

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nplate polvo para solución inyectable 250 mcg (romiplostim).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable

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

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

Para conocer la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nplate está indicado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica a partir de 1 año de edad que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (consulte las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

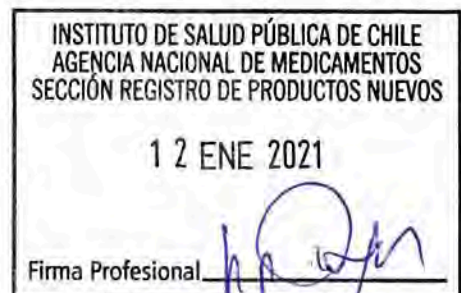
Posología

Nplate debe administrarse una vez a la semana en forma de inyección subcutánea.

Dosis inicial

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

Cálculo de la dosis



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

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)	<p>Dosis individual del paciente (mcg) = peso (kg) x dosis en mcg/kg</p> <p>Cuando se calcula la dosis inicial, se debe utilizar siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento.</p> <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 es ≥ 23 mcg	<p>Reconstituya el producto liofilizado tal y como se describe en la sección 6.6. La concentración resultante es 500 mcg/mL.</p> <p>Volumen por administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 500 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mililitro más cercana)</p>
Si la dosis individual del paciente es < 23 mcg	<p>Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado y, luego, dilúyalo tal y como se describe en la sección 6.6. La concentración resultante es 125 mcg/mL.</p> <p>Volumen por administrar (mL) = dosis individual del paciente (mcg) / 125 mcg/mL (Redondear el volumen a la centésima de mililitro más cercana)</p>
Ejemplo	<p>La dosis inicial de un paciente de 10 kg es 1 mcg/kg de romiplostim.</p> <p>Dosis individual del paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Dado que la dosis es < 23 mcg, se requiere dilución para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado y, luego, dilúyalo tal y como se describe en la sección 6.6. La concentración resultante es 125 mcg/mL.</p> <p>Volumen por administrar (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0,08 mL</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

Ajustes de la dosis

Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el 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 $\geq 50 \times 10^9/l$. Los recuentos plaquetarios deben evaluarse semanalmente hasta que se alcance un recuento estable ($\geq 50 \times 10^9/l$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Luego de esto, los recuentos plaquetarios deben medirse al menos mensualmente y se deben realizar ajustes de dosis adecuados según la tabla de ajuste de la dosis (Tabla 2) para mantener los recuentos plaquetarios dentro del rango recomendado. Consulte la tabla 2, a continuación, para ajustes de dosis y supervisión. No se debe superar la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg.

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

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	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 evaluando el recuento plaquetario semanalmente. Una vez que el recuento plaquetario baje a $< 150 \times 10^9/l$, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en 1 mcg/kg.

Debido a la variabilidad de la respuesta plaquetaria en cada persona, el recuento de plaquetas de algunos pacientes puede caer bruscamente por debajo de $50 \times 10^9/l$ tras reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. En estos casos, si es clínicamente adecuado, pueden considerarse niveles de corte del recuento plaquetario más elevados para la reducción de dosis ($200 \times 10^9/l$) y la interrupción del tratamiento ($400 \times 10^9/l$) 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 4.4, pérdida de respuesta al romiplostim).

Interrupción 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, y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individual. En los pacientes no

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

esplenectomizados, se debe incluir una evaluación relativa a la esplenectomía. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad (ver sección 5.1). Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de la pauta posológica en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución, ya que los estudios clínicos realizados hasta la fecha solo han incluido una cantidad reducida de pacientes de edad avanzada.

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 (escala Child-Pugh ≥ 7), a menos 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 trombopoyetina (TPO) (ver sección 4.4).

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos formales en estas poblaciones de pacientes. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Forma 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 estéril para preparaciones inyectables. 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 6.6). Debe prestarse una atención especial para asegurar que se extraiga el volumen apropiado de Nplate del vial para la administración subcutánea. Debe emplearse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

No se permite la autoadministración de Nplate en pacientes pediátricos.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas derivadas de *E. coli*.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento

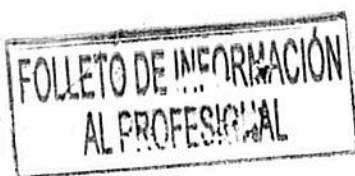
Es probable que la trombocitopenia reaparezca después de interrumpir el tratamiento con romiplostim. Existe un riesgo mayor de sangrado si se interrumpe el tratamiento con romiplostim ante la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes se deben someter a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y se deben tratar médicamente para evitar las hemorragias después de la interrupción del tratamiento con romiplostim. Se recomienda que, si se interrumpe 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 interrupción 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 en consecuencia pueden liberar 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 sanguíneo periférico y un hemograma completo antes del tratamiento con romiplostim y durante este. Consulte la sección 4.8 para obtener información sobre los aumentos de reticulina observados durante los estudios clínicos con romiplostim.

Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis sanguíneo periférico anormal en los pacientes, deberá interrumpirse la administración de romiplostim, se realizará una exploración física y se valorará la necesidad de realizar una biopsia de médula ósea con la tinción adecuada para detectar la presencia de reticulina. Si se encuentra disponible, deberá compararse con una biopsia de médula ósea anterior. Si se mantiene la eficacia, pero se observa en los pacientes un frotis sanguíneo periférico anormal, el médico deberá seguir el criterio clínico adecuado, que incluye valorar la realización de una biopsia de médula ósea y deberá evaluar de nuevo los riesgos y beneficios de romiplostim y las opciones alternativas para el tratamiento de la PTI.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

Los recuentos plaquetarios por encima del intervalo normal suponen un riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. La incidencia de eventos trombóticos/tromboembólicos observada en los estudios clínicos fue del 6,0% con romiplostim y del 3,6% con placebo. Se debe tener precaución cuando se administre romiplostim a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia, como factores hereditarios (por ejemplo, factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ejemplo, deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y tabaquismo, entre otros.

Se han informado casos de eventos tromboembólicos (ETE), incluyendo trombosis de vena porta, en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben romiplostim. Romiplostim debe utilizarse con precaución en estas poblaciones. Deben seguirse las recomendaciones para el ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Errores de medicación

Se han informado errores de medicación, como sobredosis o subdosis, en pacientes que reciben Nplate. Deben seguirse las guías de cálculo de dosis y ajuste de dosis. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación exacta requiere una dilución adicional tras la reconstitución, lo que puede aumentar el riesgo de errores de medicación (ver sección 4.2).

La sobredosis puede dar como resultado un aumento excesivo de recuentos plaquetarios asociados con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, discontinuar el tratamiento con Nplate y supervisar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Debe supervisarse el recuento plaquetario en los pacientes que reciben Nplate (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9).

Progresión de los síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Solo se ha establecido un balance beneficio/riesgo favorable para el romiplostim en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a PTI crónica, y no se debe utilizar romiplostim en otras condiciones clínicas asociadas con la trombocitopenia.

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

En estudios clínicos en adultos con romiplostim para el tratamiento de pacientes con SMD, se informaron casos de un incremento transitorio del recuento de células blásticas y casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA. En un estudio aleatorizado controlado con placebo en sujetos con SMD, el tratamiento con romiplostim se interrumpió prematuramente debido a un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

exceso numérico de progresión de la enfermedad a LMA y un aumento de los blastos circulantes superior al 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.

El 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 4.8) 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 concomitante y leucocitosis (dentro de un intervalo de 4 semanas) en pacientes de forma independiente de la esplenectomía. Sin embargo, se han observado con más frecuencia en pacientes sometidos previamente a una esplenectomía. Debería considerarse la supervisión de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales entre el romiplostim y los medicamentos administrados conjuntamente a consecuencia de la unión a las 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 (IGIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI, deben supervisarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos plaquetarios fuera del intervalo recomendado (ver sección 4.2).

Debe reducirse o interrumpirse la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina cuando se administran en combinación con romiplostim (ver sección 5.1). Cuando se reduzcan o interrumpan otros tratamientos para la PTI, deben supervisarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar que se sitúen fuera del intervalo recomendado (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

Los datos sobre el uso de romiplostim en mujeres embarazadas son nulos o limitados.

Los estudios realizados en animales han mostrado que el romiplostim traspasa la barrera placentaria y aumenta los recuentos plaquetarios fetales. En estudios con animales, también hubo casos de pérdida posterior a la implantación y un ligero aumento en la mortalidad perinatal de las crías (ver sección 5.3).

El romiplostim está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si el romiplostim o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir un posible riesgo para recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir o suspender 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nplate tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En los estudios clínicos, algunos pacientes experimentaron episodios de mareos transitorios de leves a moderados.

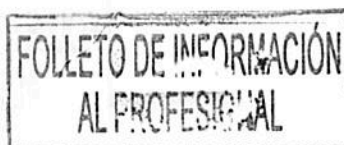
4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Según 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 la exposición al romiplostim en esta población de 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 del cese 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 (incluidos casos de erupción, urticaria y angioedema) y cefalea.

