



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ROMIPLOSTIM

NPLATE 250 µg POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE P.B.1.346

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos. Otros hemostáticos sistémicos.

Código ATC: B02BX04.

3.1. Farmacodinamia

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

No existe homología secuencial de aminoácidos entre romiplostim y la TPO endógena. En ensayos clínicos y preclínicos ningún anticuerpo anti-romiplostim reaccionó de forma cruzada con la TPO endógena.

3.2. Farmacocinética

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

Absorción

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

Distribución

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Eliminación

La semivida de eliminación de romiplostim en pacientes con PTI oscila entre 1 y 34 días (mediana, 3,5 días). La eliminación de romiplostim plasmático depende en parte del receptor de la TPO en las plaquetas. En consecuencia, para una dosis dada los pacientes con recuentos plaquetarios elevados se asocian a bajas concentraciones plasmáticas y viceversa. En otro ensayo clínico sobre la PTI, no se observó acumulación en las concentraciones plasmáticas tras seis dosis semanales de romiplostim (3 µg/kg).

Insuficiencia renal

No se ha investigado la farmacocinética de romiplostim en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha investigado la farmacocinética de romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática.

La farmacocinética de romiplostim no parece estar afectada en un grado clínicamente significativo por la edad, el peso y el sexo.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Se realizaron ensayos toxicológicos a dosis múltiples de romiplostim en ratas durante cuatro semanas y en monos durante seis meses. En general, los efectos observados durante estos ensayos estaban relacionados con la actividad trombotopoyética de romiplostim y fueron similares independientemente de la duración del ensayo. Las reacciones en el lugar de inyección también estaban relacionadas con la administración de romiplostim. Se ha observado mielofibrosis en la médula ósea de las ratas a todos los niveles de dosis evaluados. En estos ensayos, no se observó mielofibrosis en animales tras un periodo de recuperación de cuatro semanas después del tratamiento, lo que indicaba reversibilidad. En un ensayo de toxicología de un mes de duración en ratas y monos, se observó una disminución leve del recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina. También se detectó un efecto estimulante en la producción de leucocitos, con un ligero aumento de los recuentos sanguíneos periféricos de neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. En el ensayo crónico de larga duración con monos, no se observaron efectos en los linajes eritroides y leucocitarios al administrar romiplostim durante seis meses rebajando su administración de tres veces a la semana a una. Además, en los ensayos pivotaes de fase 3 romiplostim no afectó a los linajes de glóbulos rojos y blancos en comparación con los sujetos que recibieron placebo.

Debido a la formación de anticuerpos neutralizantes, los efectos farmacodinámicos de romiplostim en ratas descendían con frecuencia con una duración prolongada de la administración.

Los ensayos toxicocinéticos no mostraron interacción de los anticuerpos en las concentraciones medidas.

Aunque en los ensayos con animales se probaron dosis elevadas, debido a las diferencias entre las especies de laboratorio y los humanos en relación con la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

sensibilidad ante los efectos farmacodinámicos de romiplostim y el efecto de los anticuerpos neutralizantes, no se pueden calcular de forma fiable los márgenes de seguridad.

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

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

4. INDICACIONES

Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (Idiopática) (PTI) crónica que no hayan sido esplenectomizado y hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a los corticosteroides y a las inmunoglobulinas y en pacientes que hayan sido esplenectomizados y hayan tenido una respuesta inadecuada a la esplenectomía

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Dosis Inicial: 1µg/kg calculada en función del peso corporal real, una vez por semana por inyección subcutánea, con ajustes de dosis basadas en la respuesta del recuento de plaquetas.

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

Dosis individual del paciente (µg):

Dosis individual del paciente (µg) = peso (kg) x 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si la dosis individual del paciente $\geq 23 \mu\text{g}$

Reconstituir el producto liofilizado según indicación del laboratorio. La concentración resultante es $500 \mu\text{g/mL}$.

Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (μg) / $500 \mu\text{g/mL}$
(Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano).

