

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nplate®
250 µg
Polvo para solución inyectable
Romiplostim

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nplate® contiene el ingrediente activo, romiplostim 375 µg.

Se suministra como polvo de color blanco, liofilizado, estéril, sin conservantes, en viales de vidrio de dosis única para reconstitución e inyección subcutánea (SC).

375 microgramos de polvo para inyección

Cada vial contiene 375 microgramos (µg) de romiplostim.

Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 0,5 mL de solución contiene 250 µg de romiplostim (500 µg/mL). Se incluye un sobrellenado en cada vial para garantizar que se puedan administrar 250 µg desde el vial.

Excipientes con efecto conocido

Nplate® contiene manitol y sacarosa.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 Lista de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Nplate® es un polvo liofilizado blanco estéril, sin conservantes, para reconstitución y administración como inyección subcutánea (SC).

La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Nplate® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmune (PTI) primaria quienes:

- no hayan sido esplenectomizados y hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a los corticosteroides y a las inmunoglobulinas;
- hayan sido esplenectomizados y hayan tenido una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Pacientes pediátricos

Nplate® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores con trombocitopenia inmune primaria (PTI) durante, al menos, 6 meses:

- que no hayan sido esplenectomizados y hayan tenido una respuesta insuficiente o intolerancia a los corticosteroides y a las inmunoglobulinas;

- que hayan sido esplenectomizados y hayan tenido una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

4.2 Dosis y vía de administración

El tratamiento debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia.

Utilice la dosis más baja de Nplate® necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Administre Nplate® una vez por semana mediante inyección subcutánea, con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento de plaquetas.

La dosis prescrita de Nplate® puede consistir de un volumen muy pequeño (p. ej., 0,15 mL). Administre Nplate® únicamente con una jeringa graduada en intervalos de 0,01 mL.

Suspenda Nplate® si el recuento de plaquetas no aumenta a un nivel suficiente para evitar hemorragias clínicamente importantes después de 4 semanas con la dosis semanal más alta de 10 µg/kg.

Dosis (dosis e intervalo)

Régimen de dosificación recomendado

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Nplate® es de 1 µg/kg, basada en el peso corporal real del paciente.

Vía de administración

Para uso subcutáneo. Consulte Instrucciones de reconstitución.

Los pacientes que tienen un recuento de plaquetas estable $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de dosis pueden, a discreción de la supervisión del profesional médico con experiencia, autoadministrarse Nplate®. Los pacientes elegibles para la autoadministración de Nplate® deben recibir capacitación en estos procedimientos.

Después de las primeras 4 semanas de autoadministración, el paciente debe ser supervisado nuevamente mientras reconstituye y administra Nplate®. Solo los pacientes que demuestren la capacidad de reconstituir y autoadministrarse Nplate pueden continuar haciéndolo.

No se recomienda la autoadministración de Nplate® en niños.

Ajuste de dosis

La dosis semanal de Nplate® debe ajustarse en incrementos de 1 µg/kg hasta que el paciente alcance un recuento de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ y $\leq 200 \times 10^9/L$.

El recuento de plaquetas debe evaluarse semanalmente hasta que se alcance un recuento de plaquetas estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante, al menos, 4 semanas sin necesidad de ajustes de dosis). Posteriormente, deben obtenerse recuentos de plaquetas mensuales. Las recomendaciones para el ajuste de dosis se proporcionan en la Tabla 1 y la Tabla 2 para los pacientes Adultos y Pediátricos, respectivamente.

No se debe superar una dosis semanal máxima de 10 µg/kg.

Tabla 1. Guía para el ajuste de dosis en pacientes adultos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (× 10 ⁹ /L)	Acción
Sólo la dosis inicial es 1 µg/kg basada en el peso corporal real del paciente	
< 50	Aumentar la dosis en 1 µg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en 1 µg/kg.
> 400	No administrar. Seguir evaluando el recuento de plaquetas semanalmente. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 × 10⁹/L con una dosis reducida en 1 µg/kg.
Si se interrumpe el tratamiento y el recuento de plaquetas disminuye, reiniciar el tratamiento con la dosis previa de Nplate®. Si el paciente deja de responder, consultar la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, pérdida de respuesta a Nplate®.	

Tabla 2. Guía para el ajuste de dosis en pacientes pediátricos y adolescentes basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (× 10 ⁹ /L)	Acción
La dosis inicial es 1 µg/kg basada en el peso corporal real del paciente	
< 50	Aumentar la dosis en 1 µg/kg.
De 50 a 200	La dosis permanece constante
De > 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en 1 µg/kg.
≥ 400	No administrar. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas es < 200 × 10 ⁹ /L. - Considere reducir la dosis en 1 µg/kg el próximo día de dosificación programado. - Considere mantener la dosis de Nplate® si el aumento del recuento de plaquetas se debió al inicio o al aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.
Si se interrumpe el tratamiento y el recuento de plaquetas disminuye, reiniciar el tratamiento con la dosis previa de Nplate®. Si el paciente deja de responder, consultar la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, pérdida de respuesta a Nplate®.	

Cálculo de la dosis

El volumen para administrar se calcula en base al peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto (ver Tabla 3).

Tabla 3. Guía para el cálculo de las dosis individuales del paciente y los volúmenes de administración de Nplate®

Dosis Individual del Paciente	Dosis individual del paciente (µg) = Peso (kg) × Dosis en µg/kg Al calcular la dosis inicial se debe utilizar siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. 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 ≥ 23 µg	Reconstituir el producto liofilizado tal y como se describe en la sección 4.2 Dosis y vía de administración, Reconstitución. La concentración resultante es 500 µg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis individual del paciente (µg)/500 µg/mL (Redondear el volumen al 0.01 mL aproximadamente)
Si la dosis individual del paciente < 23 µg	Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado como se describe en la sección 4.2 Dosis y vía de administración, Reconstitución y, luego, diluir el producto como se describe en la sección 4.2 Dosis y vía de administración, Dilución. La concentración resultante es 125 µg/mL. Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (µg)/125 µg/mL (Redondear el volumen al 0.01 mL aproximadamente)
Ejemplo	La dosis inicial de un paciente de 10 kg es 1 µg/kg de romiplostim. Dosis individual del paciente (µg) = 10 kg × 1 µg/kg = 10 µg Debido a que la dosis es < 23 µg, se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto

	lío­filizado como se describe en la sección 4.2 Dosis y vía de administración, Reconstitución y, luego, diluir el producto como se describe en la sección 4.2 Dosis y vía de administración, Dilución. La concentración resultante es 125 µg/mL. Volumen a administrar (mL) = 10 µg / 125 µg/mL = 0.08 mL
--	---

Suspensión del tratamiento

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente periódicamente y el médico tratante debe decidir de forma individual la continuación del tratamiento.

Se debe esperar la reaparición de la trombocitopenia al suspender el tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Recurrencia de la trombocitopenia después del cese del tratamiento).

Uso concomitante de Nplate® con tratamientos médicos para la PTI

Los tratamientos médicos para la PTI utilizados en combinación con Nplate® en los estudios clínicos incluyeron corticosteroides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento de plaquetas del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, se pueden reducir o discontinuar los otros tratamientos médicos para la PTI (ver secciones 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Reducción de las terapias médicas de PTI concurrentes permitidas y 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Reconstitución

Reconstituir únicamente con Agua Estéril para Inyectables, tal como se indica en la Tabla 4. No utilizar solución salina ni agua bacteriostática para inyectables para reconstituir el producto.

Tabla 4. Reconstitución de los viales de un solo uso de Nplate®

Presentación	Cantidad total de romiplostim por vial		Agua estéril para inyectables		Producto y volumen extraíbles	Concentración final
250 µg/0.5 mL	375 µg	añadir	0.72 mL	=	250 µg en 0.50 mL	500 µg/mL

Debido a que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debe utilizarse una jeringa con graduaciones de 0.01 mL.

Agitar suavemente e invertir el vial para reconstituir. NO SACUDA NI AGITE VIGOROSAMENTE EL VIAL. Por lo general, Nplate® tarda menos de 2 minutos en disolverse (ver sección 3 Forma Farmacéutica).

Dilución

Se requiere una dilución cuando la dosis individual calculada del paciente es inferior a 23 µg.

La reconstitución inicial de Nplate® con volúmenes designados de agua estéril para inyecciones da como resultado una concentración de 500 µg/mL (ver Tabla 4). Si la dosis individual calculada para el paciente es inferior a 23 µg (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración), **diluya Nplate® reconstituido a 125 µg/mL con cloruro de sodio al 0,9% estéril y sin conservantes**. Este paso de dilución es necesario para garantizar exactitud en la preparación (ver Tabla 5).

Tabla 5. Guía de Dilución

Presentación	Agregue este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio estéril y sin conservantes de 9 mg/mL (0,9%) al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 µg/0.5 mL	2.25 mL	125 µg/mL

Consulte la sección 6.2 Incompatibilidades y 6.4 Precauciones especiales para almacenamiento.

Precauciones en la administración

Se debe tener precaución durante la preparación de Nplate®, tanto en el cálculo de la dosis como en la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectables. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se extraiga el volumen apropiado de Nplate® del vial para la administración subcutánea (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Errores de medicación y 4.9 Sobredosis).

Los productos farmacéuticos parenterales, incluida la solución de Nplate®, deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y/o decoloración antes de la administración. No utilice el contenido del recipiente si se observan partículas o decoloración.

Nplate® debe usarse dentro de las:

- 24 horas posteriores a la reconstitución y/o
- 4 horas posteriores a la dilución.

Ver sección 6.4 Precauciones especiales para almacenamiento.

Cada vial de Nplate® es para un solo uso en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No agregue otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate®.

4.3 Contraindicaciones

Nplate® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los productos derivados de *E. coli*, romiplostim o cualquier otro ingrediente del producto (ver sección 6.1 Lista de excipientes).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

General

Ver Precauciones en la administración en la sección 4.2.

Nplate® debe ser usado solamente en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica incrementa el riesgo de hemorragia. Nplate® no debe usarse en otras condiciones clínicas asociadas con trombocitopenia.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales son efectos observados o teóricos de la clase de estimulantes de los receptores de TPO.

Reaparición de la trombocitopenia tras el cese del tratamiento

La trombocitopenia puede reaparecer tras la suspensión de Nplate®, algunos pacientes pueden desarrollar una trombocitopenia de mayor severidad a la que presentaba antes de Nplate®. Existe un mayor riesgo de hemorragia si Nplate® se suspende en presencia de anticoagulantes o agentes antiplaquetarios. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por una disminución en el recuento de plaquetas y tratarlos médicamente para evitar el sangrado al discontinuar Nplate®. Se recomienda que, si se suspende el tratamiento con Nplate®, se obtengan recuentos sanguíneos completos (CBC, por su sigla en inglés) semanales durante, al menos, 2 semanas y se considere un tratamiento alternativo de la PTI para el empeoramiento de trombocitopenia de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El tratamiento médico adicional puede incluir el cese de la terapia anticoagulante y/o antiplaquetaria, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Se han informado casos de hemorragias graves, potencialmente mortales o fatales después del cese de Nplate®.

Aumento de reticulina en la médula ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate® y parece aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate®. Se cree que el aumento de la reticulina de la médula ósea se debe al mayor número de megacariocitos en la médula ósea que posteriormente puede liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate®, la reticulina no se ha asociado con secuelas clínicas adversas, casos de mielofibrosis idiopática crónica (CIMF) o mielofibrosis secundaria, y puede mejorar con el cese de Nplate®. El aumento de la reticulina se puede detectar mediante una biopsia de médula ósea y puede ser sugerido por cambios morfológicos en las células de la sangre periférica.