Lista tabulada de reacciones adversas



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), 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 la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Conjuntivitis*** Infección en el oído*** Sinusitis***	Influenza Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos 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 médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitemia Recuento plaquetario aumentado Recuento de plaquetas 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos Migraña Parestesia	Clonus Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transverso
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival Trastorno de la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiledema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos vasculares		Rubefacción <u>Enrojecimiento</u>	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolia periférica 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior***	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 de la vena porta 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 anormal del pelo Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulo en la piel Olor anormal de la piel Urticaria

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmos musculares 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 proteína 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 Reacción en la zona 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 traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		Contusión	

* Ver sección 4.4

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

*** Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

Población pediátrica

En los estudios pediátricos, se trataron 282 sujetos 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 sujetos adultos.

Las reacciones adversas pediátricas se derivan de cada uno de los grupos de seguridad en PTI pediátrica aleatorizados (2 estudios clínicos controlados) y de los grupos de seguridad en PTI pediátrica (2 estudios clínicos controlados y 3 no controlados) donde la incidencia en los sujetos fue al menos un 5% superior en el grupo de romiplostim comparado con el grupo de placebo, con una incidencia en los sujetos tratados con romiplostim de, al menos, el 5%.

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

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

Algunas de las reacciones adversas observadas en adultos se informaron con mayor frecuencia en los sujetos pediátricos. Esto incluye tos, diarrea, erupción, pirexia y contusión como muy frecuentes ($\geq 1/10$), y púrpura y urticaria como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Además, las reacciones que se enumeran a continuación han sido consideradas relacionadas con el tratamiento con romiplostim.

Eventos hemorrágicos

Durante todo el programa clínico sobre 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 $< 30 \times 10^9/l$. Todos 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 adultos presentaron un evento hemorrágico que se consideró grave: 5 (6,0%) con romiplostim, 4 (9,8%) con placebo; Odds Ratio (romiplostim/placebo) = 0,59; IC del 95% = (0,15; 2,31). El 15% de los pacientes tratados con



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos hemorrágicos de grado 2 o superior: Odds Ratio (romiplostim/placebo) = 0,35; IC del 95% = (0,14; 0,85).

En el estudio pediátrico de fase 3, la media (desviación estándar, DE) de la cantidad de episodios compuestos de hemorragias (ver sección 5.1) fue de 1,9 (4,2) en el grupo de romiplostim y de 4,0 (6,9) en el grupo de placebo.

Trombocitosis

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

La trombocitosis en sujetos pediátricos ocurrió de forma poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), con una incidencia en los sujetos de 1 (0,4%). La incidencia de trombocitosis de grado ≥ 3 o grave entre los sujetos fue de 1 (0,4%).

Trombocitopenia después de la interrupción del tratamiento

Según un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibieron romiplostim en 4 estudios clínicos controlados y 5 no controlados, se informaron 4 eventos de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (n = 271, ver sección 4.4).

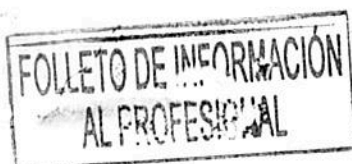
Progresión de los síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

En un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo en sujetos adultos con SMD, se interrumpió 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 4.4). La supervivencia global fue similar al placebo.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

En los estudios clínicos en adultos, se interrumpió el tratamiento con romiplostim en 4 de 271 pacientes debido a la aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En otros 6 pacientes, se observó reticulina tras biopsia de la médula ósea (ver sección 4.4).

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

Inmunogenicidad

Se examinó la presencia de anticuerpos contra el romiplostim en estudios clínicos con pacientes adultos con PTI.

Si bien el 5,87% y 3,92% de los sujetos presentaron desarrollo de anticuerpos de unión contra el romiplostim y la TPO respectivamente, sólo 2 ~~4~~ sujetos (0,4%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. Cuatro meses después del final de la administración, ambos sujetos tuvieron resultado negativo en las pruebas de anticuerpos neutralizantes contra el romiplostim. La incidencia de anticuerpos preexistentes contra el romiplostim y la TPO fue de ~~8,0% y 5,4%~~ 3,3% y 3,0%_T respectivamente.

En los estudios pediátricos, la incidencia de anticuerpos de unión al romiplostim en cualquier momento fue del 7,8% (22/282). De los 22 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión al romiplostim al inicio. Además, el 2,5% (7/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes al romiplostim. En total, el 3,2% (9/282) de los sujetos tuvieron anticuerpos de unión a la TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a la TPO. Todos los sujetos tuvieron resultados negativos para la actividad neutralizante de la TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, se incluyeron 19 pacientes pediátricos confirmados. La incidencia de anticuerpos de unión al romiplostim después del tratamiento fue del 16% (3/19), de los cuales el 5,3% (1/19) tuvo resultados positivos de anticuerpos neutralizantes al romiplostim. No se detectaron anticuerpos contra la TPO. Se incluyeron 184 pacientes adultos confirmados en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de anticuerpos de unión al romiplostim después del tratamiento fue del 3,8% (7/184), de los cuales el 0,5% (1/184) presentaba resultados positivos de anticuerpos neutralizantes. En total, el 2,2% (4/184) de los pacientes adultos desarrolló anticuerpos de unión no neutralizantes contra la TPO.