Si la dosis individual del paciente $< 23 \mu\text{g}$

Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después según indicación del laboratorio. La concentración resultante es $125 \mu\text{g/mL}$.

Volumen a administrar (mL) = dosis individual del paciente (μg) / $125 \mu\text{g/mL}$
(Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano).

Ejemplo: La dosis inicial de un paciente de 10 kg es $1 \mu\text{g/kg}$ de romiplostim.

Dosis individual del paciente (μg) = $10 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg} = 10 \mu\text{g}$.

Debido a que la dosis es $< 23 \mu\text{g}$, se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después tal y como se describe en la sección 5.4. La concentración resultante es $125 \mu\text{g/mL}$.

Volumen a administrar (mL) = $10 \mu\text{g} / 125 \mu\text{g/mL} = 0,08 \text{ mL}$.

Ajustes de la dosis

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

Posteriormente hay que evaluar los recuentos plaquetarios mensualmente. No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de $10 \mu\text{g/kg}$.

Guía para el ajuste de dosis basado en el recuento plaquetario

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/\text{L}$)	Acción
< 50	Aumentar la dosis semanal en $1 \mu\text{g/kg}$.
> 150 durante dos semanas consecutivas	Disminuir la dosis semanal en $1 \mu\text{g/kg}$. No administrar; continuar evaluando el recuento plaquetario semanalmente.
> 250	Después de que el recuento plaquetario haya descendido a $< 150 \times 10^9/\text{L}$, reiniciar la administración con una dosis semanal reducida en $1 \mu\text{g/kg}$.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos formales en estas poblaciones de pacientes. Nplate debe administrarse con precaución a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la trombopoyetina (TPO).

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de romiplostim en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección del tracto superior.

Frecuentes: gastroenteritis.

Poco frecuentes: Gripe, infección localizada, nasofaringitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Mieloma múltiple, mielofibrosis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trastorno de la médula ósea, trombocitopenia, anemia.

Poco frecuentes: Anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea, leucocitosis esplenomegalia, trombocitanemia, recuento plaquetario aumentado y anormal.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuentes: Angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Intolerancia al alcohol, anorexia, pérdida de apetito, deshidratación y gota.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio.

Poco frecuentes: Depresión, sueños anormales.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo, Migraña, Parestesia.

Frecuentes: Clonus, disgeusia, hipoestesia, Hipoguesia, neuropatía periférica, Trombosis del seno transverso.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Hemorragia conjuntival, alteración de la acomodación visual, ceguera, alteración ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, papiledema, alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones.

Poco frecuentes: Infarto de miocardio, frecuencia cardiaca aumentada.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Enrojecimiento.

Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda, hipotensión, embolismo periférico, isquemia periférica, flebitis y tromboflebitis superficial, trombosis, eritromelalgia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Embolia pulmonar.

Poco frecuentes: Tos, rinorrea, garganta seca, disnea, congestión nasal, dolor al respirar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia.

Poco frecuentes: Vómitos, hemorragia rectal, mal aliento, disfagia, trastorno del reflujo gastroesofágico, hematoquecia, hemorragia bucal, malestar estomacal, estomatitis, decoloración dental.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Trombosis venosa portal, aumento de transaminasas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, equimosis, erupción.

Poco frecuentes: Alopecia, reacción de fotosensibilidad, acné, dermatitis de contacto, sequedad de piel, eczema, eritema, erupción exfoliativa, crecimiento de pelo anormal, prurito, púrpura, erupción papular, erupción pruriginosa, nódulos en la piel, olor anormal de la piel, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia, espasmo muscular, dolor en las extremidades, dolor en la espalda y dolor de huesos.