Antes y durante el tratamiento con Nplate®, examine los frotis de sangre periférica y complete los recuentos sanguíneos para detectar anomalías morfológicas nuevas o que empeoren (por ejemplo, lágrimas y glóbulos rojos nucleados, glóbulos blancos inmaduros) o citopenias. Si un paciente desarrolla anomalías morfológicas nuevas o que empeoran o citopenias, interrumpa el tratamiento con Nplate® y considere realizar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para la fibrosis. También se debe considerar el análisis citogenético de la muestra de médula ósea para detectar anomalías clonales.

Se desconoce el riesgo a largo plazo de progresión a mielofibrosis.

Complicaciones trombóticas / tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. La incidencia de eventos trombóticos/tromboembólicos observados en los grupos de control fue comparable a Nplate® en estudios clínicos. No se observó asociación entre estos eventos y recuentos elevados de plaquetas. Se deben seguir las pautas de ajuste de dosis (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración).

En el entorno post-comercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos (ver sección 4.8 Efectos adversos (efectos indeseables), Experiencia post-comercialización).

Para minimizar el riesgo de trombocitosis, no use Nplate® en un intento de "normalizar" los recuentos de plaquetas. Siga las pautas de ajuste de dosis para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración).

Se han notificado casos de eventos tromboembólicos, incluida la trombosis de la vena porta, en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben Nplate®. Nplate® debe usarse con precaución en esta población.

Se debe tener precaución al administrar Nplate® a pacientes con factores de riesgo conocidos para tromboembolismo, incluyendo, pero no limitados, a factores de riesgo heredados (por ejemplo, Factor V Leiden) o adquiridos (por ejemplo, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, tumores malignos, anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal, cirugía/trauma, obesidad y tabaquismo.

Riesgo de progresión de tumores mieloides malignos o síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes

Los estimulantes de los receptores de TPO son factores de crecimiento hematopoyéticos que producen la expansión de las células progenitoras trombopoyéticas, su diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de TPO se expresa predominantemente en la superficie de las células del linaje mieloide; no se ha confirmado la expresión de este receptor en tumores sólidos. Se ha demostrado que la TPO estimula la proliferación de un subconjunto de células de leucemia mieloblástica aguda *in vitro*. Por tanto, existe el riesgo teórico de que el romiplostim pueda estimular la progresión de tumores mieloides malignos o SMD existentes.

En estudios clínicos de tratamiento con Nplate® en pacientes adultos con SMD, fueron reportados casos de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), una evolución clínica potencial del SMD. Además, hubo casos de incremento en blastocitos transitorios, que no progresaron a LMA. No se ha establecido el perfil de riesgo-beneficio de Nplate® en el SMD ni en otras poblaciones de pacientes sin PTI.

Un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo registrando a pacientes con trombocitopenia severa y con calificación de riesgo bajo a intermedio-1 de SMD en la escala internacional de sistema de diagnóstico (IPSS) fue cancelado por la observación de más casos de LMA en el grupo de tratamiento de Nplate®. Este ensayo consistió en un período de estudio de 58 semanas con una fase de seguimiento a largo plazo de 5 años. Los sujetos fueron asignados al azar 2:1 al tratamiento con Nplate® o

placebo (167 Nplate®, 83 placebo). Durante el período de estudio de 58 semanas, la progresión a AML ocurrió en 10 (6,0%) sujetos en el grupo Nplate® y 4 (4,8%) sujetos en el grupo placebo (cociente de riesgos [IC 95%] = 1,20 [0,38, 3,84]). De los 250 sujetos, 210 (84,0%) ingresaron a la fase de seguimiento a largo plazo de este estudio. Con 5 años de seguimiento, 29 (11,6%) sujetos mostraron progresión a AML, incluidos 20/168 (11,9%) sujetos en el grupo Nplate® versus 9/82 (11,0%) sujetos en el grupo placebo (HR [95% CI] = 1,06 [0,48, 2,33]). La incidencia de muerte (supervivencia general) fue del 55,7% (93/167) en el grupo de Nplate® versus 54,2% (45/83) en el grupo de placebo (HR [IC 95%] = 1,03 [0,72, 1,47]). En el grupo basal de IPSS bajo, hubo una mayor incidencia de muerte en el grupo Nplate® [41,3% (19/46)] en comparación con el grupo placebo [30,4% (7/23)] [HR (IC 95%) = 1,59 (0,67, 3,80)].

En un estudio de un solo grupo de Nplate® administrado a 72 sujetos con SMD relacionado con trombocitopenia, se informó que 8 (11,1%) sujetos tenían una posible progresión de la enfermedad, de los cuales 3 (4,2%) tenían confirmación de AML durante el seguimiento. Además, en 3 (4,2%) sujetos, el aumento en el recuento de células sanguíneas periféricas disminuyó al valor basal después del cese de Nplate®.

Pérdida de respuesta a Nplate®

Una pérdida de respuesta o la incapacidad para mantener la respuesta plaquetaria con Nplate® debe desencadenar la búsqueda de factores causales, como anticuerpos neutralizantes de Nplate® (ver sección 4.8 Efectos adversos (efectos indeseables), Inmunogenicidad) y de aumentos de reticulina en la médula ósea (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Aumento de la reticulina de la médula ósea).

Errores en la medicación

Se han reportado errores de medicación que incluyen sobredosis y subdosis en pacientes que reciben Nplate®. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación exacta depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración, Dilución). La sobredosis puede provocar un aumento excesivo en el recuento de plaquetas asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si el recuento de plaquetas aumenta excesivamente, suspenda Nplate® y controle el recuento de plaquetas. Reinicie el tratamiento con Nplate® de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. La subdosis puede dar como resultado recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y potencial de sangrado. Se deben controlar los recuentos de plaquetas en pacientes que reciben Nplate® (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Complicaciones trombóticas/tromboembólicas, 4.2 Dosis y vía de administración y 4.9 Sobredosis).

Uso en insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Nplate® debe usarse con precaución en estas poblaciones. Se han notificado eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben Nplate® (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Complicaciones trombóticas/tromboembólicas).

Uso en ancianos

De 204 pacientes que recibieron Nplate® en estudios clínicos de PTI, 38 (19%) tenían ≥ 65 años y 18 (9%) tenían ≥ 75. No se observaron diferencias generales en seguridad

o eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes en los estudios controlados con placebo, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de las personas mayores.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Nplate® en pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores se evaluaron en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo: un estudio de Fase I/II (Estudio 5) y un estudio de Fase III (Estudio 4).

Similar a los datos de los ensayos de PTI en adultos, Nplate® indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y general con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática de más de 6 meses de duración.

Efectos en pruebas de laboratorio.

No se han identificado interacciones con pruebas de laboratorio y diagnóstico.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción de Nplate® con otros productos.

Los tratamientos médicos para la PTI utilizados en combinación con Nplate® en los estudios clínicos incluyeron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulinas anti-D Rho. Debe vigilarse el recuento de plaquetas cuando se combine el uso de Nplate® con otros tratamientos médicos para la PTI con el fin de evitar recuentos de plaquetas fuera de los límites recomendados (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo ningún efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra a dosis subcutáneas de hasta 100 µg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el AUC en suero en humanos a la dosis clínica máxima recomendada). Sin embargo, el valor predictivo de este estudio en animales es limitado, debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes de fármacos.

Uso en embarazo

Categoría de embarazo: B3

No se ha establecido la seguridad y eficacia de romiplostim en mujeres embarazadas.

Los estudios de desarrollo embrionario no mostraron un aumento en las anomalías fetales en ratas que recibieron dosis subcutáneas de romiplostim de hasta 100 µg/kg cada segundo día durante la gestación (hasta 3 veces el AUC en suero en humanos a 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 de fármacos en las especies. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, se incrementaron las muertes fetales y la supervivencia perinatal de las crías se redujo a este nivel de dosis. Se observó un aumento en la pérdida posterior a la implantación en ratones que recibieron una dosis subcutánea de 100 µg/kg cada tercer día.

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

No hay estudios con romiplostim en mujeres embarazadas. Nplate® no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Uso en lactancia.

No se sabe si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche humana y debido a los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el beneficio potencial del medicamento para la madre o el beneficio potencial de amamantar al infante.

4.7 Efectos en la capacidad de conducir o usar máquinas

No se han hecho estudios de Nplate® en la capacidad de conducir o usar máquinas. Los pacientes deberían ser informados que en los estudios clínicos algunos pacientes experimentaron episodios transitorios de mareos leves a moderados.

4.8 Efectos adversos (Efectos indeseables)

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos reportados en quince ensayos clínicos de PTI se muestran en la Tabla 6. En base a un análisis de pacientes incluidos en cuatro estudios controlados con placebo, en un estudio controlado con la terapia estándar (SOC), y diez estudios no controlados se informaron eventos adversos en 1016 (94,2%) pacientes que reciben Nplate® (n = 1078, incluidos 104 pacientes pediátricos) y en 129 (93,5%) pacientes que reciben placebo/terapia estándar (n = 138, incluidos 5 pacientes pediátricos). La mayoría de estos eventos fueron de naturaleza leve a moderada, con eventos adversos graves, potencialmente mortales o fatales reportados en el 38,4% de los pacientes que recibieron placebo/terapia estándar y en el 39,6% de los pacientes que recibieron Nplate®.

Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron dolor de cabeza, nasofaringitis y artralgia.

Tabla 6. Eventos adversos reportados con una incidencia $\geq$ 5% en pacientes con PTI tratados con Nplate® o Placebo/Terapia Estándar por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido (Seguridad en la PTI en un grupo de 15 estudios clínicos de PTI)

Sistema de Clasificación de Órganos Término Preferido	Nplate® (n = 1078^a) n (%)	Placebo/SOC (n = 138^b) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	103 (9.6)	9 (6.5)
Purpura trombocitopénica idiopática (PTI)	90 (8.3)	4 (2.9)
Anemia	66 (6.1)	6 (4.3)

Sistema de Clasificación de Órganos Término Preferido	Nplate® (n = 1078^a) n (%)	Placebo/SOC (n = 138^b) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	209 (19.4)	12 (8.7)
Diarrea	202 (18.7)	13 (9.4)
Vómitos	113 (10.5)	7 (5.1)
Hemorragia gingival	107 (9.9)	13 (9.4)
Dolor abdominal	98 (9.1)	7 (5.1)
Estreñimiento	92 (8.5)	7 (5.1)
Hemorragia bucal	83 (7.7)	6 (4.3)
Dolor abdominal superior	71 (6.6)	9 (6.5)
Dolor de muelas	38 (3.5)	7 (5.1)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		
Fatiga	251 (23.3)	29 (21.0)
Edema periférico	135 (12.5)	5 (3.6)
Fiebre	127 (11.8)	11 (8.0)
Dolor	86 (8.0)	5 (3.6)
Astenia	78 (7.2)	3 (2.2)
Dolor en el pecho	55 (5.1)	5 (3.6)
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	282 (26.2)	26 (18.8)
Infección de las vías respiratorias superiores	196 (18.2)	13 (9.4)
Influenza	98 (9.1)	3 (2.2)
Infección de las vías urinarias	97 (9.0)	11 (8.0)
Sinusitis	77 (7.1)	3 (2.2)
Bronquitis	74 (6.9)	4 (2.9)
Lesiones, intoxicación y complicaciones relacionadas con el procedimiento		
Contusión	243 (22.5)	29 (21.0)
Desordenes metabólicos y nutricionales		
Hipocalcemia	34 (3.2)	7 (5.1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	253 (23.5)	16 (11.6)
Dolor de espalda	170 (15.8)	10 (7.2)
Dolor de extremidades	168 (15.6)	10 (7.2)
Mialgia	121 (11.2)	2 (1.4)
Dolor musculo esquelético	88 (8.2)	5 (3.6)
Espasmos musculares	70 (6.5)	8 (5.8)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	390 (36.2)	33 (23.9)
Mareos	144 (13.4)	8 (5.8)
Parestesia	77 (7.1)	1 (0.7)
Trastornos psiquiátricos		