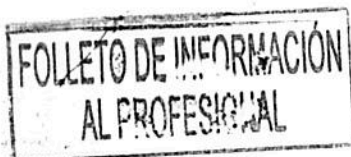
Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad.

Informes de sospechas de reacciones adversas

Es importante que se informen las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita que los profesionales de atención médica informen cualquier sospecha de reacción adversa.

4.9 Sobredosis

No se observaron eventos adversos en ratas que recibieron una dosis única de 1000 mcg/kg ni en monos tras la administración repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 o 50 veces la dosis clínica máxima de 10 mcg/kg, respectivamente).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, discontinuar el tratamiento con Nplate y supervisar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver secciones 4.2 y 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos. Código ATC: B02BX04

Mecanismo de acción

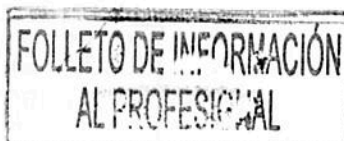
El romiplostim es una proteína de fusión Fc-péptido (cuerpo peptídico) que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la TPO (también denominado cMpl) para aumentar la producción de plaquetas. La molécula del cuerpo peptídico está formada por un dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1, con cada subunidad de cadena simple unida mediante enlace covalente en el extremo C a una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión del receptor de la TPO.

No existe homología secuencial de aminoácidos entre el romiplostim y la TPO endógena. En estudios clínicos y preclínicos, ningún anticuerpo contra el romiplostim reaccionó de forma cruzada con la TPO endógena.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia del romiplostim se evaluaron durante tres años de tratamiento continuado. En los estudios clínicos, el tratamiento con romiplostim produjo aumentos del recuento plaquetario dependientes de la dosis. El tiempo hasta alcanzar el efecto máximo sobre el recuento plaquetario es de aproximadamente 10 a 14 días y es independiente de la dosis. Después de una dosis única subcutánea de entre 1 y 10 mcg/kg de romiplostim en pacientes con PTI, el recuento máximo de plaquetas era entre 1,3 y 14,9 veces superior al recuento de plaquetas de la situación basal en un período de dos a tres semanas y la respuesta variaba entre pacientes. En la mayoría de los pacientes con PTI que recibieron 6 dosis semanales de 1 o 3 mcg/kg de romiplostim, los recuentos plaquetarios estaban en el intervalo de 50 a 450 x 10⁹/l. De los 271 pacientes que recibieron romiplostim en estudios clínicos de PTI, 55 (20%) tenían 65 años o más, 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

La seguridad y eficacia del romiplostim se evaluaron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo en adultos con PTI que habían completado al menos un tratamiento previo al ingreso en el estudio y son representativos de todo el espectro de tales pacientes con PTI.

En el estudio S1 (212), se evaluaron pacientes no esplenectomizados que tuvieron una respuesta inadecuada a los tratamientos anteriores o no los toleraron. A los pacientes se les había diagnosticado PTI aproximadamente 2 años antes del momento de su inclusión en el estudio. Los pacientes tenían una mediana de 3 (intervalo, de 1 a 7) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el estudio. Los tratamientos previos eran corticosteroides (el 90% de los pacientes), inmunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%) y azatioprina (5%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de $19 \times 10^9/l$ en el momento de su inclusión en el estudio.

En el estudio S2 (105), se evaluaron pacientes esplenectomizados que seguían teniendo trombocitopenia. A los pacientes se les había diagnosticado PTI aproximadamente 8 años antes del momento de su inclusión en el estudio. Además de la esplenectomía, los pacientes habían recibido una mediana de 6 (intervalo: de 3 a 10) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el estudio. Los tratamientos previos fueron corticosteroides (el 98% de los pacientes), inmunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%) y azatioprina (24%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de $14 \times 10^9/l$ en el momento de su inclusión en el estudio.