Poco frecuentes: Tensión muscular, debilidad muscular, dolor en el hombro, espasmo muscular.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos renales y urinarios

Poco Frecuentes: Presencia de proteínas en orina.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco Frecuentes: Hemorragia vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, edema periférico, enfermedad semejante a la gripe, dolor, astenia, pirexia, escalofríos, irritación en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes: Hemorragia en el lugar de la inyección, dolor en el pecho, irritabilidad, malestar, edema facial, sensación de calor, sensación de inquietud.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de presión arterial, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la temperatura corporal, pérdida de peso, aumento de peso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Contusión.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Los medicamentos empleados en el tratamiento de la PTI en combinación con romiplostim en ensayos clínicos fueron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos plaquetarios fuera del Intervalo 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras interrumpir el tratamiento con romiplostim. Si se suspende el tratamiento con romiplostim mientras están siendo administrados medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, aumenta el riesgo de hemorragias. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y tratados médicamente para evitar las hemorragias tras la suspensión del tratamiento con romiplostim. Se recomienda que, si se interrumpe el tratamiento con romiplostim, se reinicie el tratamiento para la PTI conforme a las recomendaciones de tratamiento actuales. El tratamiento médico adicional puede incluir la interrupción del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios y/o ambos, la reversión de la anticoagulación o el tratamiento complementario con plaquetas.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se cree que el aumento de la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la TPO, que conlleva un aumento de la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, que en consecuencia liberarán citocinas. Los cambios morfológicos de las células de la sangre periférica pueden sugerir un aumento de la reticulina, que puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea. Por tanto, se recomienda realizar análisis para detectar anomalías morfológicas celulares utilizando un frotis sanguíneo periférico y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con romiplostim. Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis sanguíneo periférico anormal en los pacientes, deberá interrumpirse la administración de romiplostim, se realizará una exploración física y se valorará la necesidad de realizar una biopsia de médula ósea con la tinción adecuada para detectar la presencia de reticulina. Si se encuentra disponible, deberá compararse con una biopsia de médula ósea anterior. Si se mantiene la eficacia, pero se observa en los pacientes un frotis sanguíneo periférico anormal, el médico deberá seguir el criterio clínico adecuado, que incluye valorar la realización de una biopsia de médula ósea y deberá evaluar de nuevo los riesgos y beneficios de romiplostim y las opciones alternativas para el tratamiento de la PTI.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y fumadores.

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos, 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 Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes

El balance beneficio/riesgo para romiplostim se ha establecido favorable sólo para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a PTI crónica y no se debe utilizar romiplostim en otras condiciones clínicas asociadas a trombocitopenia. El diagnóstico de la PTI en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia, en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 60 años de edad, que presenten síntomas sistémicos o signos anormales, tales como las células blásticas periféricas aumentadas.

En estudios clínicos con romiplostim para el tratamiento de pacientes con SMD, se notificaron casos de un incremento transitorio del recuento de células blásticas y casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con SMD tratados con romiplostim, se interrumpió prematuramente debido a un exceso en el número de progresiones de la enfermedad a LMA y un aumento en los blastos circulantes de más del 10% en pacientes que recibían romiplostim. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA en comparación con los de SMD de riesgo más bajo. Romiplostim no se debe utilizar para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD ni a ninguna otra causa de trombocitopenia que no sea la PTI, fuera de ensayos clínicos.

Pérdida de respuesta a romiplostim

Una pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de los factores causales incluyendo la inmunogenicidad y el aumento de reticulina en 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.

Inmunogenicidad: En ensayos clínicos, pacientes adultos con PTI presentaron anticuerpos anti romiplostim.

Mientras que el 5,8% y 3,9% de los sujetos fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión anti romiplostim y TPO respectivamente, sólo 2 sujetos (0,4%) fueron





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

positivos a anticuerpos neutralizantes anti romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. Cuatro meses después del final de la administración, ambos sujetos fueron negativos a anticuerpos neutralizantes anti romiplostim. La incidencia de anticuerpos preexistentes anti romiplostim y TPO fue del 8,0% y 5,4%, respectivamente.

8.2. Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva tales como traspaso de la barrera placentaria y aumento de los recuentos plaquetarios fetales en ratas.

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

8.3. Lactancia

Se desconoce si romiplostim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

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

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.2. Tratamiento

Si los recuentos plaquetarios son excesivamente elevados, interrumpir Nplate y monitorizar el recuento plaquetario. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2020



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