Sistema de Clasificación de Órganos Término Preferido	Nplate® (n = 1078^a) n (%)	Placebo/SOC (n = 138^b) n (%)
Insomnio	114 (10.6)	13 (9.4)
Ansiedad	56 (5.2)	7 (5.1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	244 (22.6)	34 (24.6)
Tos	187 (17.3)	13 (9.4)
Dolor orofaríngeo	131 (12.2)	6 (4.3)
Disnea	76 (7.1)	7 (5.1)
Congestión nasal	62 (5.8)	3 (2.2)
Rinorrea	54 (5.0)	4 (2.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Petequias	200 (18.6)	27 (19.6)
Erupción	122 (11.3)	10 (7.2)
Prurito	87 (8.1)	7 (5.1)
Equimosis	68 (6.3)	11 (8.0)
Trastornos vasculares		
Hematomas	103 (9.6)	10 (7.2)
Hipertensión	63 (5.8)	6 (4.3)

^a población incluye 104 pacientes pediátricos; ^b población incluye 5 pacientes pediátricos

Eventos adversos graves/muertes/retiradas/intervenciones de los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo (estudio 1 y 2)

Catorce pacientes adultos (17%) tratados con Nplate® (n = 84) experimentaron eventos adversos graves, dos (2%) tuvieron 3 eventos adversos graves evaluados por el investigador como posiblemente relacionados con el tratamiento: trastorno de la médula ósea determinado como aumento de reticulina, embolia periférica e isquemia periférica. Ocho (20%) pacientes tratados con placebo (n = 41) experimentaron eventos adversos graves.

Hubo cuatro eventos adversos fatales durante los dos estudios controlados con placebo: 1 (1%) paciente que recibió Nplate® y 3 (7%) pacientes tratados con placebo; ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento. El paciente tratado con Nplate® murió después de una hemorragia intracraneal que ocurrió después de que Nplate® se suspendió en presencia de terapia antiplaquetaria. Los eventos adversos fatales en los pacientes tratados con placebo fueron (n (%)): hemorragia cerebral (1 (2%)), embolia pulmonar (1 (2%)) y neumonía atípica primaria después de la hospitalización por hemorragia intracraneal (1 (2%)).

Veinticinco pacientes interrumpieron el tratamiento: 5 (6,0%) pacientes que recibieron Nplate® y 20 (48,8%) pacientes tratados con placebo. Tres pacientes tratados con Nplate® interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos graves: linfoma de células B en un paciente con linfadenopatía preexistente y varios agregados linfoides en la médula ósea, trastorno de la médula ósea determinado como aumento de reticulina y hemorragia intracraneal después del cese de Nplate® en presencia de terapia antiplaquetaria. Un paciente tratado con placebo suspendió el estudio debido a metástasis en el hígado.

Ochenta y tres por ciento de los pacientes en los grupos Nplate® y placebo tuvieron eventos adversos que condujeron a la intervención (por ejemplo, alteración o cese de la medicación del estudio, otras medicaciones o terapias administradas, hospitalización). Los eventos adversos más comunes que condujeron a la intervención en los grupos Nplate® y placebo, respectivamente, fueron dolor de cabeza (29% versus 27%), infección del tracto respiratorio superior (13% versus 10%) y artralgia (12% versus 7%).

Reacciones adversas al medicamento

Adultos

Las reacciones adversas al medicamento para Nplate® se presentan en la Tabla 7 con frecuencias derivadas de los trece estudios clínicos (Grupo de Seguridad en PTI en Adultos, n = 1046). Entre las reacciones adversas al medicamento en la Tabla 7 se encuentran aquellas en las que la incidencia de los sujetos fue $\geq 5\%$ mayor en el grupo de Nplate® versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo de Fase III, (la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada), así como aquellos de todo el programa clínico de PTI para adultos.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) - MedDRA	Reacciones adversas (Término Preferido [PT])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a	Frecuente
	Trombocitosis	Frecuente
	Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad [#]	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Dolor musculoesquelético ^b	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema [#]	Poco frecuente

Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) - MedDRA	Reacciones adversas (Término Preferido [PT])	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	Hemorragia Eritromelalgia [#]	Frecuente Poco frecuente

La categoría de frecuencia se define de la siguiente manera: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy Frecuente; frecuencia de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; frecuencia de $< 1/1000$ es Rara.

^a Los eventos de trombocitopenia después del cese de romiplostim se identificaron mediante una búsqueda amplia de trombocitopenia hematopoyética (SMQ) después de la última dosis de romiplostim no nula.

[#] Identificado a partir de la experiencia postcomercialización y también observado en ensayos clínicos (ver Experiencia postcomercialización)

^b Datos solo para casos codificados como dolor de hombro

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo de Fase III (Estudio 1 y Estudio 2, (Nplate® n = 84, placebo n = 41)) que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el grupo Nplate® y el grupo placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa al fármaco más comúnmente reportada, ocurriendo en el 35% de los pacientes que recibieron Nplate® y el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con una mayor incidencia en los pacientes esplenectomizados que recibieron Nplate® (43%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (33%) (Estudio 2, Nplate® n = 42, placebo n = 21). En pacientes no esplenectomizados, se produjeron dolores de cabeza en el 26% de los pacientes que recibieron Nplate® y el 30% de los pacientes que recibieron placebo (Estudio 1, Nplate® n = 42, placebo n = 20). Los dolores de cabeza fueron generalmente leves o moderados y se manejaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo de Fase III con una incidencia del 5% mayor en el grupo Nplate® (n = 84) versus el grupo placebo (n = 41) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareos (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor de hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

Las reacciones adversas menos comunes al medicamento, observadas en los trece estudios clínicos (Grupo de Seguridad en PTI en Adultos, n = 1046) fueron trombocitopenia recurrente después del cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad de la que presentaban antes de Nplate®, aumento de reticulina de médula ósea y trombocitemia (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Recurrencia de trombocitopenia después del cese del tratamiento, Aumento de la reticulina de la médula ósea).

Seguridad a largo plazo en adultos

La información sobre la seguridad a largo plazo de Nplate® se deriva de los 291 pacientes adultos en el estudio de extensión a largo plazo. La mediana de la duración del tratamiento en estos pacientes fue de 78 semanas (rango: 1 a 277 semanas), con una dosis media semanal de 4 µg/kg.

Las tasas ajustadas por duración del estudio se calcularon para tener en cuenta las cantidades variables de tiempo que los pacientes individuales se inscribieron en el estudio. Las tasas de incidencia de eventos adversos ajustadas por la duración del

estudio se expresaron como el número de eventos por 100 pacientes-años del estudio. Doscientos noventa y un pacientes adultos informaron 6933 eventos adversos mientras recibían Nplate® para una tasa de eventos de ajuste de duración del estudio de 1106,5 eventos por 100 pacientes-años del estudio.

Los eventos adversos más comunes (tasas de eventos ajustados por duración del estudio) fueron dolor de cabeza (65,8 eventos por 100 pacientes-años), contusión (53,8 eventos por 100 pacientes-años), epistaxis (37,0 eventos por 100 pacientes-años), nasofaringitis (29,7 eventos por 100 pacientes-años), artralgia (24,9 eventos por 100 pacientes-años) y fatiga (39,6 eventos por 100 pacientes-años).

Los eventos adversos graves expresados en el estudio con una tasa de eventos ajustados a la duración del estudio con una tasa de incidencia > 1% fueron trombocitopenia (4,9 eventos por 100 pacientes-año), PTI (2,6 eventos por 100 pacientes-año), insuficiencia cardíaca congestiva (2,1 eventos por 100 pacientes-años) y neumonía (1,9 eventos por 100 pacientes-años).

Población adulta con PTI de hasta 12 meses de duración

El perfil de seguridad de Nplate® fue similar en todos los pacientes adultos, independientemente de la duración de la PTI. En concreto, en el análisis integrado de la PTI ≤ 12 meses de duración (n = 311), se incluyeron 277 pacientes adultos de 9 estudios de PTI con PTI ≤ 12 meses de duración y que recibieron, al menos, una dosis de Nplate®. En el análisis integrado, las siguientes reacciones adversas (con incidencia del 5% o más y, al menos, 5% más frecuentes con Nplate® que con placebo o el estándar de tratamiento) se produjeron entre los pacientes que recibieron Nplate® con PTI de hasta 12 meses de duración, pero no se observaron entre los pacientes adultos con PTI de duración > 12 meses: bronquitis (8,3%), sinusitis (5,4%), vómitos (7,2%).

Eventos adversos en estudios pediátricos

El Grupo de Seguridad en PTI pediátrico está compuesto por pacientes de cuatro estudios clínicos pediátricos [20060195 (Fase I/II), 20030213 (Fase II etiqueta abierta, dosis a largo plazo), 20080279 (Fase III), 20090340 (Fase II extensión etiqueta abierta)].

El perfil de seguridad de hasta 24 semanas en los pacientes tratados con Nplate® en el grupo de seguridad aleatorizado en PTI pediátrico y la seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos fueron similares a los observados anteriormente para Nplate®.

La mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve (grado 1) o moderada (grado 2). Más pacientes pediátricos que recibieron Nplate® (24,5%) tuvieron eventos adversos graves en comparación con placebo (4,2%). Los datos de eventos adversos para los sujetos con placebo reflejaron una menor duración de la exposición por la participación en los estudios aleatorizados controlados con placebo 20060195 y 20080279. Todos los sujetos que se inscribieron en los estudios de extensión de mayor duración recibieron solo Nplate®. No hubo eventos adversos fatales para los sujetos en ninguno de los grupos de tratamiento (ver Tabla 8). No hubo interrupciones (del tratamiento del estudio o del estudio) debido a EA en los estudios clínicos pediátricos.