Ambos estudios tuvieron un diseño similar. Los pacientes (≥ 18 años) se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir una dosis inicial de 1 mcg/kg de romiplostim o placebo. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener los recuentos plaquetarios (de 50 a $200 \times 10^9/l$). En ambos estudios, se determinó la eficacia como un aumento de la proporción de pacientes que conseguía una respuesta plaquetaria duradera. La mediana de la dosis promedio 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 superior de pacientes que recibían romiplostim alcanzó una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibían placebo. Después de las primeras 4 semanas del estudio, el romiplostim mantuvo recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ en el 50% al 70% de los pacientes durante el período de tratamiento de 6 meses en los estudios controlados con placebo. En el grupo de placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes alcanzó una respuesta en el recuento de plaquetas durante los 6 meses de tratamiento. A continuación, se presenta un resumen de los desenlaces clave de eficacia.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

	Estudio 1 Pacientes no esplenectomizados		Estudio 2 Pacientes esplenectomizados		Combinación de estudios 1 y 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Cant. (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC del 95%)	(45%; 76%)	(0%; 24%)	(24%; 54%)	(0%; 16%)	(38%; 61%)	(0%; 13%)
Valor p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Cant. (%) de pacientes con respuesta plaquetaria global^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC del 95%)	(74%; 96%)	(3%; 36%)	(63%; 90%)	(0%; 16%)	(73%; 91%)	(2%; 20%)
Valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Media de la cant. 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	
Cant. (%) de pacientes que necesitaron tratamientos de rescate^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC del 95%)	(9%; 35%)	(38%; 82%)	(14%; 42%)	(34%; 78%)	(14%; 33%)	(43%; 74%)
Valor p	0,001		0,0175		< 0,0001	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

	Estudio 1 Pacientes no esplenectomizados		Estudio 2 Pacientes esplenectomizados		Combinación de estudios 1 y 2	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
Cant. (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera con dosis estable^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC del 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 entre las semanas 18 a 25 del estudio en ausencia de tratamientos de rescate en cualquier momento durante el período de tratamiento.

^b La respuesta plaquetaria global se define como la obtención de respuestas plaquetarias duraderas o transitorias. Se definió "respuesta plaquetaria temporal" como un recuento semanal de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ presente 4 veces o más veces entre las semanas 2 a 25 del estudio, pero sin respuesta plaquetaria duradera. El paciente puede no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicamento de rescate.

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

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

^e La dosis estable se definió como una 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 abierto, aleatorizado de 52 semanas, en sujetos adultos que recibieron tratamiento con romiplostim o con el estándar de tratamiento (SOC). En este estudio, se evaluaron pacientes con PTI no esplenectomizados con recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/l$. Se administró romiplostim a 157 sujetos por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 3 mcg/kg que se ajustó durante todo el estudio dentro de un rango de 1 a 10 mcg/kg, para mantener el recuento plaquetario entre 50 y $200 \times 10^9/l$. También se administró tratamiento con el SOC a 77 sujetos, de acuerdo con el estándar de la práctica institucional o las guías terapéuticas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

La tasa de incidencia global de esplenectomía en sujetos fue del 8,9% (14 de 157 sujetos) en el grupo de romiplostim, comparado con 36,4% (28 de 77 sujetos) en el grupo de SOC, con un Odds Ratio (romiplostim frente a SOC) de 0,17 (IC del 95%: 0,08; 0,35).

La incidencia global de sujetos con fracaso de tratamiento fue del 11,5% (18 de 157 sujetos) en el grupo de romiplostim comparado con 29,9% (23 de 77 sujetos) en el grupo de SOC, con un Odds Ratio (romiplostim frente a SOC) de 0,31 (IC del 95%: 0,15; 0,61).

De los 157 sujetos aleatorizados al grupo de romiplostim, tres sujetos no recibieron romiplostim. Entre los 154 sujetos que recibieron romiplostim, la mediana total de exposición al romiplostim fue de 52,0 semanas, en un rango de 2 a 53 semanas. La dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de entre 3 y 5 mcg/kg (percentiles 25 a 75, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg).

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

Reducción de los tratamientos médicos concomitantes permitidos en la PTI

En ambos estudios doble ciego controlados con placebo en adultos, se permitió que los pacientes que ya recibían tratamiento médico para la PTI con una posología constante siguieran recibiendo esos tratamientos (corticosteroides, danazol y/o azatioprina) durante todo el estudio. Veintiún pacientes no esplenectomizados y 18 pacientes esplenectomizados recibieron el tratamiento médico del estudio para la PTI (principalmente corticosteroides) al inicio del estudio. Todos los pacientes esplenectomizados que recibieron romiplostim (el 100%) pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del periodo del 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 la PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.5).

Eventos hemorrágicos

Durante todo el programa clínico sobre 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 $< 30 \times 10^9/l$. Todos 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 adultos presentaron un evento hemorrágico que se consideró grave: 5 (6,0%) con romiplostim, 4 (9,8%) con placebo; Odds Ratio (romiplostim/placebo) = 0,59; IC del 95% = (0,15; 2,31). El 15% de los pacientes tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos hemorrágicos de grado 2 o superior: Odds Ratio (romiplostim/placebo) = 0,35; IC del 95% = (0,14; 0,85).

