCIAS** y **SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**).

CONTRAINDICACIONES

Nplate está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a productos derivados de *E.coli*, romiplostim o cualquier otro componente del producto.

ADVERTENCIAS

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de los estimuladores del receptor de la TPO.

Recurrencia de trombocitopenia tras el cese del tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor gravedad que la que estaba presente antes del tratamiento con Nplate. Existe un riesgo aumentado de hemorragia si se discontinúa el romiplostim en la presencia de anticoagulantes o agentes antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al discontinuar Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, realizar hemogramas semanales, incluyendo recuento de plaquetas, durante al menos 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con las normativas de tratamiento actuales. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la PTI de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI previo a ser tratados con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que consecuentemente liberarían citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede insinuarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

RAA
MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH DE CORTES
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Antes y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control fue comparable a Nplate en estudios clínicos. No se observó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis (ver sección **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos en el contexto de la poscomercialización.

Progresión de síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula progenitora trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. Existe una preocupación teórica de que los estimuladores del receptor de la TPO pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos de tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, se reportaron casos de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluyendo anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación incluida la sobredosis y dosis insuficiente en pacientes que recibieron Nplate. La sobredosis podría dar como resultado un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociados con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan de forma excesiva, discontinuar Nplate y controlarlos. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. La dosis insuficiente podría causar recuentos plaquetarios más bajos de lo esperado y riesgo de sangrado. Se deben controlar los recuentos plaquetarios en pacientes que reciben Nplate (ver secciones **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**).

RA

MONTE VERDE S.A.
 MARIA EDITH de BARRERA
 APODERADA

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

PRECAUCIONES

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo efecto observable sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 µg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) plasmática en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo

Estudios sobre el desarrollo embrionario mostraron que no hubo un incremento en las anomalías fetales en ratas que recibieron dosis subcutáneas de romiplostim de hasta 100 µg/kg cada dos días durante la gestación (hasta 3 veces el área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) plasmática en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). Sin embargo, el valor predictivo de estos estudios está limitado por el bajo nivel de exposición animal:humano y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento en las especies. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal realizado en ratas, en este nivel de dosis, se incrementó el número de muertes al nacer y disminuyó la sobrevivencia prenatal. Se observó un aumento en la pérdida post-implantación en ratones que recibieron una dosis subcutánea de 100 µg/kg cada tres días.

Romiplostim atraviesa la placenta en ratas y se puede producir la transmisión materna al feto en desarrollo en humanos.

No existen estudios con romiplostim en mujeres embarazadas. Nplate no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo al feto.

Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim se secreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se secretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra Nplate a mujeres que están amamantando.

Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre PTI, 55 (20%) eran ≥65 años y 27 (10%) eran ≥75. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO (ver sección

MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH DE BARRALES
APODERADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

ADVERTENCIAS: Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes).

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias médicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos sobre los ensayos de laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

| Término preferido | Romiplostim | Placebo |
|-----------------------|-------------|---------|
| | N=84 | N=41 |
| Artralgia | 26% | 20% |
| Mareos | 17% | 0% |
| Insomnio | 16% | 7% |
| Mialgia | 14% | 2% |
| Dolor en extremidades | 13% | 5% |
| Dolor abdominal | 11% | 0% |
| Dolor de hombros | 8% | 0% |
| Dispepsia | 7% | 0% |
| Parestesia | 6% | 0% |

^a Las reacciones adversas con una incidencia $\geq 5\%$ mayor en pacientes tratados con romiplostim que en pacientes con placebo

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $>5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

RA
Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos

pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia (véase sección **ADVERTENCIAS; Reparición de trombocitopenia tras el cese del tratamiento y Reticulina de médula ósea aumentada**).

Análisis de eventos de sangrado informados

En todo el programa clínico sobre PTI, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos (\geq grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o mayor.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con TPO. Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Monte Verde S.A.

Experiencia poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH DE BARTRES
APODERADA

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

En el evento de sobredosis, los recuentos plaquetarios podrían aumentar excesivamente y generar complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, discontinuar Nplate y controlar los

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAD
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con recomendaciones de dosis y de administración (véase secciones **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

EN CASO DE SOBREDOSIS, ACÉRQUESE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O CONTACTE A 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

Nplate se debe almacenar entre 2° y 8° C (Refrigerar. No congelar). Los frascos ampolla deben mantenerse en su envase para protegerlos de la luz hasta el momento de utilizarlos.

Luego de la reconstitución: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25° C y durante 24 horas entre 2°C – 8°C, cuando el producto se protege de la luz y se mantiene en un frasco original.

PRESENTACIÓN

Nplate está disponible en un envase que contiene 1 frasco de ampolla de:

- presentación de 250 µg/0,5 mL: 375 µg de romiplostim
- o
- presentación de 500 µg/1 mL: 625 µg de romiplostim

No todas las concentraciones pueden estar comercializándose.

Fecha de última versión: XXXXXXXX

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 56092

Monte Verde S.A.

Ruta Nacional 40 - E/Calles 7 y 8

Villa Aberastain - Pocito

San Juan, Argentina.

Directora Técnica: Marina L. Manzur - Farmacéutica

Elaborado por:

Patheon Italia S.p.A

Viale G.B. Stucchi 110

Monza, Italia


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728



45 83

Empaque secundario:

Amgen Europe BV

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Bajos

PA

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
MARIA EDITH de BARTRES
APODERADA

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728