Tabla 8. Eventos adversos reportados en $\geq 5\%$ de incidencia en pacientes pediátricos con PTI a los cuales se les administró Nplate® o Placebo/Terapia estándar (SOC), de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y término preferido (Grupo de Seguridad en PTI)

Término preferido	Placebo (N = 24) n (%)	Nplate® (N = 282) n (%)
Número de sujetos que informaron eventos adversos emergentes del tratamiento	24 (100.0)	263 (93.3)
Dolor de cabeza	13 (54.2)	114 (40.4)
Epistaxis	11 (45.8)	111 (39.4)
Pirexia	2 (8.3)	89 (31.6)
Nasofaringitis	3 (12.5)	86 (30.5)
Vómito	6 (25.0)	81 (28.7)
Contusión	8 (33.3)	80 (28.4)
Tos	3 (12.5)	78 (27.7)
Infección del tracto respiratorio superior	6 (25.0)	75 (26.6)
Petequias	7 (29.2)	69 (24.5)
Dolor orofaríngeo	1 (4.2)	65 (23.0)
Náusea	7 (29.2)	60 (21.3)
Diarrea	3 (12.5)	60 (21.3)
Dolor abdominal superior	1 (4.2)	58 (20.6)
Congestión nasal	3 (12.5)	44 (15.6)
Rinorrea	3 (12.5)	43 (15.2)
Hematoma	2 (8.3)	43 (15.2)
Erupción cutánea	2 (8.3)	40 (14.2)
Dolor abdominal	4 (16.7)	39 (13.8)
Sangrado gingival	4 (16.7)	38 (13.5)
Fatiga	5 (20.8)	36 (12.8)
Hemorragia bucal	4 (16.7)	35 (12.4)
Dolor en las extremidades	4 (16.7)	35 (12.4)
Artralgia	4 (16.7)	34 (12.1)
Rinitis	0 (0.0)	32 (11.3)
Equimosis	2 (8.3)	28 (9.9)
Faringitis	0 (0.0)	27 (9.6)
Mareo	4 (16.7)	26 (9.2)
Abrasión de la piel	1 (4.2)	25 (8.9)
Infección viral	1 (4.2)	25 (8.9)
Laceración	7 (29.2)	23 (8.2)
Estreñimiento	1 (4.2)	22 (7.8)
Influenza	0 (0.0)	22 (7.8)
Anemia	1 (4.2)	21 (7.4)
Conjuntivitis	0 (0.0)	20 (7.1)
Infección en el oído	0 (0.0)	20 (7.1)

Término preferido	Placebo (N = 24) n (%)	Nplate® (N = 282) n (%)
Dolor de oído	2 (8.3)	19 (6.7)
Faringitis estreptocócica	0 (0.0)	19 (6.7)
Dolor de espalda	3 (12.5)	18 (6.4)
Caída	0 (0.0)	18 (6.4)
Disminución del apetito	1 (4.2)	17 (6.0)
Dolor	1 (4.2)	17 (6.0)
Mialgia	1 (4.2)	16 (5.7)
Gastroenteritis	0 (0.0)	16 (5.7)
Esguince de ligamentos	0 (0.0)	16 (5.7)
Recuento de plaquetas disminuido	3 (12.5)	15 (5.3)
Alergia estacional	0 (0.0)	15 (5.3)
Sinusitis	0 (0.0)	15 (5.3)
Trombocitopenia	0 (0.0)	15 (5.3)
Comezón	3 (12.5)	14 (5.0)
Acné	2 (8.3)	14 (5.0)
Dolor en el lugar de la inyección	1 (4.2)	14 (5.0)
Lesión craneal	2 (8.3)	13 (4.6)
Hemorragia	2 (8.3)	12 (4.3)
Moretones en el sitio de inyección	3 (12.5)	11 (3.9)
Hematuria	2 (8.3)	8 (2.8)
Hemorragia posterior al procedimiento	2 (8.3)	7 (2.5)
Anemia por deficiencia de hierro	2 (8.3)	6 (2.1)
Hemorragia en la cavidad del diente	2 (8.3)	6 (2.1)
Neumonía	2 (8.3)	5 (1.8)
Masa de la piel	2 (8.3)	5 (1.8)
Dolor de huesos	2 (8.3)	4 (1.4)
Lesión labial	2 (8.3)	3 (1.1)

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Las reacciones adversas al medicamento se determinaron seleccionando los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) para los sujetos en el Grupo de Seguridad en PTI pediátrico o el Grupo de Seguridad de PTI aleatorizado pediátrico, que recibieron al menos una dosis de Nplate® y para los cuales hubo una incidencia de sujetos $\geq 5\%$ mayor en el grupo de Nplate® en comparación con el grupo de placebo, así como al menos un 5% más de incidencia en los sujetos tratados con Nplate® (en cualquier grupo de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (ver Tabla 9).

Tabla 9. Reacciones Adversas al Medicamento

Sistema de Clasificación de Órganos (SOC)- MedDRA	Reacciones Adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior Rinitis Faringitis Conjuntivitis Infección en el oído Gastroenteritis Sinusitis	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior Diarrea	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Púrpura Urticaria	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Pirexia Hinchazón periférica	Muy frecuente Frecuente
Lesiones, intoxicación y complicaciones relacionadas con el procedimiento	Contusión	Muy frecuente
La categoría de frecuencia se define de la siguiente manera: la frecuencia de $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ es Poco frecuente; la frecuencia de $< 1/1000$ es Rara.		

La reacción adversa al medicamento de trombocitosis ocurrió con poca frecuencia, con una incidencia de sujetos en el Grupo de Seguridad en PTI pediátrica de 1 (0,4%). La incidencia de los sujetos fue de 1 (0,4%) tanto para trombocitosis grado ≥ 3 o grave.

En pacientes pediátricos de edad ≥ 1 año que recibieron Nplate® para la PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia de sujetos $\geq 10\%$ en el Grupo de seguridad aleatorizado PTI pediátrico general (Estudio 5 y Estudio 4) fueron contusión (41%), infección del tracto respiratorio superior (31%) y dolor orofaríngeo (25%), pirexia (24%), diarrea (20%), erupción cutánea (15%) y dolor abdominal superior (14%).

Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, faringitis, conjuntivitis, infección del oído, gastroenteritis, sinusitis, tos, dolor orofaríngeo, dolor abdominal superior, diarrea, erupción cutánea, púrpura, urticaria, pirexia, hinchazón periférica, contusión fueron reacciones adversas adicionales de los estudios pediátricos en comparación con los observados en estudios de adultos. La reacción adversa trombocitosis en los estudios en adultos ocurrió frecuentemente (Frecuente, $\geq 1/100$ a

< 1/10), en comparación con una menor incidencia de sujetos en estudios pediátricos (Poco frecuente, $\geq 1/1000$ a < 1/100).

Análisis de los eventos hemorrágicos notificados

Adultos

En los dos estudios controlados con placebo de Fase III (Estudio 1 y 2) se observó una relación inversa entre los eventos hemorrágicos y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos hemorrágicos clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) ocurrieron con recuentos de plaquetas < $30 \times 10^9/L$. Todos los eventos hemorrágicos > grado 2 ocurrieron con recuentos de plaquetas < $50 \times 10^9/L$.

La incidencia de eventos hemorrágicos en los dos estudios controlados con placebo de Fase III en adultos (Estudio 1 y 2) se muestra en la Tabla 10. Nueve pacientes reportaron un evento hemorrágico que se consideró grave (5 (6%) Nplate®, 4 (10%) placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate® y el 34% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos de sangrado de grado 2 o superior (ver Tabla 10).

Tabla 10. Incidencia de eventos hemorrágicos en los estudios clínicos 1 y 2 de fase III controlados con placebo en adultos

Eventos hemorrágicos	Nplate® (n = 84)	Placebo (n = 41)
Graves ^a	5 (6%)	4 (10%)
(Grado 2 o superior ^b)	13 (15%)	14 (34%)

^a cumplieron los criterios de gravedad definidos en el protocolo (que incluyen cualquier acontecimiento mortal, potencialmente mortal, que requiera o prolongue la hospitalización, que cause discapacidad o incapacidad persistente o significativa, que sea una anomalía congénita o un defecto de nacimiento, y cualquier otro riesgo importante).

^b Grado 1 – leve; Grado 2 – moderado; Grado 3 – grave; Grado 4 – potencialmente mortal; Grado 5 – mortal

Para el Grupo de seguridad a largo plazo en PTI de los estudios de Fase III, la tasa de eventos ajustados por la duración del estudio de eventos hemorrágicos de grado 2 o superiores fue 98 por 100 pacientes-año para pacientes tratados con Nplate® y 132 por 100 pacientes-año para pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos hemorrágicos se observaron en el contexto de una mayor reducción de los medicamentos concomitantes para la PTI entre los pacientes que recibieron Nplate® en comparación con el placebo. Además, hubo una mayor incidencia del uso de medicamentos de rescate entre los pacientes que recibieron placebo (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Uso de terapias de rescate).

En el Estudio 4 (estudio abierto), la incidencia ajustada por duración de eventos hemorrágicos de grado 2 o superior fue de 24 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con Nplate® y 36 por 100 pacientes-año en pacientes que recibieron la terapia estándar.

Pacientes pediátricos

En el estudio pediátrico de Fase III, la media (DE) de episodios de sangrado compuesto fue 1,9 (4,2) para el grupo Nplate® y 4,0 (6,9) para el grupo placebo. La incidencia del sujeto del uso de medicamentos de rescate, un objetivo secundario, no fue estadísticamente significativa (ver sección 5.1 Ensayos clínicos).

En el Estudio 5, el episodio de sangrado compuesto se definió como eventos de sangrado clínicamente significativos o el uso de un medicamento de rescate para prevenir un evento de sangrado clínicamente significativo durante las semanas 2 a 25 del período de tratamiento. Un evento de sangrado clínicamente significativo se definió como evento de sangrado grado ≥ 2 según Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 3.0. La media (DE) de episodios hemorrágicos compuestos (grado clínico ≥ 2) fue 1,9 (4,2) para el grupo Nplate® y 4,0 (6,9) para el grupo placebo con una mediana (Q1, Q3) del número de eventos hemorrágicos de 0,0 (0, 2) para el grupo de Nplate® y 0,5 (0, 4,5) en el grupo de placebo. La tasa global de duración ajustada por 100 años-sujeto fue 8,1 en el grupo Nplate® y 18,4 en el grupo placebo. En un análisis *ad hoc*, la tasa de duración ajustada (por 100 pacientes-semanas) de estos episodios fue menor con Nplate® que con placebo (8,1 versus 18,4; diferencia de tratamiento -10,3, IC 95% -14,7, -5,9).

Inmunogenicidad

Romiplostim no presenta homología en la secuencia de aminoácidos con la trombopoyetina endógena (TPOe). Por tanto, es poco probable una reacción cruzada entre cualquier anticuerpo anti-producto formado y la TPOe.

Los pacientes de ensayos clínicos fueron evaluados para determinar la inmunogenicidad de Nplate® usando un inmunoensayo capaz de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y reaccionan de forma cruzada con TPOe. Las muestras que dieron positivo para anticuerpos de unión se evaluaron adicionalmente para determinar la capacidad neutralizante.

En un análisis combinado de sujetos adultos con PTI tratados con Nplate®, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 3,7% (35/958), y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con Nplate® fue del 6,2% (60/961). La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPOe fue del 3,2% (31/956) y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPOe durante el tratamiento con Nplate® fue del 3,4% (33/960). De los pacientes adultos con anticuerpos de unión positiva que se desarrollaron ya sea con romiplostim o TPO, 4 pacientes tenían actividad neutralizante para romiplostim, pero estos anticuerpos no reaccionaron de manera cruzada con la TPO endógena.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Si se desarrolla trombocitopenia severa durante el tratamiento con Nplate®, se debe evaluar a los pacientes para la formación de anticuerpos neutralizantes.

En un análisis combinado de pacientes pediátricos con PTI tratados con Nplate®, la incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento fue del 9,6% (27/282). De los 27 pacientes pediátricos, 2 tenían anticuerpos romiplostim no neutralizantes de unión preexistentes al inicio del estudio. Además, 2,8% (8/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra romiplostim durante el tratamiento. Un

total de 3,9% (11/282) pacientes pediátricos tenían anticuerpos de unión a TPO en cualquier momento durante el tratamiento con Nplate®. De estos 11 pacientes pediátricos, 2 tenían anticuerpos no neutralizantes de unión preexistentes a TPO y ninguno tenía actividad neutralizante a TPO. Un paciente (0.35%) tuvo un resultado débilmente positivo después del inicio para anticuerpos neutralizantes contra la TPO durante la participación en el estudio (y resultados consistentemente negativos para anticuerpos contra el romiplostim) con un resultado negativo al inicio. El paciente presentó una respuesta de anticuerpos transitoria para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO, con un resultado negativo en el último punto de evaluación del paciente medido durante el período del estudio.