Población pediátrica

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

Ambos estudios incluyeron sujetos pediátricos (≥ 1 año a < 18 años) con trombocitopenia (definida según una media de 2 recuentos plaquetarios $\leq 30 \times 10^9/l$ y ningún recuento $> 35 \times 10^9/l$ en ambos estudios) con PTI, sin importar su estado de esplenectomía.

En el estudio S4, se aleatorizaron 62 sujetos en una proporción de 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 (entre 50 y $200 \times 10^9/l$). La dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de entre 3 y 10 mcg/kg, y la dosis máxima permitida en el estudio fue 10 mcg/kg. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. De esos 62 sujetos, 48 presentaban PTI de duración > 12 meses (32 sujetos que recibieron romiplostim y 16 que recibieron placebo).

El desenlace primario fue la incidencia de la respuesta duradera, que se definió como el alcance de un recuento plaquetario semanal $\geq 50 \times 10^9/l$ al menos 6 veces entre las semanas 18 y 25 de tratamiento. En general, una proporción significativa de sujetos del grupo de romiplostim alcanzaron el desenlace principal en comparación con los sujetos del grupo de placebo ($p = 0,0018$). Un total de 22 sujetos (52%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en el grupo de romiplostim, en comparación con 2 sujetos (10%) en el grupo de placebo: ≥ 1 a < 6 años, 38% frente a 25%; ≥ 6 a < 12 años, 56% frente a 11%; ≥ 12 a < 18 años, 56% frente a 0%.

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

El evento compuesto de hemorragia se definió como la presencia de eventos hemorrágicos clínicamente significativos o el uso de medicamentos de rescate para prevenir un evento clínicamente significativo entre las semanas 2 y 25 del periodo de tratamiento. Un evento hemorrágico clínicamente significativo se definió como un evento de grado ≥ 2 según la versión 3.0 del sistema Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). La media (DE) de la cantidad de episodios compuestos de hemorragia fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y de 4,0 (6,9) para el grupo de placebo, con una mediana (cuartil 1, cuartil 3) de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

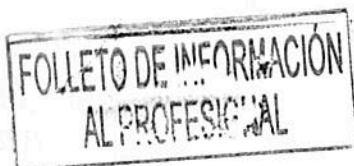
eventos de hemorragia de 0,0 (0; 2) en el grupo de romiplostim y 0,5 (0; 4,5) en el grupo de placebo. En el subconjunto de sujetos con PTI de duración > 12 meses, la media (DE) de la cantidad de episodios compuestos de hemorragia fue 2,1 (4,7) para el grupo de romiplostim y 4,2 (7,5) para el grupo de placebo, con una mediana (cuartil 1, cuartil 3) de eventos de hemorragia de 0,0 (0, 2) en el grupo de romiplostim y 0,0 (0, 4) en el grupo de placebo. Debido a que las pruebas estadísticas de la incidencia del uso de medicamentos de rescate no fueron significativas, no se realizaron pruebas estadísticas sobre el desenlace de la cantidad de episodios compuestos de hemorragia.

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

Se permitió que los sujetos pediátricos que habían completado previamente un estudio con romiplostim (incluido el estudio S4) participaran en el estudio S6 (340), un estudio abierto de extensión para evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de romiplostim a largo plazo para la trombocitopenia en sujetos pediátricos con PTI.

En este estudio, se reclutó un total de 66 sujetos, incluidos 54 (82%) que habían completado el estudio S4. De estos, 65 sujetos (98,5%) recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (cuartil 1, cuartil 3) de duración de tratamiento fue de 135,0 semanas (95,0 semanas, 184,0 semanas). La mediana (cuartil 1, cuartil 3) de la dosis media semanal fue de 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (cuartil 1, cuartil 3) de la dosis más frecuente recibida por los sujetos durante el periodo de tratamiento fue de 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). De los 66 sujetos incluidos en el estudio, 63 tenían PTI de duración > 12 meses. Los 63 sujetos recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (cuartil 1, cuartil 3) de duración de tratamiento fue de 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). La mediana (cuartil 1, cuartil 3) de la dosis media semanal fue de 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (cuartil 1, cuartil 3) de la dosis más frecuente recibida por los sujetos durante el periodo de tratamiento fue de 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

En todo el estudio, la incidencia global en los sujetos de la respuesta plaquetaria (1 o más recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/l$ en ausencia de medicamentos de rescate) fue del 93,8% (n = 61) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los sujetos, la mediana (cuartil 1, cuartil 3) de la cantidad de meses con respuesta plaquetaria fue de 30,0 meses (13,0 meses, 43,0 meses) y la mediana de tiempo (cuartil 1, cuartil 3) en el estudio fue de 34,0 meses (24,0 meses, 46,0 meses). En todos los sujetos, la mediana (cuartil 1, cuartil 3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue del 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos de edad.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

