

Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

FOLLETO DE INFORMACIÓN MÉDICA AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN inyectable 250 mcg y 500 mcg
Romiplostim

COMPOSICION

Cada frasco ampolla contiene :
Romiplostim 250 o 500 mcg
Manitol, sacarosa, L-histidina, ácido clorhídrico diluido y polisorbato 20.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA	DMLE
DEPARTAMENTO CONTROL	71
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	
23 AGO 2011	
N° Ref:	BE 240692/10
N° Registro:	B-2194/11
Firma Profesional:	MLA

CLASIFICACION FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Antihemorrágico.

ACCION (FARMACOLOGIA Y/O TERAPEUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE

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

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

En estudios clínicos, el tratamiento con Nplate dio como resultado incrementos en el recuento de plaquetas que dependieron de las dosis. El recuento pico de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) que recibieron una única dosis de Nplate de 1 a 10 µg/kg por vía subcutánea fue de 1,3 a 14,9 veces mayor que el recuento de plaquetas en la línea de base durante un período de 2 a 3 semanas. La respuesta fue variable entre los pacientes. Los recuentos de plaquetas de pacientes con PTI que recibieron dosis de Nplate de 1 o 3 µg/kg en intervalos semanales durante 6 semanas estuvieron dentro del rango de 50 a 450 x 10⁹/L en la mayoría de los pacientes, pero la respuesta fue variable. Se recomienda efectuar un ajuste de dosis de Nplate de manera individual, que debería basarse en el recuento de plaquetas observado.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

La farmacocinética de romiplostim implica una distribución mediada por células blanco a través de la unión a los receptores de la TPO sobre las plaquetas y los

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 **Reg. I.S.P. N° B-2194/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

megacariocitos. Esto redundará en un volumen no lineal de distribución y en clearance.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

INDICACIONES Y USOS CLINICOS:

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

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

NPlate es indicado para pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticoesteroides, inmunoglobulinas).

Ref.: RF240692/10 **Reg. I.S.P. N° B-2194/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Se puede considerar la utilización de NPlate como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

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

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

Recurrencia de trombocitopenia tras el cese del tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, la trombocitopenia puede reaparecer y, por ende, aumentar el riesgo de sangrado, sobre todo si Nplate se discontinúa cuando el paciente también está recibiendo anticoagulantes o agentes antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al discontinuar Nplate. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la PTI de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

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

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10

Reg. I.S.P. N° B-2194/11

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

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 observada en ensayos clínicos fue similar entre Nplate y placebo y no se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. **Se debe tener precaución cuando se administre romiplostim a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo incluyendo, pero no limitados a, factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolipídico), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y fumadores.**

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos (ATEs), incluyendo trombosis venosa portal, en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben romiplostim. Romiplostim debe utilizarse con precaución en estas poblaciones. Deben seguirse las recomendaciones para el ajuste de la dosis.

Progresión de enfermedades mieloides existentes o síndromes mielodisplásicos (SMD)

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. Se ha demostrado que la TPO estimula la proliferación de un subconjunto de células de leucemia mieloblástica aguda *in vitro*. Por lo tanto, hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la progresión de enfermedades malignas existentes o SMD.

El diagnóstico de la PTI en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia. Debería considerarse la posibilidad de realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 60 años de edad, que presentan síntomas sistémicos o signos anormales.

En un estudio clínico abierto, de un solo brazo, sobre el tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, se observaron casos de aumentos transitorios de blastocitos. Esta observación no coincide con la progresión del SMD a leucemia mieloide aguda (LMA). Además, los blastocitos disminuyeron al interrumpir Nplate. No es posible realizar una distinción entre los blastos leucémicos y los blastos normales. Asimismo, se informaron casos de progresión a LMA, un resultado clínico esperado de SMD. No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin intención de tratar.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 **Reg. I.S.P. N° B-2194/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Pérdida de respuesta a Nplate

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

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (incremento) en ensayos toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) pero no en pacientes con PTI. Debería considerarse la monitorización de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

INTERACCIONES:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas de Nplate.