En el estudio de registro postcomercialización, un total de 2.2% (4/184) pacientes adultos desarrollaron anticuerpos de unión y no neutralizantes contra la TPO. La incidencia de unión del anticuerpo después del tratamiento fue del 3.8% (7/184) a romiplostim, de los cuales el 0.5% (1/184) fue positivo para neutralizar los anticuerpos contra romiplostim. En pacientes pediátricos, la incidencia de unión de anticuerpos después del tratamiento fue del 16% (3/19) a romiplostim, de los cuales el 5.3% (1/19) fueron positivos para neutralizar los anticuerpos contra romiplostim. No se detectaron anticuerpos contra TPO.

Los resultados del análisis de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis utilizado en la detección y pueden estar influenciados por varios factores, incluido el manejo de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se han notificado casos de eritromelalgia.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluida angioedema. Los pacientes también presentaron síntomas coherentes con anafilaxia.

Se han informado casos de infarto agudo de miocardio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a la dirección de correo: fvigilancia@tecnofarma.com.pe

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, el recuento de plaquetas puede aumentar excesivamente y provocar complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos de plaquetas aumentan excesivamente, se debe suspender el tratamiento con Nplate® y se deben monitorear los recuentos de plaquetas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Recurrencia de trombocitopenia después del cese del tratamiento, Complicaciones trombóticas/tromboembólicas y Errores de medicación).

Reinicie el tratamiento con Nplate® de acuerdo con la dosis y la vía de administración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos; Código ATC: B02BX04

Mecanismo de acción

Romiplostim aumenta la producción de plaquetas mediante la unión y activación del receptor de trombopoyetina, un mecanismo análogo a la trombopoyetina endógena (TPOe). El receptor de TPO se expresa predominantemente en células del linaje mieloide tales como células progenitoras de megacariocitos, megacariocitos y plaquetas.

En estudios clínicos, el tratamiento con Nplate® produjo aumentos dependientes de la dosis en el recuento de plaquetas. El recuento máximo de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) que recibieron una dosis subcutánea única de 1 - 10 µg/kg de Nplate® fue de 1,3 a 14,9 veces mayor que el recuento basal de plaquetas 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 1 o 3 µg/kg de Nplate® a intervalos semanales durante 6 semanas estuvieron dentro del rango de 50 a 450 × 10⁹/L para la mayoría de los pacientes, pero la respuesta fue variable. Se recomienda el ajuste de la dosis individual de Nplate®, y el ajuste de la dosis debe basarse en el recuento de plaquetas observado (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración).

Estudios clínicos

Adultos

La seguridad y la eficacia de Nplate® en adultos se evaluaron en dos estudios de Fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en adultos con PTI crónica (Estudio 1 y Estudio 2) y en un estudio abierto de un solo brazo (Estudio 3).

El Estudio 1 y el Estudio 2 se realizaron en adultos con PTI que habían finalizado al menos un tratamiento y tenían un recuento de plaquetas de ≤ 30 × 10⁹/L antes de la inclusión en el estudio; son representativos de todo el espectro de dichos pacientes con PTI.

Estudio 1 (20030212)

Estudio 1 (20030212) evaluó a pacientes que no se habían sometido a una esplenectomía y tenían una respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos previos para la PTI. A los pacientes se les había diagnosticado PTI durante una mediana de 2.1 años (intervalo de 0.1 a 31.6) en el momento de su inclusión en el estudio. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 (intervalo de 1 a 7) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el estudio y tenían una mediana de recuento de plaquetas de 19 × 10⁹/L. Estudio 2 (20030105) evaluó a pacientes que se habían sometido a una esplenectomía y seguían presentando trombocitopenia. A los pacientes se les había diagnosticado PTI durante una mediana de 8 años (intervalo de 0.6 a 44.8) en el 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. Su mediana de recuento de plaquetas era de $14 \times 10^9/L$ en el momento de inclusión en el estudio.

Con excepción del estado de la esplenectomía, el diseño del estudio fue el mismo en ambos estudios. Los pacientes (≥ 18 años) se aleatorizaron en una proporción 2:1 con una dosis inicial de Nplate® de $1 \mu g/kg$ o placebo. Los pacientes recibieron una sola inyección subcutánea por semana durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener los recuentos de plaquetas (entre 50 y $200 \times 10^9/L$). En ambos estudios, la eficacia se determinó por el aumento en la proporción de pacientes que lograron una respuesta plaquetaria duradera. Una respuesta plaquetaria duradera se definió como un recuento de plaquetas semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 6 semanas durante las semanas 18 a 25, en ausencia de tratamiento de rescate en cualquier momento durante el periodo de tratamiento. En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con más frecuencia en los pacientes esplenectomizados fue entre 2 y $7 \mu g/kg$ (percentiles 25 - 75, respectivamente; mediana $3 \mu g/kg$). En los pacientes no esplenectomizados fue entre 1 y $3 \mu g/kg$ (percentiles 25 - 75, respectivamente; mediana $2 \mu g/kg$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Nplate® alcanzó una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes tratados con placebo en ambos estudios: Estudio 1, 61% versus 5% y Estudio 2, 38% frente al 0%, respectivamente (ver Tabla 11). El tratamiento con Nplate® produjo una mejoría significativa en comparación con el placebo en ambos estudios clínicos para todos los criterios de valoración de la eficacia y para todos los pacientes aleatorizados en los estudios, basados en el análisis de intención de tratar (ver Tabla 11).

Tabla 11. Resumen de los resultados de eficacia de los estudios controlados con placebo en adultos

	Estudio 1 Pacientes no esplenectomizados		Estudio 2 Pacientes esplenectomizados		Resultados combinados Estudios 1 y 2	
	Nplate® (n = 41)	Placebo (n = 21)	Nplate® (n = 42)	Placebo (n = 21)	Nplate® (n = 83)	Placebo (n = 42)
Criterio principal de valoración						
Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera ^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
p-valor	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Criterios secundarios de valoración clave						
Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria global ^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
p-valor	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nº media de semanas con respuesta plaquetaria ^c	15	1	12	0	14	1
(DE)	7.5	3.5	7.9	0.5	7.8	2.5
p-valor	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nº (%) de pacientes que necesitaron terapia de rescate ^d	7 (17%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	18 (22%)	25 (60%)
(IC 95%)	(7%, 32%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(13%, 32%)	(43%, 74%)

	Estudio 1 Pacientes no esplenectomizados		Estudio 2 Pacientes esplenectomizados		Resultados combinados Estudios 1 y 2	
	Nplate® (n = 41)	Placebo (n = 21)	Nplate® (n = 42)	Placebo (n = 21)	Nplate® (n = 83)	Placebo (n = 42)
p-valor	0.0004		0.0175		< 0,0001	
Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera con una dosis estable ^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
p-valor	0.0001		0.0046		< 0,0001	

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

^b La respuesta plaquetaria global se definió como una respuesta plaquetaria duradera o transitoria. La respuesta plaquetaria transitoria se definió como un recuento de plaquetas semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ en 4 o más ocasiones en las semanas 2 - 25 del estudio, pero sin respuesta plaquetaria duradera. Es posible que el paciente no tenga una respuesta semanal en las 8 semanas siguientes a la administración del tratamiento de rescate.

^c El número 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. Es posible que el paciente no tenga una respuesta semanal en las 8 semanas siguientes a la administración del tratamiento de rescate.

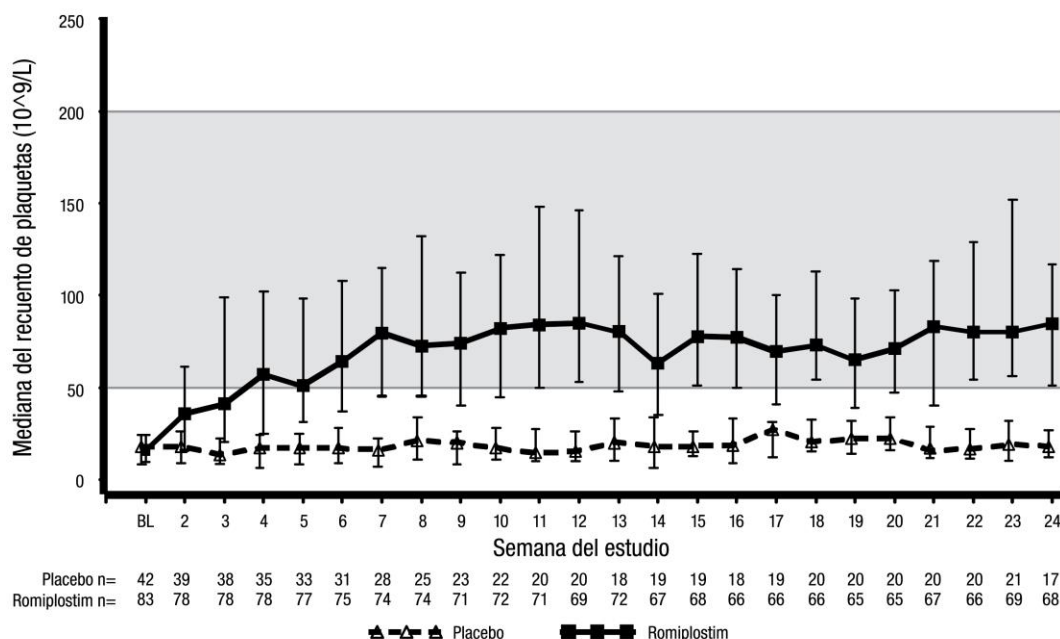
^d El tratamiento de rescate se definió como cualquier tratamiento administrado con el fin de aumentar el recuento de plaquetas. Los pacientes que necesitaron tratamiento de rescate no se tuvieron en cuenta para la respuesta plaquetaria duradera. Los tratamientos de rescate admitidos en el estudio fueron inmunoglobulina humana normal (IVIG), transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-RhD y corticosteroides.

^e Una dosis estable se definió como una dosis que se mantuvo con una variación de $\pm 1 \mu g/kg$ durante las últimas 8 semanas de tratamiento.

Tanto en el Estudio 1 como en el Estudio 2, el 30% de los pacientes tratados con Nplate® alcanzó un recuento de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$ en la semana 2, 54% en la semana 4, y entre el 50% y el 70% de los pacientes mantuvo recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante el resto del período de tratamiento. En el grupo de placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes alcanzó una respuesta plaquetaria durante los 6 meses de tratamiento. La figura 1 muestra la mediana de recuentos de plaquetas semanales durante los 6 meses de tratamiento en el período de tratamiento en los estudios de Fase III.

Figura 1. Mediana de recuentos de plaquetas semanales en los estudios de fase III en adultos

(Las líneas verticales representan el primer y tercer cuartiles alrededor de la mediana)



El conjunto de análisis completo incluye a todos los pacientes aleatorizados, excluyendo los recuentos de plaquetas dentro de las 8 semanas posteriores al uso del tratamiento de rescate.

Valor basal de plaquetas (BL) = media de recuentos de plaquetas los días -8, -2 y el día 1 antes de la administración.