En el subconjunto de sujetos con PTI de duración > 12 meses, la incidencia global de sujetos con respuesta plaquetaria fue del 93,7% (n = 59) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los sujetos, la mediana (cuartil 1, cuartil 3) de la cantidad de meses con respuesta plaquetaria fue de 30,0 meses (13,0 meses, 43,0 meses) y la mediana de tiempo (cuartil 1, cuartil 3) en el estudio fue de 35,0 meses (23,0 meses, 47,0 meses). En todos los sujetos, la mediana (cuartil 1, cuartil 3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue del 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

Un total de 31 sujetos (47,7%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 23 sujetos (35,4%) que utilizaron medicamentos de rescate y 5 sujetos (7,7%) que usaban medicamentos concomitantes para la PTI al inicio. La prevalencia de sujetos con uso de medicamentos concomitantes para la PTI mostró una tendencia decreciente durante el transcurso del estudio: del 30,8% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), hasta llegar al 0% entre la semana 240 y el final del estudio.

En el subconjunto de sujetos con PTI de duración > 12 meses, 29 sujetos (46,0%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 21 sujetos (33,3%) que utilizaron medicamentos de rescate y 5 sujetos (7,9%) que usaban medicamentos concomitantes para la PTI al inicio. La prevalencia de sujetos con uso de medicamentos concomitantes para la PTI mostró una tendencia decreciente durante el transcurso del estudio: del 31,7% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), hasta llegar al 0% entre la semana 240 y el final del estudio.

La prevalencia de sujetos con uso de medicamentos concomitantes para la PTI mostró una tendencia decreciente durante el transcurso del estudio: del 24,6% (semanas 1 a 12) a < 13,0% (semanas 13 a 216), hasta llegar al 0% entre la semana 216 y el final del estudio. Se observó una reducción similar en la prevalencia de los medicamentos de rescate en el sujeto durante el transcurso del estudio en el subgrupo de sujetos con PTI de duración > 12 meses: del 25,4% (semanas 1 a 12) a ≤ 13,1% (semanas 13 a 216), hasta llegar al 0% entre la semana 216 y el final del estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del 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 trombopoietico como los megacariocitos.

Absorción

Después de la administración subcutánea de entre 3 y 15 mcg/kg de romiplostim, se obtuvieron las concentraciones séricas máximas de romiplostim en los pacientes con PTI luego de 7 a 50 horas (mediana de 14 horas). Las concentraciones séricas difirieron entre pacientes y no estuvieron relacionadas con la dosis administrada. Los niveles plasmáticos de romiplostim presentan una relación inversa con los recuentos plaquetarios.

Distribución

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

El volumen de distribución del romiplostim tras la administración intravenosa descendió de manera 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. Este descenso no lineal del volumen de distribución está en línea con la fijación mediada por células diana (megacariocitos y plaquetas) del romiplostim, que puede saturarse cuando se administran las dosis más altas.

Eliminación

La semivida de eliminación del romiplostim en pacientes con PTI oscila entre 1 y 34 días (con una mediana de 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 la PTI, no se observó acumulación en las concentraciones plasmáticas tras seis dosis semanales de romiplostim (3 mcg/kg).

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

Se recopilaron datos sobre la farmacocinética del romiplostim en dos estudios con 21 sujetos pediátricos que tenían PTI. En el estudio S5 (195), se obtuvieron concentraciones de romiplostim de 17 sujetos a dosis de entre 1 y 10 mcg/kg. En el estudio S6 (340), se obtuvieron concentraciones intensivas de romiplostim de 4 sujetos (2 de ellos a 7 mcg/kg y los otros 2 a 9 mcg/kg). Las concentraciones séricas de romiplostim en sujetos pediátricos con PTI estuvieron dentro del rango observado en adultos con PTI que recibían el mismo rango de dosis de romiplostim. De forma similar a los sujetos adultos con PTI, la farmacocinética del romiplostim es muy variable en los sujetos pediátricos con PTI, y no es confiable ni predecible. Sin embargo, no hay datos suficientes para extraer conclusiones significativas sobre el impacto de la dosis y la edad en la farmacocinética del romiplostim.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios toxicológicos con varias dosis de romiplostim de 4 semanas en ratas y de hasta 6 meses en monos. En general, los efectos observados durante estos estudios estuvieron relacionados con la actividad trombopoyética del romiplostim y fueron similares independientemente de la duración del estudio. También hubo reacciones en el lugar de la inyección relacionadas con la administración de romiplostim. Se observó mielofibrosis en la médula ósea de las ratas a todos los niveles de dosis evaluados. En estos estudios, no se observó mielofibrosis en animales tras un periodo de recuperación de cuatro semanas después del tratamiento, lo que indicaba reversibilidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

En un estudio de toxicología 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 de los recuentos sanguíneos periféricos de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. En el estudio crónico de larga duración con monos, no se observaron efectos en los linajes eritroides y leucocitarios al administrar romiplostim durante seis meses rebajando su administración de tres veces a la semana a una. Además, en los estudios pivotales de fase 3, el romiplostim no afectó a los linajes de glóbulos rojos y blancos en comparación con los sujetos que recibieron placebo.