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

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

Efectos sobre los ensayos de laboratorio

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

PRECAUCIONES EN EL USO:

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

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

Efectos sobre la fertilidad

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

Uso en el embarazo

Estudios sobre el desarrollo embrionario mostraron que no hubo un incremento en las anomalías fetales en ratas que recibieron dosis subcutáneas de romiplostim de hasta 100 µg/kg cada dos días durante la gestación (hasta 3 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). Sin embargo, el valor predictivo

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 **Reg. I.S.P. N° B-2194/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

de estos estudios está limitado por el bajo nivel de exposición animal:humano y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento en las especies. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal realizado en ratas, en este nivel de dosis, se incrementó el número de muertes al nacer y disminuyó la sobrevivencia prenatal. Se observó un aumento en la pérdida post-implantación en ratones que recibieron una dosis subcutánea de 100 µg/kg cada tres días.

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

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

Uso durante el período de lactancia

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

Uso en pacientes pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años).

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 204 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre PTI, 38 (19%) eran ≥65 años y 18 (9%) eran ≥75. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO (ver Progresión de enfermedades mieloides existentes o síndromes mielodisplásicos).

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

REACCIONES ADVERSAS:

En la Tabla 3, se muestran los eventos adversos informados en ensayos clínicos en fase 3. Teniendo en cuenta el análisis de todos los pacientes que recibieron Nplate en dos estudios controlados con placebo, se informaron eventos adversos en 39 (95%) pacientes que recibieron placebo (n = 41) y en 84 (100%) que recibieron Nplate (n = 84). La mayoría de estos eventos fueron leves a moderados; el 27% se clasificaron como severos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Los eventos adversos que se informaron con más frecuencia fueron dolor de cabeza, artralgia y mareos. Usualmente, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se manejaron con analgésicos no narcóticos.

Tabla 3. Eventos adversos informados con una incidencia de $\geq 5\%$ en pacientes con PTI que recibieron Nplate o placebo en los ensayos clínicos en fase 3

Término preferido orgánico (Grupo Sistémico)	Sistema	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
		Nplate n=84 n (%)	Placebo n=41 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia		5 (6)	1 (2)
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea		14 (17)	6 (15)
Náuseas		11 (13)	4 (10)
Dolor abdominal		9 (11)	0 (0)
Sangrado gingival		9 (11)	5 (12)
Formación de ampollas en las mucosas orales		7 (8)	3 (7)
Dispepsia		6 (7)	0 (0)
Vómitos		4 (5)	3 (7)
Dolor de dientes		1 (1)	3 (7)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la inyección			
Fatiga		28 (33)	12 (29)
Formación de hematomas en el lugar de aplicación de la inyección		8 (10)	2 (5)
Dolor		7 (8)	3 (7)
Edema periférico		6 (7)	2 (5)
Astenia		6 (7)	2 (5)
Pirexia		6 (7)	1 (2)
Dolor en el lugar de aplicación de la inyección		5 (6)	1 (2)
Molestia torácica		3 (4)	3 (7)
Hematoma en el lugar de aplicación de la inyección		1 (1)	3 (7)
Infecciones e infestaciones			

FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Término preferido Sistema orgánico (Grupo Sistémico)	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Nplate n=84 n (%)	Placebo n=41 n (%)
Infección del tracto respiratorio superior	14 (17)	5 (12)
Nasofaringitis	7 (8)	7 (17)
Infección del tracto urinario	3 (4)	3 (7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Contusión	21 (25)	10(24)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	22 (26)	8 (20)
Mialgia	12 (14)	1 (2)
Dolor de espalda	11 (13)	4 (10)
Dolor en extremidades	11 (13)	2 (5)
Espasmos musculares	8 (10)	4 (10)
Dolor de hombros	7 (8)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	29 (35)	13 (32)
Mareos	14 (17)	0 (0)
Paraestesia	5 (6)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	13 (16)	3 (7)
Ansiedad	9 (11)	5 (12)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	27 (32)	10 (24)
Tos	10 (12)	7 (17)
Dolor faringe-laríngeo	7 (8)	2 (5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Petequias	14 (17)	9 (22)
Equimosis	6 (7)	6 (15)
Sarpullido	5 (6)	4 (10)
Trastornos vasculares		
Hematoma	6 (7)	1 (2)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 **Reg. I.S.P. N° B-2194/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Eventos adversos serios/muertes/suspensiones/intervenciones