GRH2518ES v1

Después de la discontinuación de Nplate® durante ambos estudios, siete pacientes mantuvieron los recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ hasta la semana 36 sin requerir más tratamiento con Nplate®, y por lo tanto no fueron registrados en el estudio abierto de extensión a largo plazo.

Resultados de los estudios en pacientes adultos con PTI de reciente diagnóstico y persistente

Estudio 3 (20080435)

Este fue un estudio abierto y de un solo brazo en pacientes adultos que tuvieron una respuesta insuficiente (recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$) a la terapia de primera línea. Se inscribieron 75 pacientes en el estudio, cuya mediana de edad era de 39 años (intervalo de 19 a 85) y el 59% eran mujeres. La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de PTI y la inscripción en el estudio fue de 2.2 meses (intervalo de 0.1 a 6.6). El 60% de los pacientes tuvo una duración de la PTI < 3 meses, y el 40% tuvo una duración de la PTI ≥ 3 meses. La mediana de recuento de plaquetas al momento de la selección fue de $20 \times 10^9/L$. Los tratamientos previos para la PTI incluían corticosteroides, inmunoglobulinas e inmunoglobulinas anti-D. Se permitió que los pacientes que ya recibían tratamiento médico para la PTI con una posología constante siguieran recibiendo esos tratamientos durante todo el estudio. Se permitieron tratamientos de rescate (es decir, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D, dapsona, danazol y azatioprina).

Los pacientes recibieron una inyección subcutánea semanal de Nplate® durante un período de tratamiento de 12 meses, con ajustes individuales de la dosis para mantener los recuentos de plaquetas (entre $50 \times 10^9/L$ y $200 \times 10^9/L$). Durante el estudio, la mediana de la dosis semanal de Nplate® fue de 3 µg/kg (percentil 25 a 75: 2-4 µg/kg).

De los 75 pacientes inscritos en el Estudio 3, 70 (el 93%) tuvieron una respuesta plaquetaria $\geq 50 \times 10^9/L$ durante el período de tratamiento de 12 meses. La media de meses con respuesta plaquetaria durante el período de tratamiento de 12 meses fue de 9.2 (IC del 95%: 8.3; 10.1) meses; la mediana fue de 11 (IC del 95%: 10; 11) meses. La estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria fue de 2.1 semanas (IC del 95%: 1.1, 3.0). Veinticuatro pacientes (32%) tuvieron una remisión sostenida sin tratamiento, definida como el mantenimiento de cada recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante, al menos, 6 meses en ausencia de Nplate® y cualquier medicamento para la PTI (concomitante o de rescate); la mediana del tiempo hasta el inicio del mantenimiento de cada recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante, al menos, 6 meses fue de 27 semanas (intervalo de 6 a 57).

Uso de Nplate® en pacientes con PTI no esplenectomizados comparados con la terapia estándar.

Estudio 4 (20060131)

Estudio 4 fue un estudio abierto evaluando la seguridad y eficacia de Nplate® comparado con la terapia estándar en pacientes adultos no esplenectomizados (edad ≥ 18 años) con PTI y recuentos plaquetarios $< 50 \times 10^9/L$, quienes recibieron, al menos, una terapia estándar para PTI. A los pacientes se les había diagnosticado PTI durante una mediana de 2 años (intervalo de 0.01 a 44.2) en el momento de su inclusión en el estudio. Los pacientes obtuvieron una mediana de recuento plaquetario en el momento de registro de $29 \times 10^9/L$. Los tratamientos médicos con terapia estándar fueron seleccionados y prescritos por el investigador según las prácticas institucionales o guías terapéuticas.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir una dosis de Nplate® de 3 µg/kg o la terapia estándar. Nplate® fue administrado por inyecciones subcutáneas (SC) semanales por 52 semanas. Las dosis fueron ajustadas a través del estudio con un rango de 1 a 10 µg/kg para mantener el recuento plaquetario (50 a $200 \times 10^9/L$). De los 157 pacientes aleatorizados para recibir Nplate®, la duración media (rango) de exposición fue 52,0 semanas (2 a 53). La dosis semanal utilizada más frecuentemente fue entre 3 a 5 µg/kg (percentil 25 - 75, respectivamente: mediana 3 µg/kg).

Para ambos criterios de valoración co-primarios, el grupo de Nplate® mostró una mejora significativamente mayor (ejemplo: menor índice de esplenectomía y menor índice de fracaso al tratamiento) comparado con pacientes asignados a recibir la terapia estándar. Como se muestra en la Tabla 12, las posibilidades de someterse a una esplenectomía son significativamente menores en el grupo de Nplate® que en el grupo con terapia estándar, con una proporción de posibilidades (Nplate® vs. Terapia estándar) de 0,17 (IC de 95%: 0.15, 0.61).

Tabla 12. Resumen de resultados de eficacia del estudio 4 (20060131) abierto

	Estudio 4	
	Pacientes no esplenectomizados	
	Nplate® (n = 157)	Terapia Estándar (n = 77)
Incidencia de tasa de Esplenectomía ^a	14 (8.9%)	28 (36.4%)
(IC 95%)	(5%, 14.5%)	(25.7%, 48.1%)
p-valor ^b	< 0,0001	
Incidencia de tasa de falla al tratamiento ^c	18 (11.5%)	23 (29.9%)
(IC 95%)	(6.9%, 17.5%)	(20%, 41.4%)
p-valor ^b	0.0005	

^a Pacientes quienes discontinuaron el estudio durante el periodo de tratamiento antes de reportar una esplenectomía fueron considerados como esplenectomizados.

^b Del Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado controlando la región geográfica de sitios investigacionales (Norteamérica, Unión Europea y Australia).

^c Pacientes que discontinuaron el estudio durante el periodo de tratamiento antes de observar un fracaso de tratamiento fueron considerados como tratamientos fracasados. Tratamiento fracasado: recuento plaquetario $\leq 20 \times 10^9/L$ por 4 semanas consecutivas a la dosis y frecuencia recomendada más alta, o un evento de hemorragia mayor, o cambio en terapia por la intolerabilidad a los efectos adversos o síntomas de hemorragia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Nplate® en pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores con PTI se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudio 5 y Estudio 6).

El Estudio 5 (20080279) fue un estudio de Fase III con 24 semanas de tratamiento con Nplate® y el Estudio 6 (20060195) fue un estudio de Fase I/II con 12 semanas de tratamiento con Nplate® (hasta 16 semanas para los respondedores elegibles que ingresaron a un período de evaluación farmacocinética de 4 semanas).

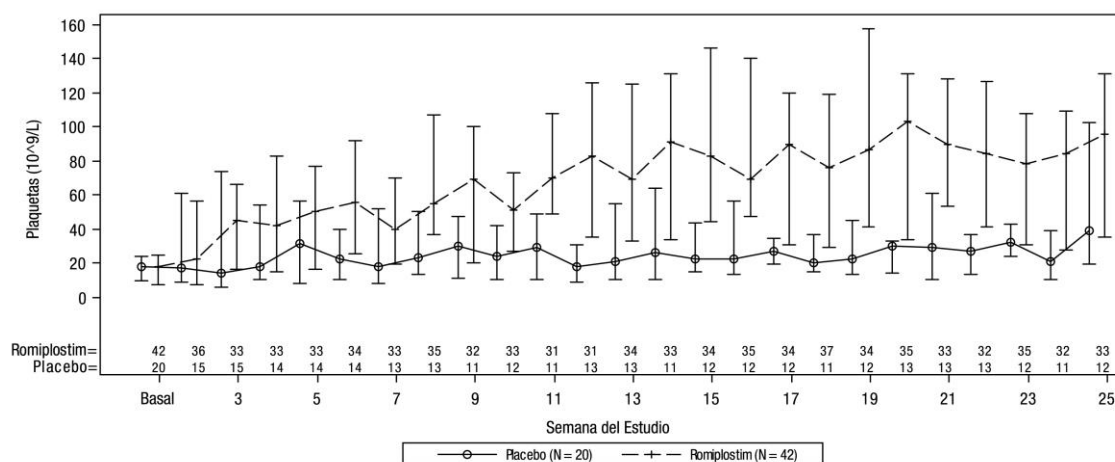
Ambos estudios incluyeron pacientes pediátricos (≥ 1 año a < 18 años de edad) con trombocitopenia (definida por una media de dos recuentos de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ sin recuento $> 35 \times 10^9/L$ en ambos estudios) con PTI, independientemente del estado de la esplenectomía.

Estudio 5 (20080279)

Sesenta y dos pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir Nplate® (n = 42) o placebo (n = 20) y estratificados en 1 de 3 cohortes de edad. En el estudio pivotal controlado con placebo de Fase III, la dosis inicial de Nplate® fue de 1 $\mu g/kg$ y los incrementos de dosis semanales continuaron en incrementos de 1 $\mu g/kg$ hasta una dosis máxima de 10 $\mu g/kg$ en un intento por alcanzar el recuento de plaquetas objetivo $> 50 \times 10^9 \mu g/kg/L$. La dosis semanal utilizada con más frecuencia fue de entre 3 y 10 $\mu g/kg$ y la dosis máxima permitida en el estudio fue de 10 $\mu g/kg$ (percentil 25 a 75 respectivamente; mediana 5,5 $\mu g/kg$). Los pacientes recibieron inyecciones semanales subcutáneas individuales durante 24 semanas.

El objetivo primario fue la incidencia de respuesta duradera, definida como lograr al menos 6 recuentos de plaquetas semanales de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante las semanas 18 a 25 de tratamiento. En general, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de Nplate® alcanzó el objetivo primario en comparación con los pacientes en el grupo de placebo ($p = 0,0018$). Un total de 22 pacientes (52%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en el grupo de Nplate® en comparación con 2 (10%) en el grupo de placebo: ≥ 1 a < 6 años 38% vs 25%; ≥ 6 a < 12 años 56% vs 11%; ≥ 12 a < 18 años 56% vs 0 (ver Tabla 13).

Figura 2. Recuentos semanales promedio de plaquetas en estudios pediátricos de Fase III



GRH2454ES v1

Estudio 6 (20060195)

Veintidós pacientes pediátricos fueron asignados al azar en una proporción de 3:1 para recibir romiplostim ($n = 17$) o placebo ($n = 5$). Las dosis aumentaron en incrementos de $2 \mu g/kg$ cada 2 semanas y el recuento de plaquetas objetivo fue $\geq 50 \times 10^9/L$.

El tratamiento con Nplate® resultó en una incidencia estadísticamente significativamente mayor de respuesta plaquetaria en comparación con placebo ($p = 0,0008$). Ninguno de los pacientes en el grupo de placebo alcanzó ninguno de los puntos finales (ver Tabla 13).

No se realizó una prueba estadística para el número de episodios de sangrado compuesto como punto final ya que la prueba estadística para la incidencia del uso de medicamentos de rescate no fue significativa.

Tabla 13: Resumen de los resultados de eficacia de los estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos

Estudio 5		
	Nplate® ($n = 42$)	Placebo ($n = 20$)
N° (%) de Pacientes con Respuesta	22 (52%)	2 (10%)

Estudio 5		
	Nplate® (n = 42)	Placebo (n = 20)
Plaquetaria Duradera ^a		
≥ 1 a < 6 años	38%	25%
≥ 6 a < 12 años	56%	11%
≥ 12 a < 18 años	56%	0%
Número medio de episodios hemorrágicos compuestos (grado clínico ≥ 2) ^a	1.9(4.2)	4.9 (6.9)
Mediana (Q1, Q3) de número de eventos hemorrágicos	0 (0.20)	0 (0, 4.5)

^a El sangrado compuesto se define como eventos de sangrado clínicamente significativos o el uso de un medicamento de rescate para prevenir un evento de sangrado clínicamente significativo durante las semanas 2 a 25 del período de tratamiento.

Estudio 6		
	Nplate® (n = 17)	Placebo (n = 5)
Recuento de plaquetas ≥ 50 × 10 ⁹ /L durante 2 semanas consecutivas durante el periodo de tratamiento	15 (88.2 %)	0 (0%)
(IC 95%)	(63.6%, 98.5%)	0%
Recuento de plaquetas ≥ 20 × 10 ⁹ /L durante 2 semanas consecutivas durante el periodo de tratamiento	15 (88.2 %)	0 (0%)
(IC 95%)	(63.6%, 98.5%)	0%

Reducción de los tratamientos médicos concomitantes permitidos para la PTI

Adultos

En ambos estudios doble ciego controlados con placebo, 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 recibían Nplate® fueron capaces de reducir la dosis en más de un 25% o suspender el tratamiento médico concomitante para la PTI al final del periodo de tratamiento, en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. El 73% de los pacientes no esplenectomizados que recibían Nplate® fueron capaces de reducir la dosis en más de un 25% o de suspender el tratamiento médico concomitante para la PTI al final del estudio, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo.

Pacientes pediátricos

En el análisis integrado, la prevalencia del uso de terapia concomitante para la PTI fue 42.6% (120 de 282 pacientes) y la incidencia del uso de medicamentos de rescate fue 33.7% (95 de 282) en cualquier momento durante el tratamiento. Hubo una reducción en el uso concomitante de medicamentos con el tiempo. La prevalencia del uso

concurrente de terapia PTI fue de 34.0% de los meses 1 a 6, 23.2% de los meses 7 a 12, 18.1% en el año 2, 17.6% en el año 3, 12.1% en el año 4, 5.6% en el año 5 y 0% desde el año 6 hasta el año 10 (con la excepción del uso de medicamentos concomitantes reportados en 1 sujeto [12.5%] en el año 7).

La incidencia del uso de medicamentos de rescate fue del 33.7% (95 de 282 pacientes pediátricos) en cualquier momento durante el tratamiento. Hubo una reducción en el medicamento de rescate con el tiempo. La incidencia del uso de medicamentos de rescate fue 25.5% entre los meses 1 y 6, 15.4% entre los meses 7 y 12, 11.4% en el año 2, 11.8% en el año 3 y 6.1% en el año 4. No se informó el uso de medicamentos de rescate en los años 5 al año 10.

Uso de terapias de rescate

Adultos

Se permitieron terapias de rescate (es decir, corticosteroides, inmunoglobulina normal (IVIG), transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D Rho) en ambos estudios controlados con placebo, doble ciego para sangrado, púrpura húmeda o si el paciente tenía un riesgo inmediato de sangrado. La incidencia total del uso de la terapia de rescate fue considerablemente mayor para los pacientes tratados con placebo que para los pacientes tratados con Nplate® (ver Tabla 11).

En ambos estudios doble ciego controlados con placebo, a los pacientes que ya recibían terapias médicas para PTI con una dosificación constante se les permitió continuar recibiendo estos tratamientos médicos durante todo el estudio (es decir, corticosteroides, danazol y/o azatioprina). Veintiún pacientes no esplenectomizados y 18 pacientes esplenectomizados recibieron tratamientos médicos para la PTI en el estudio (principalmente corticosteroides) al comienzo del estudio. Todos los pacientes esplenectomizados que estaban recibiendo Nplate® pudieron reducir la dosis en más del 25% o suspender las terapias médicas concomitantes para la PTI al final del período de tratamiento en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. El setenta y tres por ciento de los pacientes no esplenectomizados que recibieron Nplate® pudieron reducir la dosis en más del 25% o interrumpir las terapias médicas concomitantes para la PTI al final del estudio en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo.

Pacientes pediátricos

La incidencia del uso de medicamentos de rescate fue del 32.6% (73 de 224 pacientes pediátricos) en cualquier momento durante el tratamiento. Hubo una tendencia hacia una reducción en el medicamento de rescate con el tiempo.

Estudio de extensión a largo plazo

Adultos

Los pacientes adultos que habían completado un estudio de Nplate® previamente (incluyendo estudios de Fase III) tuvieron la oportunidad de registrarse en un estudio de extensión abierto a largo plazo. Los pacientes fueron registrados después de completar el estudio anterior de PTI con romiplostim. Siguiendo las modificaciones subsiguientes no hubo ningún requisito de los pacientes a esperar que el recuento de plaquetas hubiera caído a $< 50 \times 10^9/L$, y período de lavado de los otros tratamientos para PTI antes de entrar al estudio.

Los pacientes de la extensión a largo plazo continuaron con dosis semanales y ajustes de dosis individuales de Nplate® basados en los recuentos de plaquetas. Los pacientes que habían recibido placebo en los estudios controlados con placebo recibieron una dosis inicial de 1 µg/kg de Nplate® en el estudio de extensión. Los pacientes que habían sido tratados con Nplate® en los estudios controlados con placebo volvieron a iniciar el tratamiento con la dosis previa de Nplate®, si el periodo sin Nplate® era < 24 semanas; si era >24 semanas, los pacientes recibieron una dosis inicial de 1 µg/kg de Nplate®. La mayoría de los pacientes tratados con Nplate® respondieron rápidamente y alcanzaron una mediana de recuento de $50 \times 10^9/L$ después de recibir 1 a 3 dosis de Nplate®. Estos recuentos de plaquetas se mantuvieron dentro del rango terapéutico de 50 a $200 \times 10^9/L$ durante todo el resto del estudio.

Los resultados de un análisis integrado de los pacientes de los estudios controlados con placebo que continuaron en el estudio de extensión respaldan el uso prolongado de Nplate® (mediana de la duración: 78 semanas, con 292 pacientes adultos tratados durante hasta por 277 semanas).

Después del periodo inicial de ajuste de dosis, la mayoría (> 75%) de los pacientes adultos fueron capaces de mantener sus dosis dentro de 2 µg/kg, sugiriendo un mantenimiento del efecto clínico sobre el tiempo de ausencia de incrementos de dosis significativa de Nplate®. La incidencia total del uso de medicamento de rescate en pacientes adultos fue de 33.3%. Aproximadamente 13% (37/292) de pacientes adultos entraron a este estudio con terapia de PTI concomitante. Veinte (54.1%) de estos pacientes discontinuaron la terapia de PTI concomitante para el término del estudio. Los pacientes que tuvieron biopsias de medula ósea (n = 38) no mostraron evidencia de colágeno tipo I. Sin embargo, la tinción de tricromo para colágeno tipo I fue realizada de manera inconsistente.

Los datos de los pacientes previamente tratados con Nplate® en uno de los estudios controlados con placebo confirman la capacidad de Nplate® para mantener una respuesta durante un periodo de tiempo prolongado en la mayoría de los pacientes. Además, estos datos demuestran la capacidad de Nplate® para aumentar los recuentos de plaquetas en los pacientes de los estudios que habían sido tratados con placebo. Los pacientes tratados con placebo previamente en los primeros estudios y que recibieron Nplate® en el estudio de extensión mostraron un patrón de aumento del recuento de plaquetas similar al de los pacientes que recibieron Nplate® en los estudios pivotaes.

Por la heterogeneidad de la población con respecto al criterio de inclusión, características basales de la enfermedad, historia de tratamiento, medicación concomitante, dosis de Nplate® recibida y duración del tratamiento incluido en el estudio, datos de eficacia a largo plazo y seguridad de Nplate® deberían ser interpretados con cuidado.

Pacientes pediátricos

Estudio 7 (20030213)

El Estudio 7, realizado en 20 pacientes pediátricos, fue una extensión del estudio de Fase I/II (Estudio 6). Los pacientes pediátricos en el Estudio 7 recibieron Nplate® una vez por semana.

Los pacientes que habían recibido placebo en los estudios controlados con placebo recibieron una dosis inicial de 1 µg/kg de Nplate® en el estudio de extensión. Los pacientes que fueron tratados con Nplate® en los estudios controlados con placebo fueron reiniciados con su dosis previa de Nplate®.

La respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el estudio) se logró en el 100,0% de los pacientes pediátricos (IC 95%: 83.2%, 100.0%). Se alcanzó un recuento de plaquetas de $\geq 100 \times 10^9/L$ en el 90,0% de los pacientes pediátricos y se alcanzó un pico de recuento de plaquetas de $\geq 150 \times 10^9/L$ en el 85,0% de los pacientes pediátricos. La incidencia general del uso de medicamentos de rescate en el estudio 6 fue del 20.0% (4 pacientes pediátricos).

Estudio 8 (20090340)

El Estudio 8 (20090340), realizado en 65 pacientes pediátricos, fue una extensión de los estudios clínicos 20030213 (Fase II abierta) y 20080279 (Fase III). Sesenta y cinco pacientes pediátricos recibieron al menos una dosis de Nplate® y un sujeto se retiró del estudio antes de la primera dosis de Nplate®. Se administró Nplate® por vía subcutánea semanalmente con una dosis máxima permitida de 10 µg/kg. En todo el estudio, la incidencia general de la respuesta plaquetaria de los pacientes (1 o más recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en ausencia de medicación de rescate) fue del 93,8% (61 de 65 pacientes). La incidencia de sujetos de respuesta plaquetaria fue similar en todos los grupos de edad y similar entre los sujetos provenientes de cualquiera de los estudios previos.

Estudio 9 (20101221)

El Estudio 9 (20101221), realizado en 203 pacientes pediátricos, fue un estudio de Fase III multicéntrico, abierto y de un solo brazo en pacientes con PTI diagnosticados durante, al menos, 6 meses y que recibieron al menos una terapia previa para PTI (excluyendo Nplate®) o no eran elegibles para otras terapias para PTI. Doscientos cuatro pacientes fueron incluidos en el estudio en tres grupos de edad. De estos, 203 pacientes recibieron al menos una dosis de Nplate® y 1 paciente no recibió Nplate®. Se administró Nplate® por vía subcutánea, semanalmente, con una dosis inicial de 1 µg/kg en incrementos hasta una dosis máxima de 10 µg/kg, para lograr un recuento de plaquetas objetivo entre $50 \times 10^9/L$ y $\leq 200 \times 10^9/L$.

La incidencia de pacientes que tuvieron al menos una respuesta plaquetaria desde la semana 2 hasta el final del estudio fue del 88.2% (179 de 203 pacientes) en general y fue similar en todos los grupos de edad. El análisis de la tasa de respuesta plaquetaria a lo largo del tiempo mostró que el porcentaje general de pacientes con una respuesta plaquetaria en la semana 2 fue del 23%. La tasa de respuesta total aumentó con el tiempo en el estudio general y en todos los grupos de edad.