Debido a la formación de anticuerpos neutralizantes, los efectos farmacodinámicos del romiplostim en ratas a menudo disminuyeron ante una duración prolongada de la administración. Los estudios toxicocinéticos no mostraron interacción de los anticuerpos en las concentraciones medidas. Aunque se probaron dosis elevadas en los estudios con animales, no es posible calcular márgenes de seguridad de forma fiable, ya que hay diferencias entre las especies de laboratorio y los humanos en relación con la sensibilidad ante los efectos farmacodinámicos del romiplostim y el efecto de los anticuerpos neutralizantes.

Carcinogénesis

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

Toxicidad reproductiva

En todos los estudios de desarrollo se formaron anticuerpos neutralizantes, que pueden tener efectos de inhibición sobre el romiplostim. En los estudios de desarrollo embriofetal en ratones y ratas, se observaron reducciones del peso corporal de la madre sólo en los ratones. Se encontró evidencia de un aumento de pérdidas postimplantación en los ratones. 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 el romiplostim atraviesa la barrera placentaria en las ratas y puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo y estimular la producción plaquetaria del feto. No se han observado efectos del romiplostim sobre la fertilidad en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Sacarosa

L-histidina

Polisorbato 20

Ácido clorhídrico diluido

Según lo aprobado en el registro sanitario

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

5 4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en un refrigerador (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Cuando se conserve en la caja original, puede estar fuera del refrigerador durante un período de ~~30 días~~ **24 horas** a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

Después de la reconstitución: Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C y durante 24 horas refrigerado (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 se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación de uso previos a su administración son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a 25 °C o las 24 horas en caso de conservarse en un refrigerador (entre 2 °C y 8 °C), protegido de la luz.

Tras la dilución: Se ha demostrado estabilidad en uso química y física durante 4 horas a 25 °C cuando el producto diluido se mantiene en una jeringa desechable, o 4 horas refrigerado (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 se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación de uso previos a su administración son responsabilidad del usuario y no pueden superar las 4 horas a una temperatura de 25 °C en caso de mantenerse en jeringas desechables o las 4 horas refrigerado (entre 2 °C y 8 °C), en caso de mantener el producto en su vial original, protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

~~Vial de una sola dosis (vidrio transparente tipo 1) con tapón (caucho clorobutilo), sello (aluminio) y una tapa del tipo flip-off (polipropileno).~~

~~Cartón que contiene 1 vial de romiplostim.~~ Según lo aprobado en el registro sanitario.

6.6 Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250 mcg

Nplate es un producto medicinal estéril, pero sin conservantes, y está indicado para un solo uso. Nplate debe reconstituirse según las recomendaciones de buenas prácticas asépticas.

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 250 microgramos en polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 0,72 mL de agua estéril para preparaciones inyectables, lo cual proporciona un volumen administrable de 0,5 mL. Cada vial trae una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla de contenido del vial).

Contenido del vial:

Vial de Nplate de uso único	Contenido total de romiplostim por vial		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen y producto suministrable	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL

La reconstitución del medicamento debe realizarse solo con agua estéril para preparaciones inyectables. No deben utilizarse soluciones de cloruro sódico o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

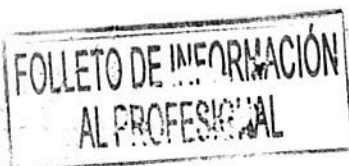
El agua para preparaciones inyectables debe inyectarse en el vial. Gire e invierta el vial suavemente durante la disolución. No sacuda ni agite el vial con fuerza. Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas o decoloración.

Para conocer las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, consulte la sección 6.4.

Cualquier medicamento no utilizado o material residual debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Dilución (necesaria cuando la dosis individual calculada del paciente es inferior a 23 mcg)

La reconstitución inicial del romiplostim con los volúmenes designados de agua estéril para preparaciones inyectables produce una concentración de 500 mcg/mL. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg (ver sección 4.2), 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 la dosis exacta (ver la tabla a continuación).



5-18-17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE 250
mcg

Pautas de dilución:

Vial de Nplate de uso único	Agregar este volumen de solución inyectable estéril y sin conservantes de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

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

Para conocer las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento reconstituido, consulte la sección 6.4.

APROBADO EN CHILE BAJO EL NÚMERO DE REGISTRO SIGUIENTE:

Reg. ISP N.º B-2194