Catorce pacientes (17%) tratados con Nplate experimentaron eventos adversos serios, dos (2%) que tuvieron 3 eventos adversos serios evaluados por el investigador como posiblemente relacionados con el tratamiento: determinación de que el trastorno de médula ósea fue el aumento de reticulina, embolia periférica e isquemia periférica. Ocho (20%) pacientes tratados con placebo experimentaron eventos adversos serios.

Hubo cuatro eventos adversos fatales durante los dos estudios controlados con placebo (1 (1%) paciente recibió Nplate y 3 (7%) pacientes recibieron placebo). Ninguna de las muertes se asoció con el tratamiento. El paciente tratado con Nplate murió tras una hemorragia intracraneal que se produjo después que se interrumpió Nplate, que se administraba simultáneamente con la 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 tras la hospitalización durante un sangrado intracraneal (1 (2%)).

Veinticinco pacientes interrumpieron el tratamiento: 5 (6,0%) pacientes que recibían Nplate y 20 pacientes (48,8%) tratados con placebo. Tres pacientes tratados con Nplate discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos serios: linfoma de células B en un paciente con linfadenopatía preexistente y diversos agregados linfoides en la médula ósea, determinación de que el trastorno de la médula ósea fue el aumento en la reticulina y hemorragia intracraneal tras la discontinuación de Nplate mientras se administraba también terapia antiplaquetaria. Un paciente tratado con placebo discontinuó el estudio por metástasis en el hígado.

Ochenta y tres de los pacientes en los grupos Nplate y placebo presentaron eventos adversos que llevaron a la intervención (por ejemplo, alteración o discontinuación de la medicación de estudio, otros medicamentos o terapias administradas, hospitalización). Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la intervención en los grupos Nplate y placebo, respectivamente, fueron dolor de cabeza (29% vs. 27%), infección del tracto respiratorio superior (13% vs. 10%) y artralgia (12% vs. 7%).

Seguridad a largo plazo

El grupo de seguridad a largo plazo y en fase 3 en relación con la PTI comprende a todos los pacientes que recibieron el producto investigado en los dos estudios sobre PTI en fase 3 más los datos de exposición y seguridad del estudio de ampliación a largo plazo. En el estudio de ampliación a largo plazo, se inscribieron un total de 117 pacientes de los dos estudios controlados con placebo: 83 habían recibido Nplate y 34 pacientes habían recibido placebo en los estudios controlados con placebo. La mediana de duración del tratamiento en la ampliación a largo plazo fue 39 semanas (rango: 5 a 84 semanas), con una mediana de dosis semanal de 3 µg/kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Se calcularon las tasas ajustadas por duración del estudio a fin de explicar las cantidades variables de tiempo en que los pacientes individuales se inscribieron en el estudio. Las tasas de incidencia de eventos adversos ajustadas por duración del estudio se expresaron como la cantidad de eventos cada 100 paciente-años en estudio. Ciento trece pacientes informaron 1731 eventos adversos mientras recibían Nplate respecto de una tasa de eventos ajustada por duración de 1782 eventos cada 100 paciente-años en estudio. Cuarenta pacientes informaron un total de 406 eventos adversos mientras recibían placebo respecto de una tasa de eventos ajustada por duración de 2143 eventos cada 100 paciente-años en estudio. Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento (tasas de eventos ajustadas por duración del estudio) con Nplate y placebo, respectivamente, fueron dolor de cabeza (131, 169), contusión (80, 127), epistaxis (80, 85) y fatiga (67, 106). Las tasas más altas de eventos adversos serios ajustadas por duración del estudio correspondieron a la disminución en el recuento de plaquetas (Nplate 15 vs. placebo 42).