Estudio abierto que evalúa los cambios en la reticulina y el colágeno de la médula ósea *Adultos*

Un estudio abierto evaluó prospectivamente las médulas óseas para la formación de reticulina y fibrosis de colágeno en pacientes adultos con PTI que reciben tratamiento con Nplate®. La escala de calificación de Bauermeister modificada se utilizó para ambas evaluaciones. A los pacientes se les administró Nplate® mediante inyección subcutánea una vez por semana hasta por 3 años. Según la asignación de cohorte al momento de la inscripción en el estudio, los pacientes fueron evaluados para la reticulina y el colágeno de la médula ósea en el año 1 (cohorte 1), año 2 (cohorte 2) o

año 3 (cohorte 3) en comparación con la médula ósea basal al inicio del estudio. Del total de 169 pacientes incluidos en las 3 cohortes, 132 (78.1%) pacientes fueron evaluables para fibrosis de colágeno de médula ósea y 131 (77.5%) pacientes fueron evaluables para formación de reticulina de médula ósea. En total, 1.5% (2 de 132) de los pacientes con un resultado de tinción tricrómica de médula ósea evaluable desarrolló colágeno. No hubo colágeno detectable en el único paciente que se sometió a pruebas repetidas 12 semanas después del cese de Nplate®.

La progresión de la formación de fibra de reticulina de grado Bauermeister modificado mayor o igual a 2 o un aumento a colágeno grado 4 se reportó en el 6.9% (9/131) de los pacientes: 0/34 sujetos en la Cohorte 1 (a 1 año), 2/39 (5.1%) sujetos en la Cohorte 2 (a los 2 años) y 7/58 (12.1%) sujetos en la Cohorte 3 (a los 3 años).

Entre aquellos sujetos que tuvieron un aumento en el grado de Bauermeister modificado a grado 3 o grado 4 y se sometieron a una biopsia de médula ósea de seguimiento en el estudio, los aumentos en el grado de reticulina fueron reversibles después del cese de romiplostim. La reticulina no se asoció con secuelas clínicas adversas.

Pacientes pediátricos

Un ensayo clínico abierto evaluó la incidencia de cambios en los hallazgos de la médula ósea y el aumento de reticulina en el año 1 o 2 después de la exposición a Nplate®. La escala de calificación de Bauermeister modificada se utilizó para ambas evaluaciones. A los pacientes se les administró Nplate® mediante inyección subcutánea una vez por semana hasta por 3 años.

Sesenta y seis pacientes se inscribieron en el estudio y de estos pacientes, 30 pacientes estaban en la cohorte 1 (se tomaron muestras de médula ósea al inicio y año 1) y 36 pacientes estaban en la cohorte 2 (muestras de médula ósea tomadas al inicio y año 2).

Ningún paciente demostró anormalidades en la médula ósea que no fueran consistentes con un diagnóstico subyacente de PTI al inicio del estudio o durante el tratamiento. Las puntuaciones de Bauermeister de los pacientes fueron inferiores a 1 en la línea de base o durante el tratamiento, ningún paciente cumplió con los criterios de valoración principales para el desarrollo de colágeno o aumento de la médula ósea. Al final del estudio clínico, no hubo pacientes que tuvieran una biopsia de médula ósea de seguimiento repetida, ya que esto solo se realizó en pacientes que se retiraron del estudio debido a la presencia de colágeno o cambio a reticulina de grado 3.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La farmacocinética de romiplostim conlleva la disposición mediada por la diana a través de la unión a los receptores de TPO en las plaquetas y los megacariocitos. Esto da como resultado un volumen no lineal de distribución y aclaramiento.

La concentración sérica de romiplostim administrado en dosis farmacológicamente activas (< 3 µg/kg) no fue medible en la mayoría de las muestras obtenidas de voluntarios sanos y pacientes con PTI, a pesar del uso de un ELISA sumamente específico y sensible, con un límite inferior de cuantificación de 18 pg/mL.

En pacientes con PTI tratados semanalmente de forma crónica con Nplate® por vía subcutánea (mediana de la duración del tratamiento 39 semanas con un máximo de 84 semanas para 100 pacientes), la farmacocinética de romiplostim en todo el rango de dosis de 3 a 15 µg/kg indicó que las concentraciones séricas pico se observaron entre 7 y 50 horas después de la administración (mediana: 14 horas). Los valores de vida media oscilaron entre 1 y 34 días (mediana: 3.5 días). Las concentraciones séricas variaron entre los pacientes y no se correlacionaron con la dosis administrada.

Excreción

La eliminación del romiplostim del suero depende en parte del receptor de TPO de las plaquetas. Como resultado, para una dosis dada, los pacientes con un recuento de plaquetas elevado se asocian a concentraciones séricas bajas de romiplostim, y viceversa. En otro estudio clínico sobre la PTI, no se observó acumulación en suero tras la administración semanal de 3 µg/kg de Nplate® durante 6 semanas.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se ha evaluado el perfil farmacocinético en ancianos.

Pacientes pediátricos

Los datos farmacocinéticos de romiplostim se obtuvieron de dos estudios en 21 sujetos pediátricos con PTI. En el Estudio 6 (20060195), las concentraciones de romiplostim estaban disponibles en 17 sujetos a dosis que variaban de 1 a 10 µg/kg. En el Estudio 8 (20090340), un estudio de extensión abierto, se obtuvieron concentraciones intensas de romiplostim de 4 sujetos (2 a 7 µg/kg y 2 a 9 µg/kg). Las concentraciones séricas de romiplostim en pacientes pediátricos con PTI estuvieron dentro del rango observado en sujetos adultos con PTI que recibieron el mismo rango de dosis de romiplostim. Al igual que los adultos con PTI, la farmacocinética de romiplostim es muy variable en sujetos pediátricos con PTI y no es confiable ni predictiva. Los datos son insuficientes para extraer conclusiones significativas relacionadas con el impacto de la dosis y la edad en la farmacocinética de romiplostim.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha evaluado el perfil farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha evaluado el perfil farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal.

Raza/etnia

No se han establecido diferencias en la seguridad ni la eficacia basadas en la raza o la etnia.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Carcinogenicidad

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Existe un riesgo teórico de que el romiplostim estimule la proliferación de células cancerosas existentes que

expresen el receptor de TPO (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Riesgo de progresión de neoplasias mieloides o Síndromes mielodisplásicos (SMD) existentes).

6. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Nplate® también contiene los siguientes ingredientes:

manitol

sacarosa

histidina

polisorbato 20, y

ácido clorhídrico diluido (para el ajuste de pH).

6.2 Incompatibilidades

Nplate® solo debe reconstituirse con Agua estéril para inyección. No mezclar con otras soluciones de medicamentos.

Nplate® no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. No se deben agregar otros medicamentos a las soluciones que contienen romiplostim.

Cuando se requiere dilución (ver sección 4.2 Dosis y vía de administración, Tabla 1), únicamente se debe utilizar cloruro de sodio estéril 0.9% libre de conservantes. No utilice glucosa (5%) en agua o Agua estéril para inyecciones. No se han probado otros diluyentes.

6.3 Vida útil

No debe administrarse después de la fecha de vencimiento, según lo indicado en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para almacenamiento

Nplate® debe conservarse entre 2 °C y 8 °C (En refrigeración. No congelar). Los viales deben conservarse en la caja para protegerlos de la luz hasta el momento de utilizarlos.

Las soluciones reconstituidas de Nplate® deben conservarse entre 2 °C y 8 °C (En refrigeración. No congelar), protegidas de la luz, durante 24 horas como máximo. Sin embargo, por motivos microbiológicos, la solución reconstituida debe utilizarse tan pronto como sea posible después de su reconstitución/preparación.

Para reducir el riesgo microbiológico, el Nplate® diluido se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, no almacene más de

- 4 horas a 25 °C en jeringas desechables, o
- 4 horas en el refrigerador (2 °C a 8°C) en los viales originales.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Nplate® está disponible en una caja que contiene 1 vial de:

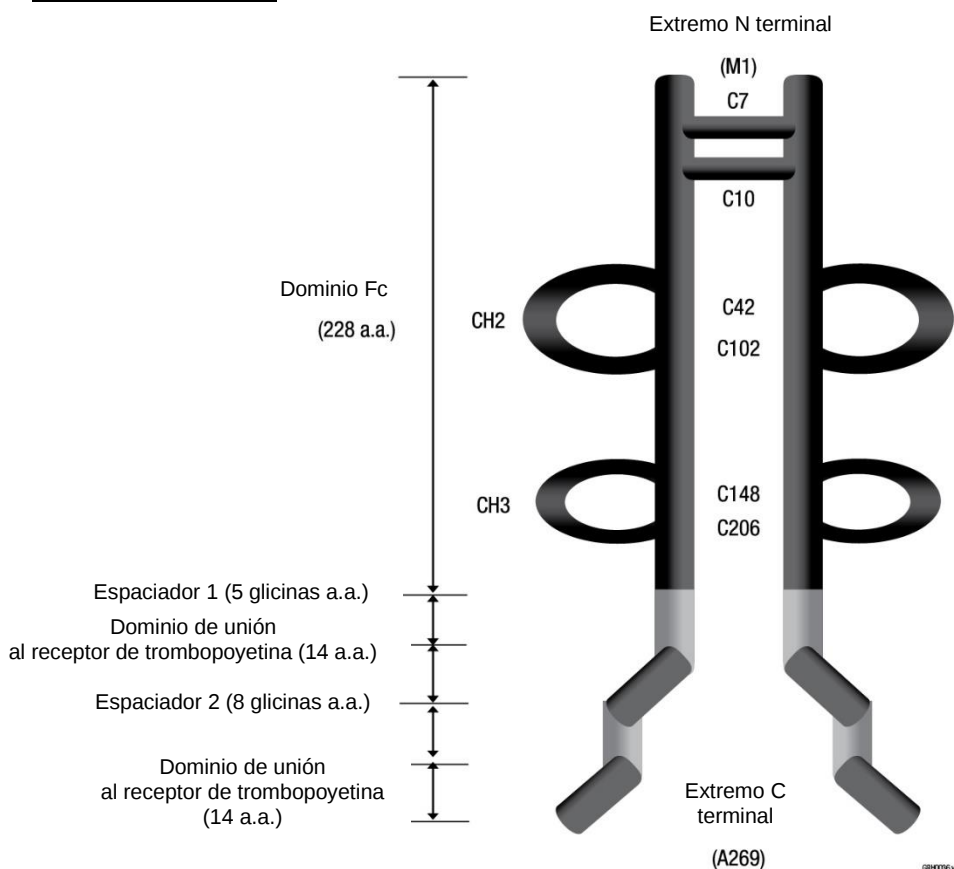
- Presentación de 250 µg/0.5 mL: 375 µg de romiplostim: la dosis extraíble por vial es de 250 µg en 0.5 mL. Se incluye un sobrellenado en cada vial para garantizar que se puedan administrar 250 µg de romiplostim.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

6.7 Propiedades fisicoquímicas

Estructura química



El romiplostim, un miembro de la clase de compuestos miméticos de trombopoyetina (TPO), es una proteína de fusión Fc-peptido (pepticuerpo) que media y activa las vías de transcripción intracelulares a través del receptor de TPO (también conocido como c-Mpl) para aumentar la producción de plaquetas. La molécula del pepticuerpo está formada por un dominio Fc de inmunoglobulina humana IgG1 con una subunidad de cadena única unida covalentemente por el extremo C terminal a una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión al receptor de trombopoyetina. El romiplostim se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*).

Número de CAS:

267639-76-9

Para información científica adicional acerca del producto, contacte a TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o vía email: info@tecnofarma.com.pe



Tecnofarma

Fecha de Revisión:

Junio 2024

Elaborado en Italia por Patheon Italia S.p.A. y acondicionado en Puerto Rico (EE.UU.) por Amgen Manufacturing Limited.

Nplate® es una marca registrada de Amgen.
©2020 Amgen Inc. Todos los derechos reservados.

Alineado con AUS PI – actualización de infarto de miocardio.