Análisis de eventos de sangrado informados

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

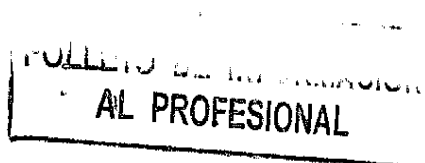
La incidencia de eventos de sangrado en estudios controlados con placebo figura en la Tabla 4. Nueve pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 (6%) con Nplate, 4 (10%) con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto (ver Tabla 4).

Tabla 4: Incidencia de eventos de sangrado en ensayos clínicos en fase 3

Eventos de sangrado	Nplate (n = 84)	Placebo (n = 41)
Serios ^a	5 (6%)	4 (10%)
(Grado 2 o más alto ^b)	13 (15%)	14 (34%)

^a cumplió con los criterios definidos por el protocolo en lo que respecta a gravedad (incluye cualquier evento que es fatal, que tiene riesgo de vida, que requiere hospitalización o que se extienda la hospitalización, que causa discapacidad/incapacidad persistente o significativa, anomalía congénita/defecto de nacimiento y cualquier otro riesgo significativo).
^b Grado 1 – leve; Grado 2 – moderado; Grado 3 – severo; Grado 4 – riesgo de vida; Grado 5 – fatal

En cuanto al grupo de seguridad a largo plazo y en fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o más alto fue 98 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.



Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

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

Inmunogenicidad

Romiplostim no posee una secuencia de aminoácidos análoga a la trombopoyetina endógena (eTPO). Por lo tanto, es improbable que cualquier anticuerpo formado contra el producto presente reactividad cruzada con la eTPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen a fin de efectuar ensayos de anticuerpos.

Uno de los 204 pacientes de ensayos clínicos que recibían Nplate desarrolló anticuerpos neutralizantes contra Nplate. Estos anticuerpos no presentaron reactividad cruzada con la eTPO ni la neutralizaron. Aproximadamente 4 meses después, el paciente obtuvo un resultado negativo en el estudio que se le realizó para detectar anticuerpos neutralizantes contra Nplate.

Experiencia poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

En estudios clínicos anteriores, la dosis máxima de Nplate fue 30 µg/kg. Luego, se redujo a 10 µg/kg debido a la falta de beneficios clínicos adicionales.

En ensayos clínicos, 1 paciente recibió aproximadamente 66% más de Nplate que lo adecuado sobre la base de la respuesta en el recuento de plaquetas durante 3 semanas consecutivas. Se informó un evento adverso serio de "incremento en el recuento de plaquetas" ($> 1000 \times 10^9/L$) y se administró ~~aspirina~~ **ácido acetilsalicílico** como tratamiento. El evento se resolvió tras la discontinuación del tratamiento con Nplate y no se asociaron secuelas clínicas con el evento. Una vez que el recuento de plaquetas volvió a encontrarse dentro del rango de tratamiento, se reinició Nplate.

En el caso de sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento con Nplate y se deben controlar los recuentos plaquetarios.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION (POSOLOGIA):

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

Régimen de dosis recomendado

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

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

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

Dosis inicial

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

Ajustes de dosis

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

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

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 $\mu g/kg$ en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis semanal en 1 $\mu g/kg$.
> 200 150 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis semanal en un 1 $\mu g/kg$
> 400 250	No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. • Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 150 $\times 10^9/L$ a una dosis semanal reducida en 1 $\mu g/kg$.
Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver las PRECAUCIONES: Pérdida de respuesta a Nplate.	

Discontinuación del tratamiento

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF240692/10 **Reg. I.S.P. N° B-2194/11**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

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

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la PTI

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

Reconstitución

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

Tabla 2: Reconstitución de frascos ampolla de Nplate monodosis

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAII

Ref.: RF240692/10 Reg. I.S.P. N° B-2194/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NPLATE POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mcg

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

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

Cálculo de la dosis

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

PRESENTACION:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

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

BIBLIOGRAFÍA SELECTA:

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL