

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nplate 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable  
Nplate 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Nplate 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 250 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 0,5 ml de solución contiene 250 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim.

### Nplate 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 500 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 1 ml de solución contiene 500 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim.

Romiplostim se produce mediante tecnología del ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es blanco.

El disolvente es un líquido transparente incoloro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Nplate está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en pacientes adultos que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

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

#### *Dosis inicial*

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

### Cálculo de la dosis

Dosis inicial o posteriores una vez a la semana:	Peso* en kg x dosis en mcg/kg = dosis individual del paciente en mcg.
Volumen de administración:	Dosis en mcg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}}$ = cantidad que hay que inyectar en ml
Ejemplo:	La dosis inicial de un paciente de 75 kg es de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual del paciente = 75 kg x 1 mcg/kg = 75 mcg La cantidad correspondiente de solución de Nplate que hay que inyectar = $75 \text{ mcg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}} = 0,15 \text{ ml}$

\*Al calcular la dosis de romiplostim debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. Los futuros ajustes de la dosis se basarán únicamente en los cambios en los recuentos plaquetarios y se realizarán en incrementos de 1 mcg/kg (consultar la siguiente tabla).

### Ajustes de la dosis

Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Hay que evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ( $\geq 50 \times 10^9/l$  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 mcg/kg.

Ajustar la dosis de la siguiente manera:

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

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

La pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado debe motivar la búsqueda de los factores causales (ver sección 4.4, pérdida de respuesta a romiplostim).

### Interrupción del tratamiento

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

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individual, y en pacientes no esplenectomizados, se debe incluir la evaluación relativa a la esplenectomía. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes  $< 65$  y  $\geq 65$  años de edad (ver sección 5.1). Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de la pauta posológica en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes de edad avanzada incluidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de romiplostim 250/500 mcg polvo y disolvente para solución inyectable, también utilizada como autoadministración en pacientes adultos elegibles, no se ha establecido en pacientes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

No se permite la autoadministración de romiplostim en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Para esta población, puede que sea más apropiada la administración de otras formas farmacéuticas o dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh  $\geq 7$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la trombopoyetina (TPO) (ver sección 4.4).

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### Forma de administración

Vía subcutánea.

Una vez reconstituido el polvo, la solución inyectable de Nplate se administra por vía subcutánea. El volumen de inyección puede ser muy pequeño. Durante la preparación de Nplate, se debe tener cuidado en el cálculo de la dosis y de la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para preparaciones inyectables. 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.

Los pacientes que tienen un recuento plaquetario estable  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis, según el criterio del médico supervisor, pueden autoadministrarse la solución inyectable de Nplate. Los pacientes elegibles para la autoadministración de Nplate deben estar formados en estos procedimientos.

Después de las primeras 4 semanas de autoadministración, el paciente debe ser supervisado de nuevo mientras realiza la reconstitución y administración de Nplate. Sólo los pacientes que demuestren capacidad de reconstituir y autoadministrarse Nplate, pueden seguir haciéndolo.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### 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. Ver la sección 4.8 para obtener información relativa a los aumentos de reticulina observados durante los ensayos clínicos con romiplostim.

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

#### Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

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 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 (ver sección 4.2).

#### Errores de medicación

Los errores de medicación, incluyendo sobredosis e infradosis, se han notificado en pacientes que reciben Nplate, se deben seguir las guías de cálculo de dosis y ajuste de dosis (ver sección 4.2).

La sobredosis puede dar lugar a un aumento excesivo de los recuentos plaquetarios asociados con las complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, interrumpir Nplate y supervisar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. Una dosis insuficiente puede dar lugar a unos recuentos plaquetarios menores de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben controlarse en los pacientes que reciben Nplate (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9).

#### 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 (ver sección 4.1) 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 (ver sección 4.8) y el aumento de reticulina en la médula ósea (ver más arriba).

## 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), así como en pacientes con PTI. Pueden ocurrir anemia concomitante y leucocitosis (dentro de un intervalo de 4 semanas) en pacientes de forma independiente de la esplenectomía. Sin embargo, se han observado con más frecuencia en pacientes que han sido sometidos previamente a una esplenectomía. Debería considerarse la monitorización de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales 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 (ver sección 4.2).

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

Se desconoce si romiplostim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse el tratamiento con romiplostim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, la incidencia global de todas las reacciones adversas en pacientes tratados con romiplostim fue de 91,5% (248/271). La duración media de exposición a romiplostim en esta población en estudio fue de 50 semanas.

Las reacciones adversas de mayor gravedad que pueden ocurrir durante el tratamiento con Nplate incluyen recurrencia de trombocitopenia y sangrado después del cese del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea, complicaciones trombóticas/tromboembólicas, errores de medicación y progresión de SMD existente a LMA. Las reacciones adversas más frecuentes observadas incluyen reacciones de hipersensibilidad (incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema) y cefalea.

### Listado tabulado de acontecimientos adversos

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Conjuntivitis*** Infección en el oído*** Sinusitis***/**** Bronquitis****	Gripe Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Mieloma múltiple Mielofibrosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trastornos de la médula ósea* Trombocitopenia* Anemia	Anemia aplásica Insuficiencia de la médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitanemia Recuento plaquetario aumentado Recuento plaquetario anormal
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Anorexia Pérdida de apetito Deshidratación Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión Sueños anormales

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Migraña Parestesia	Clonus Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transverso
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival Alteración de la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiloedema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolismo periférico Isquemia periférica Flebitis Tromboflebitis superficial Trombosis Eritromelalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo***	Embolia pulmonar*	Tos Rinorrea Garganta seca Disnea Congestión nasal Dolor al respirar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la zona superior del abdomen***	Náuseas Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia	Vómitos Hemorragia rectal Mal aliento Disfagia Trastorno del reflujo gastroesofágico Hematoquecia Hemorragia bucal Malestar estomacal Estomatitis Decoloración dental
Trastornos hepatobiliares			Trombosis venosa portal Aumento de transaminasas

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Equimosis Erupción	Alopecia Reacción de fotosensibilidad Acné Dermatitis de contacto Sequedad de piel Eczema Eritema Erupción exfoliativa Crecimiento de pelo anormal Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulos en la piel Olor anormal de la piel Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dolor en las extremidades Dolor en la espalda Dolor de huesos	Tensión muscular Debilidad muscular Dolor en el hombro Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios			Presencia de proteínas en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico Enfermedad semejante a la gripe Dolor Astenia Pirexia Escalofríos Irritación en el lugar de la inyección Hinchazón periférico***	Hemorragia en el lugar de la inyección Dolor en el pecho Irritabilidad Malestar Edema facial Sensación de calor Sensación de inquietud
Exploraciones complementarias			Aumento de presión arterial Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la temperatura corporal Pérdida de peso Aumento de peso

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

\* ver sección 4.4

\*\* Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema

\*\*\* Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos

\*\*\*\* Reacciones adversas adicionales observadas en pacientes adultos con PTI de hasta 12 meses de duración

#### Población adulta con PTI de hasta 12 meses de duración

El perfil de seguridad de romiplostim fue similar entre los pacientes adultos, sin importar la duración de la PTI. En concreto, en el análisis integrado de la PTI  $\leq$  12 meses de duración (n = 311), se incluyeron 277 pacientes adultos con PTI  $\leq$  12 meses de duración y, entre esos pacientes, aquellos que recibieron una dosis de romiplostim en 9 estudios de PTI (ver también sección 5.1). En dicho análisis integrado, se produjeron las siguientes reacciones adversas (al menos un 5% de incidencia y al menos un 5% más frecuentes con Nplate en comparación con el placebo o el tratamiento estándar) en los pacientes de romiplostim con PTI de hasta 12 meses de duración pero no se observaron pacientes adultos con PTI de una duración de  $>$  12 meses: bronquitis y sinusitis (notificadas como frecuentes [ $\geq$  1/100 a  $<$  1/10]).

#### Población pediátrica

En los estudios pediátricos, se trataron 282 sujetos pediátricos con PTI con romiplostim en 2 ensayos clínicos controlados y 3 no controlados. La mediana de duración de exposición fue de 65,4 semanas. El perfil global de seguridad fue similar a lo observado en los estudios en sujetos adultos.

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

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

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

Algunas de las reacciones adversas observadas en adultos se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos, como tos, diarrea, erupción, pirexia, como muy frecuentes ( $\geq$  1/10) contusión y como frecuentes ( $\geq$  1/100 a  $<$  1/10) púrpura y urticaria.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Además, las reacciones listadas a continuación han sido consideradas relacionadas con el tratamiento con romiplostim.

### *Acontecimientos hemorrágicos*

Durante todo el desarrollo clínico en PTI en adultos se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y los recuentos plaquetarios. Todos los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado  $\geq 3$ ) se produjeron con recuentos plaquetarios  $< 30 \times 10^9/l$ . Los acontecimientos hemorrágicos de grado  $\geq 2$  se produjeron con recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9/l$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre los pacientes tratados con Nplate y los pacientes tratados con placebo.

En los dos ensayos controlados con placebo, 9 pacientes adultos presentaron un acontecimiento hemorrágico que fue considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; *Odds Ratio* [romiplostim/placebo] = 0,59; IC del 95% = (0,15; 2,31)). El 15% de los pacientes tratados con romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 2 o superior (*Odds Ratio*; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC del 95% = (0,14; 0,85)).

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

### *Trombocitosis*

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 3 acontecimientos de trombocitosis,  $n = 271$ . No se notificaron secuelas clínicas relacionadas con el recuento plaquetario elevado en ninguno de los 3 pacientes.

La trombocitosis en sujetos pediátricos ocurrió de forma poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), con una incidencia de sujetos de 1 (0,4%). La incidencia de sujetos fue 1 (0,4%) para cualquier grado  $\geq 3$  o trombocitosis grave.

### *Trombocitopenia después de la interrupción del tratamiento*

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 4 acontecimientos de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento,  $n = 271$  (ver sección 4.4).

### *Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes*

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con SMD, se interrumpió prematuramente el tratamiento con romiplostim debido a un incremento numérico de casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA y aumento transitorio en el recuento de células blásticas en pacientes tratados con romiplostim comparado con placebo. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA (ver sección 4.4). La supervivencia global fue similar al placebo.

### *Aumento de la reticulina en la médula ósea*

En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de romiplostim en 4 de 271 pacientes debido a la aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En 6 pacientes adicionales, se observó reticulina tras biopsia de la médula ósea (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico en pediatría (ver sección 5.1), de los sujetos con una biopsia evaluable de médula ósea, 5 de los 27 sujetos (18,5%) desarrollaron un aumento de la reticulina en el año 1 tras la exposición a romiplostim (la cohorte 1) y 17 de los 36 sujetos (47,2%) desarrollaron un aumento de la reticulina en el año 2 tras la exposición a romiplostim (la cohorte 2). Sin embargo, ningún sujeto

mostró ninguna anomalía de la médula ósea que fuera inconsistente con un diagnóstico subyacente de PTI al inicio o durante el tratamiento.

### *Immunogenicidad*

En ensayos clínicos, pacientes adultos con PTI presentaron anticuerpos a romiplostim y TPO. Mientras que el 5,7% (60/1.046) y 3,2% (33/1.046) de los sujetos fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión a romiplostim y TPO respectivamente, sólo 4 sujetos dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. De los 4 sujetos, 2 sujetos dieron negativo a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim en el último punto temporal en el que se sometieron a la prueba (positivos transitorios) y 2 sujetos siguieron dando positivo en el último punto temporal en el que se sometieron a la prueba (anticuerpos persistentes). La incidencia de anticuerpos pre-existentes a romiplostim y TPO fue del 3,3% (35/1.046) y 3,0%, (31/1.046) respectivamente.

En estudios pediátricos, la incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento fue 9,6% (27/282). De los 27 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a romiplostim a nivel basal. Adicionalmente, 2,8% (8/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,9% (11/282) de los sujetos tuvieron anticuerpos de unión a la TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 11 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a la TPO. Un sujeto (0,35%) dio un resultado débilmente positivo posteriormente al inicio para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO durante el estudio (consistentemente negativo para los anticuerpos anti-romiplostim) con un resultado negativo en el inicio. El sujeto mostró una respuesta transitoria para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO, con un resultado negativo en el último punto temporal en el que se sometió al sujeto a la prueba durante el periodo del estudio.

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

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se origine inmunogenicidad. Si existe sospecha de formación de anticuerpos neutralizantes, ha de ponerse en contacto con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización (ver sección 6 del prospecto) para realizar una prueba de anticuerpos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. 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 (ver secciones 4.2 y 4.4).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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 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.

#### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de romiplostim han sido evaluadas durante tres años de tratamiento continuado. En los ensayos clínicos, el tratamiento con romiplostim produjo aumentos del recuento plaquetario dependientes de la dosis. El tiempo hasta alcanzar el efecto máximo sobre el recuento plaquetario es de aproximadamente 10-14 días y es independiente de la dosis. Tras una dosis única subcutánea de entre 1 y 10 mcg/kg de romiplostim en pacientes con PTI, el recuento máximo de plaquetas era entre 1,3 y 14,9 veces superior al recuento de plaquetas de la situación basal tras un periodo de dos a tres semanas y la respuesta variaba entre pacientes. En la mayoría de los pacientes con PTI que recibieron 6 dosis semanales de 1 ó 3 mcg/kg de romiplostim los recuentos plaquetarios estaban en el intervalo de 50 a 450 x 10<sup>9</sup>/l. De los 271 pacientes que recibieron romiplostim en los ensayos clínicos sobre PTI, 55 (20%) tenían 65 o más años y 27 (10%) tenían 75 años o más. No se han observado diferencias de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada o más jóvenes en los ensayos controlados con placebo.

#### *Resultados de los ensayos de registro controlados con placebo*

Se evaluó la seguridad y eficacia de romiplostim en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, en adultos con PTI que habían finalizado como mínimo un tratamiento antes de su entrada en el ensayo y que son representativos de la totalidad del espectro de dichos pacientes con PTI.

En el ensayo S1 (20030212) se evaluaron pacientes no esplenectomizados y que habían presentado una respuesta insuficiente o intolerancia a los tratamientos previos. Los pacientes habían sido diagnosticados de PTI en una mediana de 2,1 años (intervalo de 0,1 a 31,6) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 (intervalo, de 1 a 7) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el ensayo. Los tratamientos previos eran corticosteroides (el 90% de los pacientes), inmunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%) y azatioprina (5%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de 19 x 10<sup>9</sup>/l en el momento de su inclusión en el ensayo.

En el ensayo S2 (20030105) se evaluaron pacientes esplenectomizados y que seguían teniendo trombocitopenia. Los pacientes habían sido diagnosticados de PTI en una mediana de 8 años (intervalo de 0,6 a 44,8) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Además de esplenectomía, los pacientes habían recibido una mediana de seis (intervalo, de 3 a 10) tratamientos para la PTI antes de

su inclusión en el ensayo. Los tratamientos previos fueron corticosteroides (el 98% de los pacientes), inmunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%) y azatioprina (24%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de  $14 \times 10^9/l$  en el momento de su inclusión en el ensayo.

Ambos ensayos se diseñaron de manera similar. Los pacientes ( $\geq 18$  años) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir una dosis de inicio de 1 mcg/kg de romiplostim o placebo. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener (de 50 a  $200 \times 10^9/l$ ) los recuentos plaquetarios. En ambos ensayos, se determinó la eficacia como un aumento de la proporción de pacientes que conseguía una respuesta plaquetaria duradera. La mediana de la dosis promedio semanal para los pacientes esplenectomizados era de 3 mcg/kg y para los pacientes no esplenectomizados era de 2 mcg/kg.

En ambos ensayos, una proporción significativamente superior de pacientes que recibían romiplostim alcanzó una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibían placebo. Después de las cuatro primeras semanas del ensayo, romiplostim mantuvo los recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  en entre un 50% y un 70% de los pacientes durante el periodo de seis meses de tratamiento en los ensayos controlados con placebo. En el grupo de placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes fueron capaces de mantener una respuesta del recuento plaquetario durante los seis meses de tratamiento. A continuación se presenta un resumen de las variables principales de eficacia.

*Resumen de los resultados principales de eficacia de los ensayos controlados con placebo*

	<b>Ensayo 1 pacientes no esplenectomizados</b>		<b>Ensayo 2 pacientes esplenectomizados</b>		<b>Ensayo 1 y 2 combinados</b>	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera<sup>a</sup></b>	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC del 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valor p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
<b>Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria global<sup>b</sup></b>	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC del 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>Media del nº de semanas con respuesta plaquetaria<sup>c</sup></b>	15	1	12	0	14	1
(DE)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	<b>Ensayo 1 pacientes no esplenectomizados</b>		<b>Ensayo 2 pacientes esplenectomizados</b>		<b>Ensayo 1 y 2 combinados</b>	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>N° (%) de pacientes que requieren tratamientos de rescate<sup>d</sup></b>	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC del 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valor p	0,001		0,0175		< 0,0001	
<b>N° (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera con dosis estable<sup>e</sup></b>	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC del 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valor p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

<sup>a</sup> La respuesta plaquetaria duradera se definió como un recuento plaquetario semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  presente 6 o más veces durante las semanas de estudio 18-25 en ausencia de tratamientos de rescate en cualquier momento durante el periodo de tratamiento.

<sup>b</sup> La respuesta plaquetaria global se define como la consecución de respuestas plaquetarias duraderas o transitorias. La respuesta plaquetaria transitoria se definió como un recuento plaquetario semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  presente 4 o más veces durante las semanas de estudio 2-25, pero sin respuesta plaquetaria duradera. El paciente puede no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicamento de rescate.

<sup>c</sup> El número de semanas con respuesta plaquetaria se define como el número de semanas con recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante las semanas 2-25 del estudio. El paciente puede no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicamento de rescate.

<sup>d</sup> Los tratamientos de rescate se definen como cualquier tratamiento administrado para aumentar el recuento de plaquetas. Los pacientes que requirieron medicación de rescate no fueron considerados para la respuesta plaquetaria duradera. Los tratamientos de rescate permitidos en el ensayo fueron IGIV, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D y corticosteroides.

<sup>e</sup> La dosis estable se definió como la dosis mantenida en  $\pm 1$  mcg/kg durante las últimas 8 semanas de tratamiento.

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

El estudio S3 (20080435) fue un ensayo abierto, de un solo brazo, en pacientes adultos que tuvieron una respuesta insuficiente (recuento plaquetario  $\leq 30 \times 10^9/l$ ) al tratamiento de primera línea. En el estudio se incluyeron 75 pacientes cuya edad media era 39 años (intervalo de 19 a 85) y el 59% eran mujeres.

El tiempo medio del diagnóstico de la PTI para la inclusión en el estudio fue de 2,2 meses (intervalo de 0,1 a 6,6). El 60% de los pacientes (n = 45) presentaron una duración de la PTI de < 3 meses, y el 40% (n = 30) de  $\geq 3$  meses. El recuento plaquetario medio en la selección fue  $20 \times 10^9/l$ . Los tratamientos previos para la PTI fueron los corticosteroides, las inmunoglobulinas y las inmunoglobulinas anti-D. Los pacientes que ya recibían tratamientos médicos para la PTI con una pauta constante de dosificación, continuaron recibiendo dichos tratamientos durante todo el ensayo. Los tratamientos de rescate (ej. corticosteroides, IGIV, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D, dapsona, danazol y azatioprina) estaban permitidos.

Romiplostim fue administrado a los pacientes por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal durante un periodo de tratamiento de 12 meses, con una dosis ajustada individualmente para mantener el recuento plaquetario ( $50 \times 10^9/L$  a  $200 \times 10^9/L$ ). Durante el estudio, la dosis media semanal de romiplostim era 3 mcg/kg (percentil 25-75: 2-4 mcg/kg).

De los 75 pacientes incluidos en el estudio 20080435, 70 (93%) presentaron una respuesta plaquetaria  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante el tratamiento de 12 meses. El número medio de meses con respuesta plaquetaria durante el tratamiento de 12 meses fue 9,2 (IC del 95%: 8,3; 10,1) meses; la mediana fue 11 (IC del 95%: 10; 11) meses. La estimación de Kaplan-Meier del tiempo medio para la primera respuesta plaquetaria fue 2,1 semanas (IC del 95%: 1,1; 3,0). 24 pacientes (32%) experimentaron una remisión sin tratamiento manteniendo cada recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante, al menos, 6 meses, en ausencia de romiplostim y de cualquier medicamento para la PTI (concomitante o de rescate). El tiempo medio del inicio del mantenimiento de cada recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante, al menos, 6 meses, fue 27 semanas (intervalo de 6 a 57).

En un análisis integrado de eficacia, de los pacientes que habían participado en 9 estudios de PTI (incluyendo el estudio S3), se incluyeron 277 pacientes adultos con PTI  $\leq 12$  meses de duración y que habían recibido al menos una dosis de romiplostim. De los 277 pacientes tratados con romiplostim, 140 pacientes tenían PTI de reciente diagnóstico (duración de la PTI  $< 3$  meses) y 137 pacientes tenían PTI persistente (duración de la PTI de  $\geq 3$  a  $\leq 12$  meses). El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta plaquetaria duradera, definida como el recuento plaquetario semanal de  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante 6 o más semanas de la semana 18 hasta la 25 de tratamiento, fue del 50% (IC del 95%: del 41,4% al 58,6%) para los 140 pacientes con PTI de reciente diagnóstico, y el 55% (IC del 95%: del 46,7% al 64,0%) para los 137 pacientes con PTI persistente. El tiempo porcentaje medio (Q1, Q3) con una respuesta plaquetaria  $\geq 50 \times 10^9/L$  fue 100,0% (70,3%; 100,0%) para los pacientes con PTI de reciente diagnóstico, y 93,5% (72,2%; 100,0%) para los pacientes con PTI persistente, respectivamente. Asimismo, el porcentaje de pacientes con PTI de reciente diagnóstico que necesitaron medicamentos de rescate fue el 47,4%, y el 44,9% para los pacientes con PTI persistente.

*Resultados de los estudios comparados con el estándar de tratamiento (SOC-Standard of Care, por sus siglas en inglés) en pacientes no esplenectomizados*

El estudio S4 (20060131) fue un ensayo abierto, aleatorizado de 52 semanas en pacientes que recibieron romiplostim o medicación estándar de tratamiento (SOC). Los pacientes habían sido diagnosticados de PTI por una mediana de 2 años (intervalo de 0,01 a 44,2) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Este estudio evaluó pacientes no esplenectomizados con PTI y recuento plaquetario  $< 50 \times 10^9/L$ . Romiplostim fue administrado a 157 pacientes por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 3 mcg/kg, y ajustada durante todo el estudio dentro de un rango de 1-10 mcg/kg, para mantener el recuento plaquetario entre 50 y  $200 \times 10^9/L$ , 77 pacientes recibieron SOC, de acuerdo con el estándar de la práctica habitual o las guías terapéuticas.

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

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

De los 157 pacientes aleatorizados en el grupo de romiplostim, tres pacientes no recibieron romiplostim. Entre los 154 pacientes que recibieron romiplostim, la mediana total de exposición a romiplostim fue 52,0 semanas y en un rango de 2 a 53 semanas. La dosis semanal más frecuentemente utilizada fue entre 3-5 mcg/kg (percentil 25-75 respectivamente; mediana 3 mcg/kg).

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

#### *Reducción de los tratamientos médicos concomitantes permitidos en la PTI*

En ambos ensayos controlados con placebo, doble ciego, se permitió que, los pacientes que ya recibían tratamientos médicos para la PTI con una pauta constante de dosificación, continuaran recibiendo dichos tratamientos durante todo el ensayo (corticosteroides, danazol y/o azatioprina). Veintiún pacientes no esplenectomizados y 18 pacientes esplenectomizados recibieron tratamientos médicos para la PTI durante el ensayo (principalmente corticosteroides) al inicio del ensayo. Todos (100%) los pacientes esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. El 73% de los pacientes no esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.5).

#### *Acontecimientos hemorrágicos*

Durante todo el desarrollo clínico en PTI se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y los recuentos plaquetarios. Todos los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado  $\geq 3$ ) se produjeron con recuentos plaquetarios  $< 30 \times 10^9/l$ . Los acontecimientos hemorrágicos de grado  $\geq 2$  se produjeron con recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9/l$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre los pacientes tratados con romiplostim y los pacientes tratados con placebo.

En los dos ensayos controlados con placebo, 9 pacientes presentaron un acontecimiento hemorrágico que fue considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; *Odds Ratio* [romiplostim/placebo] = 0,59; IC del 95% = (0,15; 2,31)). El 15% de los pacientes tratados con romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 2 o superior (*Odds Ratio*; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC del 95% = (0,14; 0,85)).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al Titular de la obligación de presentar los resultados de niños  $< 1$  año.

La eficacia y la seguridad de romiplostim se evaluó en dos estudios doble ciego controlados con placebo. El estudio S5 (20080279) era un estudio fase 3 con 24 semanas de tratamiento con romiplostim y el estudio S6 (20060195) era un estudio fase 1/2 con 12 semanas de tratamiento con romiplostim (hasta 16 semanas para respondedores elegibles que entraron en un periodo de evaluación farmacocinética de 4 semanas).

Ambos estudios incluyeron sujetos pediátricos ( $\geq 1$  año a  $< 18$  años) con trombocitopenia con PTI (definido por una media de 2 recuentos plaquetarios  $\leq 30 \times 10^9/l$  y ningún recuento  $> 35 \times 10^9/l$  en ambos estudios), con independencia del estado de esplenectomía.

En el estudio S5, 62 sujetos se incluyeron en una proporción 2:1 para recibir romiplostim ( $n = 42$ ) o placebo ( $n = 20$ ) y se estratificaron en 1 de 3 cohortes de edad. La dosis inicial de romiplostim era de 1 mcg/kg y se ajustaron las dosis para mantener los recuentos plaquetarios (50 a  $200 \times 10^9/l$ ). La dosis semanal utilizada de manera más frecuente fue 3-10 mcg/kg y la dosis máxima permitida en el estudio fue 10 mcg/kg. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. De esos 62 sujetos, 48 presentaban PTI  $> 12$  meses de duración (32 sujetos recibieron romiplostim y 16 sujetos recibieron placebo).

La variable principal fue la incidencia de la respuesta duradera, definida como alcance de recuento plaquetario de  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante al menos 6 semanas desde la semana 18 hasta la 25 de tratamiento. En general, una proporción significativa de sujetos en el grupo de romiplostim alcanzaron la variable principal comparado con los sujetos en el grupo placebo ( $p = 0,0018$ ). Un total de 22 sujetos (52%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en el grupo de romiplostim comparado con 2 sujetos (10%) en el grupo placebo:  $\geq 1$  a  $< 6$  años 38% frente 25%;  $\geq 6$  a  $< 12$  años 56% frente 11%;  $\geq 12$  a  $< 18$  años 56% frente a 0.

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

El episodio compuesto de hemorragia se definió como los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos o como el uso de una medicación de rescate para prevenir un acontecimiento hemorrágico clínicamente significativo desde la semana 2 a la 25 del periodo de tratamiento. Un acontecimiento hemorrágico clínicamente significativo se definió como un *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versión 3,0 grado  $\geq 2$  de acontecimientos hemorrágicos. La media (DE) del número de episodios compuesto de hemorragias fue 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo placebo con una mediana (Q1, Q3) de acontecimientos de sangrado de 0,0 (0; 2) para el grupo de romiplostim y 0,5 (0; 4,5) en el grupo de placebo. En los subgrupos de sujetos con PTI  $> 12$  meses de duración, la media del número de episodios compuestos de sangrado fue 2,1 (4,7) para el grupo de romiplostim y 4,2 (7,5) para el grupo de placebo con una mediana (Q1, Q3) de acontecimientos de hemorragia de 0,0 (0, 2) para el grupo de romiplostim y 0,0 (0, 4) en el grupo de placebo. Debido a que pruebas estadísticas de la incidencia del uso de medicación de rescate no fue significativa, no se realizaron pruebas estadísticas para la variable de número de episodios compuestos de hemorragia.

En el estudio S6, 22 sujetos se incluyeron en una proporción 3:1 para recibir romiplostim ( $n = 17$ ) o placebo ( $n = 5$ ). Las dosis se aumentaron en incrementos de 2 mcg/kg cada 2 semanas y el objetivo del recuento plaquetario fue  $\geq 50 \times 10^9/l$ . El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo ( $p = 0,0008$ ). De esos 22 sujetos, 17 presentaban PTI  $> 12$  meses de duración (14 sujetos recibieron romiplostim y 3 sujetos recibieron placebo). El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo ( $p = 0,0147$ ).

Los sujetos pediátricos que habían completado previamente el estudio con romiplostim (incluyendo el estudio S5) se les permitió participar en el estudio S7 (20090340), un estudio abierto de extensión que evaluaba la seguridad y la eficacia a largo plazo de la dosis de romiplostim en trombocitopenia en sujetos pediátricos con PTI.

Un total de 66 sujetos se reclutaron en este estudio, incluyendo 54 sujetos (82%) que habían completado el estudio S5. De estos, 65 sujetos (98,5%) recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración de tratamiento fue de 135,0 semanas (95,0 semanas, 184,0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis media semanal fue de 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida por sujetos durante el periodo de tratamiento fue 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). De los 66 sujetos incluidos en el estudio, 63 sujetos tenían PTI  $> 12$  meses de duración. Todos los 63 sujetos recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración del tratamiento fue de 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis media semanal fue de 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida por sujetos durante el periodo de tratamiento fue 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

A lo largo del estudio, la incidencia de sujetos global en respuesta plaquetaria (1 o más recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  en ausencia de medicación de rescate) fue de 93,8% ( $n = 61$ ) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con

respuesta plaquetaria fue 30,0 meses (13,0 meses, 43,0 meses) y la mediana de tiempo (Q1, Q3) en el estudio fue de 34,0 meses (24,0 meses, 46,0 meses). En todos los sujetos, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

En un subgrupo de sujetos con PTI > 12 meses de duración, la incidencia de sujetos global en respuesta plaquetaria fue 93,7% (n = 59) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) y la mediana (Q1, Q3) de tiempo en el estudio fue 35,0 meses, (23,0 meses, 47,0 meses). En todos los sujetos, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

Un total de 31 sujetos (47,7%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 23 sujetos (35,4%) que utilizaron la medicación de rescate y 5 sujetos (7,7%) que utilizaron medicación concomitante para la PTI a nivel basal. La prevalencia de sujetos con utilización de medicación concomitante para la PTI, mostraron una tendencia a una reducción durante el curso del estudio: de 30,8% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% de la semana 240 al final del estudio.

En el subgrupo de pacientes con PTI > 12 meses de duración, 29 sujetos (46,0%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 21 sujetos (33,3%) que utilizaron medicación de rescate y 5 sujetos (7,9%) que utilizaron medicación concomitante para la PTI a nivel basal. La prevalencia de sujetos de medicación concomitante para la PTI mostró una tendencia a una reducción durante el curso del estudio: de 31,7% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% desde la semana 240, hasta el final del estudio.

La prevalencia de sujetos que tomaban medicación de rescate mostró una tendencia hacia una reducción durante el curso del estudio: desde 24,6% (semanas 1 a 12) a < 13,0% (semanas 13 a 216), a continuación 0% después de la semana 216 hasta el final del estudio. Se observó una reducción similar de la prevalencia de la medicación de rescate en el sujeto durante el curso del estudio en el subgrupo de sujetos con PTI > 12 meses de duración: desde 25,4% (semanas 1 a 12) a ≤ 13,1% (semanas 13 a 216), seguido de 0% después de la semana 216 al final del estudio.

El estudio S8 (20101221) se trató de un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo brazo, de larga duración y de fase 3 que se llevó a cabo en 203 pacientes pediátricos con PTI diagnosticada durante al menos 6 meses, que recibieron al menos un tratamiento previo para la PTI (excluyendo romiplostim) o que no eran aptos para otros tratamientos de la PTI. Romiplostim fue administrado por vía subcutánea, con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 1 mcg/kg que se incrementaba semanalmente hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mcg/kg, con el fin de lograr un recuento plaquetario entre  $50 \times 10^9/l$  y  $200 \times 10^9/l$ . La edad media de los pacientes era de 10 años (intervalo de 1 a 17 años) y la duración media del tratamiento fue 155,9 semanas (intervalo de 8,0 a 163,0).

La media (DE) y la mediana del porcentaje del tiempo con un recuento plaquetario (recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$ ) en los primeros 6 meses del inicio de romiplostim sin medicamento de rescate, durante las 4 semanas anteriores, fueron 50,57% (37,01) y 50,0%, respectivamente. En general, sesenta (29,6%) sujetos recibieron medicamentos de rescate. Los medicamentos de rescate (corticosteroides, IGIV, transfusiones de plaquetas, azatioprina, inmunoglobina anti-D y danazol) estaban permitidos.

En el estudio S8 también se evaluaron las médulas óseas de pacientes pediátricos con PTI, que recibieron el tratamiento con romiplostim, a fin de detectar la formación de reticulina, colágeno y otras anomalías. Se utilizó la escala modificada de evaluación Bauermeister para la evaluación de la reticulina y el colágeno, mientras que la hibridación fluorescente in situ y la citogenética se emplearon para demostrar las anomalías de la médula ósea. Con base en la asignación de las cohortes durante la inclusión en el ensayo, se evaluaron a los pacientes a fin de detectar reticulina y colágeno en la médula ósea en el año 1 (cohorte 1) o el año 2 (cohorte 2) en comparación con la médula ósea inicial al comienzo del estudio. Del total de 79 pacientes incluidos en las 2 cohortes, 27 de 30 (90%) pacientes

en la cohorte 1 y 36 de 49 (73,5%) pacientes en la cohorte 2 tenían biopsias de médula ósea evaluables durante el estudio. Se notificó el incremento en la formación de fibra de reticulina en el 18,5% (5 de 27) de los pacientes de la cohorte 1 y en el 47,2% (17 de 36) de los pacientes de la cohorte 2. Ningún paciente de ninguna de las cohortes desarrolló fibrosis colágena ni anomalías en la médula ósea que fueran inconsistentes con un diagnóstico subyacente de la PTI.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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 mcg/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 mcg/kg, respectivamente administradas a sujetos sanos. Este descenso no lineal del volumen de distribución está en línea con la fijación mediada por células diana (megacariocitos y plaquetas) de romiplostim, que puede saturarse cuando se administran las dosis más altas.

### 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 mcg/kg).

### Poblaciones especiales

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

## **5.3 Datos preclínicos 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 trombopoyética 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 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 postimplantación. 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Sacarosa  
L-histidina  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Polisorbato 20

Disolvente:  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Después de la reconstitución: Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C y durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C, si se mantiene protegido de la luz y en el vial original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su

utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25 °C ó 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C), protegido de la luz.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Cuando se conserve en el embalaje original, puede estar fuera de la nevera durante un período de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

##### Polvo:

Vial de una sola dosis de 5 ml (vidrio transparente tipo 1) con tapón (caucho clorobutilo), precinto (aluminio) y una cápsula de cierre del tipo *flip-off* (polipropileno).

##### Disolvente:

Nplate 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable: Jeringa precargada (vidrio transparente tipo 1 con émbolo de goma de bromobutilo) que contiene 0,72 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución.

Nplate 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable: Jeringa precargada (vidrio transparente tipo 1 con émbolo de goma de bromobutilo) que contiene 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución.

##### Tamaño del envase:

Nplate 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable:

Nplate se suministra en 1 envase o en envase múltiple con 4 envases. Cada envase contiene:

1 vial de 250 microgramos de romiplostim.

1 jeringa precargada que contiene 0,72 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución.

1 émbolo para la jeringa precargada.

1 adaptador del vial estéril.

1 jeringa estéril de 1 ml con cierre Luer.

1 aguja de seguridad estéril.

4 toallitas de alcohol.

Nplate 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable:

Nplate se suministra en 1 envase o en envase múltiple con 4 envases. Cada envase contiene:

1 vial de 500 microgramos de romiplostim.

1 jeringa precargada que contiene 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución.

1 émbolo para la jeringa precargada.

1 adaptador del vial estéril.

1 jeringa estéril de 1 ml con cierre Luer.

1 aguja de seguridad estéril.

4 toallitas de alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Nplate es un medicamento estéril pero sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir siguiendo las recomendaciones de buena práctica aséptica.

### Nplate 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 0,72 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 0,5 ml. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

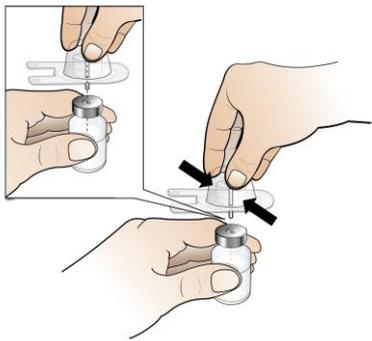
### Nplate 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

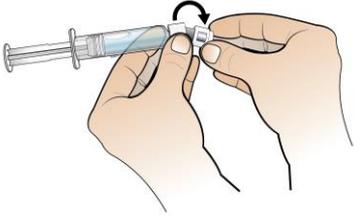
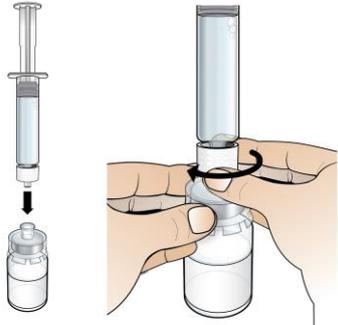
Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 1,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 1 ml. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

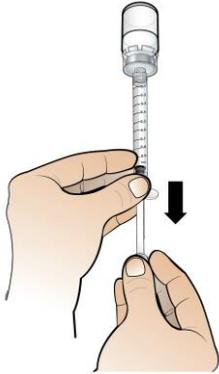
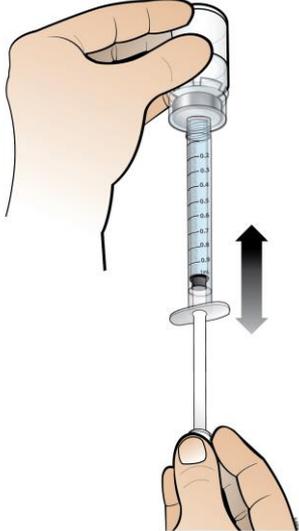
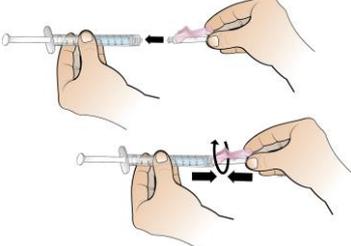
Contenido del vial:

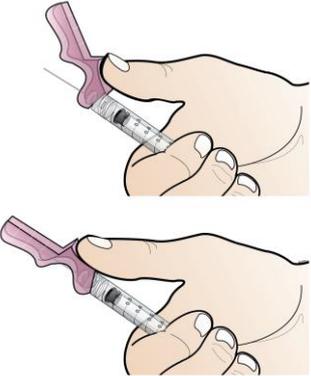
Vial de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el vial		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen y producto final	Concentración final
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg en 0,50 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,20 ml	=	500 mcg en 1,00 ml	500 mcg/ml

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25 °C ó 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C), protegido de la luz.

1.	Retire la cápsula de cierre de plástico del vial que contiene el polvo de Nplate y limpie el tapón de goma con la toallita de alcohol suministrada.	
2.	Acople el adaptador del vial al vial de Nplate despegando la <b>tapa de papel del adaptador del vial, manteniendo el adaptador del vial en su envase</b> . Manteniendo el <b>vial sobre una mesa</b> , presione hacia abajo el adaptador del vial hacia el centro del vial hasta que esté bien sujeto.  <b>Nota: Para prevenir la contaminación del producto, no toque la punta del adaptador del vial o cierre Luer.</b>	
3.	<b>Retire y deseche el envase del adaptador del vial.</b>	
4.	<b>Una el émbolo a la jeringa precargada de agua para preparaciones inyectables</b> , enroscando el émbolo en sentido de las agujas del reloj dentro de la jeringa, hasta que note una pequeña resistencia.	

<p>5. <b>Sujetando la jeringa precargada de agua para preparaciones inyectables con una mano, doble la punta de la cubierta de plástico blanco hacia abajo con la otra mano. Esto romperá el precinto de la cubierta de plástico blanco. Una vez el precinto esté roto, tire de la cubierta para separar la tapa de goma gris de la punta de plástico transparente de la jeringa.</b></p>	
<p>6. <b>Manteniendo el vial sobre una mesa, acople la jeringa precargada con agua para preparaciones inyectables al adaptador del vial:</b> sostenga la parte externa del adaptador del vial con una mano y enrosque la punta de la jeringa en sentido de las agujas del reloj en el adaptador con la otra mano, hasta que note una pequeña resistencia.</p>	
<p>7. <b><u>Injecte muy lentamente y con cuidado toda el agua</u></b> dentro del vial con el polvo. El agua debe caer lentamente sobre el polvo. Remueva <b>SUAVEMENTE</b> el vial hasta que se disuelva todo el polvo y el líquido del vial sea transparente e incoloro.</p> <p><u>No sacuda el vial.</u></p> <p><b>Nota: Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar de forma inmediata después de la reconstitución. Si el producto reconstituido no se usa de forma inmediata, no retire la jeringa del adaptador del vial para conservar la integridad microbiológica.</b></p>	 <p><b>Nota:</b> La disolución completa del polvo puede tardar hasta 2 minutos.</p>
<p><b>Antes de continuar:</b></p> <p><b>Inspeccione</b> visualmente la solución reconstituida de partículas y/o decoloración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas y/o decoloración.</p> <p><b>Asegúrese</b> de que la solución está completamente disuelta antes de retirar la jeringa.</p>	
<p>8. Retire la jeringa precargada vacía del adaptador del vial.</p>	
<p>9. <b>Saque la jeringa de administración de 1 ml del envase. Una la jeringa de 1 ml al adaptador del vial de la <u>solución reconstituida</u></b> girando la punta de la jeringa en el adaptador del vial hasta que note una pequeña resistencia.</p>	

<p>10. <b>Ponga boca abajo el conjunto de jeringa y vial</b>, de manera que el vial del producto reconstituido quede por encima de la jeringa. <b>Retire toda</b> la solución del medicamento en la jeringa de administración.</p> <p><b>Asegúrese</b> que el émbolo permanece en la jeringa.</p>	
<p>11. <b>Asegúrese de que la jeringa de administración contiene la cantidad correcta de solución</b> para la dosis del paciente, devolviendo cualquier exceso de solución al vial.</p> <p><b>Nota: Saque todas las burbujas de aire de la jeringa para asegurar que la jeringa contiene la cantidad exacta de solución.</b></p>	
<p>12. <b>Desenrosque la jeringa de administración del adaptador del vial.</b></p> <p><b>Acople la aguja de seguridad</b> a la jeringa de administración cargada girando la aguja <b>en sentido horario</b> dentro de la punta del cierre Luer de la jeringa.</p>	
<p>13. Prepare el lugar de inyección con una toallita nueva de alcohol. <b>Tire de la cubierta de seguridad rosa</b> hacia la jeringa alejándola de la aguja.</p> <p><b>Retire el protector transparente de la aguja preparada</b> sosteniendo la jeringa en una mano y tirando del protector cuidadosamente con la otra mano.</p>	
<p>14. <b>Administre la inyección subcutánea</b> siguiendo los protocolos locales y una buena técnica aséptica.</p>	

<p>15. <b>Tras la inyección, presione la tapa rosa de seguridad</b> empujándola hacia delante con la misma mano hasta que oiga un clic o note que se ha cerrado.</p>	
<p>16. <b>Deseche inmediatamente la jeringa y la aguja</b> en un contenedor homologado para objetos punzantes.</p>	

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Bajos

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/497/005  
EU/1/08/497/006  
EU/1/08/497/007  
EU/1/08/497/008

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 4 febrero 2009  
Fecha de la última renovación: 20 diciembre 2013

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:**

Con receta médica. Uso hospitalario.

**PRESENTACIÓN Y PRECIOS:**

Envase con 1 vial de Nplate® 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable PVL 542,25 €, PVP 598,16 €, 622,09 € (IVA), Nplate® 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable PVL 1084,50 €, PVP 1140,41 €, 1186,03 € (IVA).

**La indicación de Nplate referida a PTI en fases tempranas no está reembolsada en tanto no se produzca la oportuna resolución administrativa.**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Nplate 125 microgramos polvo para solución inyectable  
Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable  
Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Nplate 125 microgramos polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 125 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 0,25 ml de solución contiene 125 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 125 mcg de romiplostim

### Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 250 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 0,5 ml de solución contiene 250 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim.

### Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 500 mcg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen de producto final de 1 ml de solución contiene 500 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim.

Romiplostim se produce mediante tecnología del ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

El polvo es blanco.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Adultos:

Nplate está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) en pacientes adultos que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Niños:

Nplate está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) crónica en pacientes pediátricos de a partir de 1 año de edad que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

## 4.2 Posología y forma de administración

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

### Posología

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

#### *Dosis inicial*

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

#### *Cálculo de la dosis*

El volumen para administrar romiplostim se calcula en base al peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

**Tabla 1. Guía para el cálculo de la dosis individual del paciente y el volumen de administración de romiplostim**

Dosis individual del paciente (mcg)	$\text{Dosis individual del paciente (mcg)} = \text{peso (kg)} \times \text{dosis en mcg/kg}$  Al calcular la dosis inicial se debe utilizar siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"><li>• En adultos, los ajustes de dosis posteriores se basan solo en cambios en el recuento plaquetario.</li><li>• En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis posteriores se basan en cambios en el recuento plaquetario <b>y en cambios en el peso corporal</b>. Se recomienda reevaluar el peso corporal cada 12 semanas.</li></ul>
Si la dosis individual del paciente $\geq 23$ mcg	Reconstituir el producto liofilizado tal y como se describe en la sección 6.6. La concentración resultante es 500 mcg/ml.  $\text{Volumen a administrar (ml)} = \text{dosis individual del paciente (mcg)} / 500 \text{ mcg/ml}$ (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)
Si la dosis individual del paciente $< 23$ mcg	Se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después tal y como se describe en la sección 6.6. La concentración resultante es 125 mcg/ml.  $\text{Volumen a administrar (ml)} = \text{dosis individual del paciente (mcg)} / 125 \text{ mcg/ml}$ (Redondear el volumen al centésimo mililitro más cercano)

Ejemplo	<p>La dosis inicial de un paciente de 10 kg es 1 mcg/kg de romiplostim.</p> <p>Dosis individual del paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Debido a que la dosis es &lt; 23 mcg, se requiere dilución para asegurar la dosis exacta. Reconstituir el producto liofilizado y diluirlo después tal y como se describe en la sección 6.6. La concentración resultante es 125 mcg/ml.</p> <p>Volumen a administrar (ml) = 10 mcg / 125 mcg/ml = 0,08 ml</p>
---------	--

### *Ajustes de la dosis*

Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Hay que evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ( $\geq 50 \times 10^9/l$  durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Posteriormente hay que evaluar los recuentos plaquetarios mensualmente y realizar los ajustes de dosis precisos, de acuerdo con la tabla (tabla 2) para mantener el recuento plaquetario dentro del rango recomendado. Ver tabla 2 para ajustes de dosis y supervisión. No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg.

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

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

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

La pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado debe motivar la búsqueda de los factores causales (ver sección 4.4, pérdida de respuesta a romiplostim).

### *Interrupción del tratamiento*

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

Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individual, y en pacientes no

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

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes  $< 65$  y  $\geq 65$  años de edad (ver sección 5.1). Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de la pauta posológica en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes de edad avanzada incluidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de romiplostim en niños menores de 1 año de edad.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh  $\geq 7$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la trombopoyetina (TPO) (ver sección 4.4).

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### Forma de administración

Vía subcutánea.

Una vez reconstituido el polvo, la solución inyectable de Nplate se administra por vía subcutánea. El volumen de inyección puede ser muy pequeño. Durante la preparación de Nplate, se debe tener cuidado en el cálculo de la dosis y de la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para preparaciones inyectables. Si la dosis individual calculada del paciente es menor de 23 mcg, para asegurar una dosis exacta, se requiere una dilución con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) estéril y sin conservantes (ver sección 6.6). Debe prestarse una atención especial para asegurar que el volumen apropiado de Nplate se extrae del vial para la administración subcutánea. Debe emplearse una jeringa con graduaciones de 0,01 ml.

La autoadministración de Nplate no se permite en pacientes pediátricos.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### 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. Ver la sección 4.8 para obtener información relativa a los aumentos de reticulina observados durante los ensayos clínicos con romiplostim.

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

### Complicaciones tromboticas/tromboembolicas

Los recuentos plaquetarios por encima del intervalo normal suponen un riesgo de complicaciones tromboticas/tromboembolicas. La incidencia de acontecimientos tromboticos/tromboembolicos 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 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 tromboembolicos (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 (ver sección 4.2).

### Errores de medicación

Los errores de medicación, incluyendo sobredosis e infradosis, se han notificado en pacientes que reciben Nplate, se deben seguir las guías de cálculo de dosis y ajuste de dosis. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación exacta depende de una dilución adicional tras la reconstitución, lo que puede aumentar el riesgo de errores de medicación (ver sección 4.2).

La sobredosis puede dar lugar a un aumento excesivo de los recuentos plaquetarios asociados con las complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, interrumpir Nplate y supervisar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. Una dosis insuficiente puede dar lugar a unos recuentos plaquetarios menores de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben controlarse en los pacientes que reciben Nplate (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9).

### 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 (ver sección 4.1) 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 en adultos 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 (ver sección 4.8) y el aumento de reticulina en la médula ósea (ver más arriba).

### 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), así como en pacientes con PTI. Pueden ocurrir anemia concomitante y leucocitosis (dentro de un intervalo de 4 semanas) en pacientes de forma independiente de la esplenectomía. Sin embargo, se han observado con más frecuencia en pacientes que han sido sometidos previamente a una esplenectomía. Debería considerarse la monitorización de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales 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 (ver sección 4.2).

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

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

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

##### Lactancia

Se desconoce si romiplostim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse el tratamiento con romiplostim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, la incidencia global de todas las reacciones adversas en pacientes tratados con romiplostim fue de 91,5% (248/271). La duración media de exposición a romiplostim en esta población en estudio fue de 50 semanas.

Las reacciones adversas de mayor gravedad que pueden ocurrir durante el tratamiento con Nplate incluyen: recurrencia de trombocitopenia y sangrado después del cese del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea, complicaciones trombóticas/tromboembólicas, errores de medicación y progresión de SMD existente a LMA. Las reacciones adversas más frecuentes observadas incluyen reacciones de hipersensibilidad (incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema) y cefalea.

#### Listado tabulado de acontecimientos adversos

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Rinitis***	Gastroenteritis Faringitis*** Conjuntivitis*** Infección en el oído*** Sinusitis***/**** Bronquitis****	Gripe Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Mieloma múltiple Mielofibrosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trastornos de la médula ósea* Trombocitopenia* Anemia	Anemia aplásica Insuficiencia de la médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitanemia Recuento plaquetario aumentado Recuento plaquetario anormal
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Anorexia Pérdida de apetito Deshidratación Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Migraña Parestesia	Clonus Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transversal

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival Alteración de la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiloedema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio Frecuencia cardiaca aumentada
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolismo periférico Isquemia periférica Flebitis Tromboflebitis superficial Trombosis Eritromelalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo***	Embolia pulmonar*	Tos Rinorrea Garganta seca Disnea Congestión nasal Dolor al respirar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la zona superior del abdomen***	Náuseas Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia	Vómitos Hemorragia rectal Mal aliento Disfagia Trastorno del reflujo gastroesofágico Hematoquecia Hemorragia bucal Malestar estomacal Estomatitis Decoloración dental
Trastornos hepatobiliares			Trombosis venosa portal Aumento de transaminasas

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Equimosis Erupción	Alopecia Reacción de fotosensibilidad Acné Dermatitis de contacto Sequedad de piel Eczema Eritema Erupción exfoliativa Crecimiento de pelo anormal Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulos en la piel Olor anormal de la piel Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dolor en las extremidades Dolor en la espalda Dolor de huesos	Tensión muscular Debilidad muscular Dolor en el hombro Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios			Presencia de proteínas en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico Enfermedad semejante a la gripe Dolor Astenia Pirexia Escalofríos Irritación en el lugar de la inyección Hinchazón periférico***	Hemorragia en el lugar de la inyección Dolor en el pecho Irritabilidad Malestar Edema facial Sensación de calor Sensación de inquietud

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Exploraciones complementarias			Aumento de presión arterial Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la temperatura corporal Pérdida de peso Aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

\* ver sección 4.4

\*\* Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema

\*\*\* Reacciones adversas adicionales observadas en los estudios pediátricos

\*\*\*\* Reacciones adversas adicionales observadas en pacientes adultos con PTI de hasta 12 meses de duración

#### Población adulta con PTI de hasta 12 meses de duración

El perfil de seguridad de romiplostim fue similar entre los pacientes adultos, sin importar la duración de la PTI. En concreto, en el análisis integrado de la PTI  $\leq 12$  meses de duración ( $n = 311$ ), se incluyeron 277 pacientes adultos de 9 estudios de PTI con PTI  $\leq 12$  meses de duración y que recibieron una dosis de romiplostim (ver también sección 5.1). En dicho análisis integrado, se produjeron las siguientes reacciones adversas (al menos un 5% de incidencia y al menos un 5% más frecuentes con Nplate en comparación con el placebo o el tratamiento estándar) en los pacientes de romiplostim con PTI de hasta 12 meses de duración pero no se observaron en pacientes adultos con PTI de una duración de  $> 12$  meses: bronquitis y sinusitis (notificadas como frecuentes [ $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ]).

#### Población pediátrica

En los estudios pediátricos, se trataron 282 sujetos pediátricos con PTI con romiplostim en 2 ensayos clínicos controlados y 3 no controlados. La mediana de duración de exposición fue de 65,4 semanas. El perfil global de seguridad fue similar a lo observado en los estudios en sujetos adultos.

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

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

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

Algunas de las reacciones adversas observadas en adultos se notificaron en sujetos pediátricos más frecuentemente, como tos, diarrea, erupción, piroxia, como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) contusión y como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) púrpura y urticaria.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Además, las reacciones listadas a continuación han sido consideradas relacionadas con el tratamiento con romiplostim.

#### *Acontecimientos hemorrágicos*

Durante todo el programa clínico de PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y el recuento plaquetario. Todos los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado  $\geq 3$ ) ocurrieron con recuentos plaquetarios de  $< 30 \times 10^9/l$ . Todos los acontecimientos hemorrágicos grado  $\geq 2$  ocurrieron con recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9/l$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre los pacientes tratados con Nplate y los pacientes tratados con placebo.

En dos estudios controlados con placebo en adultos, se notificaron en 9 pacientes un acontecimiento hemorrágico que se consideró grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; *Odds Ratio* [romiplostim/placebo] = 0,59; IC del 95% = (0,15; 2,31)). Los acontecimientos hemorrágicos que fueron de grado 2 o mayor se notificaron en un 15% de los pacientes tratados con romiplostim y en un 34% de los pacientes tratados con placebo (*Odds Ratio*; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC del 95% = (0,14; 0,85)).

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

#### *Trombocitosis*

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 3 acontecimientos de trombocitosis, n = 271. No se notificaron secuelas clínicas relacionadas con el recuento plaquetario elevado en ninguno de los 3 pacientes.

La trombocitosis en sujetos pediátricos ocurrió de forma poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), con una incidencia de sujetos de 1 (0,4%). La incidencia de sujetos fue 1 (0,4%) para cualquier grado  $\geq 3$  o trombocitosis grave.

#### *Trombocitopenia después de la interrupción del tratamiento*

Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 4 acontecimientos de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento, n = 271 (ver sección 4.4).

#### *Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes*

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes adultos con SMD, se interrumpió prematuramente el tratamiento con romiplostim debido a un incremento numérico de casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA y aumento transitorio en el recuento de células blásticas en pacientes tratados con romiplostim comparado con placebo. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA (ver sección 4.4). La supervivencia global fue similar al placebo.

### *Aumento de la reticulina en la médula ósea*

En los ensayos clínicos en adultos, se interrumpió la administración de romiplostim en 4 de 271 pacientes debido a la aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En 6 pacientes adicionales, se observó reticulina tras biopsia de la médula ósea (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico en pediatría (ver sección 5.1), de los sujetos con una biopsia evaluable de médula ósea, 5 de los 27 sujetos (18,5%) desarrollaron un aumento de la reticulina en el año 1 tras la exposición a romiplostim (la cohorte 1) y 17 de los 36 sujetos (47,2%) desarrollaron un aumento de la reticulina en el año 2 tras la exposición a romiplostim (la cohorte 2). Sin embargo, ningún sujeto mostró ninguna anomalía de la médula ósea que fuera inconsistente con un diagnóstico subyacente de PTI al inicio o durante el tratamiento.

### *Inmunogenicidad*

En ensayos clínicos, pacientes adultos con PTI presentaron anticuerpos a romiplostim y TPO. Mientras que el 5,7% (60/1.046) y 3,2% (33/1.046) de los sujetos fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión a romiplostim y TPO respectivamente, sólo 4 sujetos dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. De los 4 sujetos, 2 sujetos dieron negativo a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim en el último punto temporal en el que se sometieron a la prueba (positivos transitorios) y 2 sujetos siguieron dando positivo en el último punto temporal en el que se sometieron a la prueba (anticuerpos persistentes). La incidencia de anticuerpos pre-existentes a romiplostim y TPO fue del 3,3% (35/1.046) y 3,0% (31/1.046), respectivamente.

En estudios pediátricos, la incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento fue 9,6% (27/282). De los 27 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a romiplostim a nivel basal. Adicionalmente, 2,8% (8/282) desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,9% (11/282) de los sujetos tuvieron anticuerpos de unión a la TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 11 sujetos, 2 tenían previamente anticuerpos no neutralizantes de unión a la TPO. Un sujeto (0,35%) dio un resultado débilmente positivo posteriormente al inicio para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO durante el estudio (consistentemente negativo para los anticuerpos anti-romiplostim) con un resultado negativo en el inicio. El sujeto mostró una respuesta transitoria para los anticuerpos neutralizantes contra la TPO, con un resultado negativo en el último punto temporal en el que se sometió al sujeto a la prueba durante el periodo del estudio.

En un estudio de registro en poscomercialización, se incluyeron 19 pacientes pediátricos confirmados. La incidencia de anticuerpos de unión a romiplostim después del tratamiento fue 16% (3/19), de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes a romiplostim. No hubo anticuerpos detectados a la TPO. Se incluyeron, en total, 184 pacientes adultos confirmados en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de anticuerpos de unión después del tratamiento fue de 3,8% (7/184) a romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos a los anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) de pacientes adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra la TPO.

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se origine inmunogenicidad. Si existe sospecha de formación de anticuerpos neutralizantes, ha de ponerse en contacto con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización (ver sección 6 del prospecto) para realizar una prueba de anticuerpos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## 4.9 Sobredosis

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

En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. 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 (ver secciones 4.2 y 4.4).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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 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.

#### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de romiplostim han sido evaluadas durante tres años de tratamiento continuado. En los ensayos clínicos, el tratamiento con romiplostim produjo aumentos del recuento plaquetario dependientes de la dosis. El tiempo hasta alcanzar el efecto máximo sobre el recuento plaquetario es de aproximadamente 10-14 días y es independiente de la dosis. Tras una dosis única subcutánea de entre 1 y 10 mcg/kg de romiplostim en pacientes con PTI, el recuento máximo de plaquetas era entre 1,3 y 14,9 veces superior al recuento de plaquetas de la situación basal tras un periodo de dos a tres semanas y la respuesta variaba entre pacientes. En la mayoría de los pacientes con PTI que recibieron 6 dosis semanales de 1 ó 3 mcg/kg de romiplostim los recuentos plaquetarios estaban en el intervalo de 50 a  $450 \times 10^9/l$ . De los 271 pacientes que recibieron romiplostim en los ensayos clínicos sobre PTI, 55 (20%) tenían 65 o más años y 27 (10%) tenían 75 años o más. No se han observado diferencias de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada o más jóvenes en los ensayos controlados con placebo.

#### *Resultados de los ensayos de registro controlados con placebo*

Se evaluó la seguridad y eficacia de romiplostim en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, en adultos con PTI que habían finalizado como mínimo un tratamiento antes de su entrada en el ensayo y que son representativos de la totalidad del espectro de dichos pacientes con PTI.

En el ensayo S1 (20030212) se evaluaron pacientes no esplenectomizados y que habían presentado una respuesta insuficiente o intolerancia a los tratamientos previos. Los pacientes habían sido diagnosticados de PTI en una mediana de 2,1 años (intervalo de 0,1 a 31,6) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 (intervalo, de 1 a 7) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el ensayo. Los tratamientos previos eran

corticosteroides (el 90% de los pacientes), inmunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%) y azatioprina (5%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de  $19 \times 10^9/l$  en el momento de su inclusión en el ensayo.

En el ensayo S2 (20030105) se evaluaron pacientes esplenectomizados y que seguían teniendo trombocitopenia. Los pacientes habían sido diagnosticados de PTI en una mediana de 8 años (intervalo de 0,6 a 44,8) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Además de esplenectomía, los pacientes habían recibido una mediana de seis (intervalo, de 3 a 10) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el ensayo. Los tratamientos previos fueron corticosteroides (el 98% de los pacientes), inmunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%) y azatioprina (24%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de  $14 \times 10^9/l$  en el momento de su inclusión en el ensayo.

Ambos ensayos se diseñaron de manera similar. Los pacientes ( $\geq 18$  años) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir una dosis de inicio de 1 mcg/kg de romiplostim o placebo. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener (de  $50$  a  $200 \times 10^9/l$ ) los recuentos plaquetarios. En ambos ensayos, se determinó la eficacia como un aumento de la proporción de pacientes que conseguía una respuesta plaquetaria duradera. La mediana de la dosis promedio semanal para los pacientes esplenectomizados era de 3 mcg/kg y para los pacientes no esplenectomizados era de 2 mcg/kg.

En ambos ensayos, una proporción significativamente superior de pacientes que recibían romiplostim alcanzó una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibían placebo. Después de las cuatro primeras semanas del ensayo, romiplostim mantuvo los recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  en entre un 50% y un 70% de los pacientes durante el periodo de seis meses de tratamiento en los ensayos controlados con placebo. En el grupo de placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes fueron capaces de mantener una respuesta del recuento plaquetario durante los seis meses de tratamiento. A continuación se presenta un resumen de las variables principales de eficacia.

*Resumen de los resultados principales de eficacia de los ensayos controlados con placebo*

	<b>Ensayo 1 pacientes no esplenectomizados</b>		<b>Ensayo 2 pacientes esplenectomizados</b>		<b>Ensayo 1 y 2 combinados</b>	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera<sup>a</sup></b>	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC del 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valor p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
<b>Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria global<sup>b</sup></b>	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC del 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

	Ensayo 1 pacientes no esplenectomizados		Ensayo 2 pacientes esplenectomizados		Ensayo 1 y 2 combinados	
	romiplostim (n = 41)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 42)	Placebo (n = 21)	romiplostim (n = 83)	Placebo (n = 42)
<b>Media del nº de semanas con respuesta plaquetaria<sup>c</sup></b>	15	1	12	0	14	1
(DE)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
<b>Nº (%) de pacientes que requieren tratamientos de rescate<sup>d</sup></b>	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC del 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
valor p	0,001		0,0175		< 0,0001	
<b>Nº (%) de pacientes con respuesta plaquetaria duradera con dosis estable<sup>e</sup></b>	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC del 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valor p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

<sup>a</sup> La respuesta plaquetaria duradera se definió como un recuento plaquetario semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  presente 6 o más veces durante las semanas de estudio 18-25 en ausencia de tratamientos de rescate en cualquier momento durante el periodo de tratamiento.

<sup>b</sup> La respuesta plaquetaria global se define como la consecución de respuestas plaquetarias duraderas o transitorias. La respuesta plaquetaria transitoria se definió como un recuento plaquetario semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  presente 4 o más veces durante las semanas de estudio 2-25, pero sin respuesta plaquetaria duradera. El paciente puede no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicamento de rescate.

<sup>c</sup> El número de semanas con respuesta plaquetaria se define como el número de semanas con recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante las semanas 2-25 del estudio. El paciente puede no presentar una respuesta semanal en las 8 semanas posteriores a la administración de cualquier medicamento de rescate.

<sup>d</sup> Los tratamientos de rescate se definen como cualquier tratamiento administrado para aumentar el recuento de plaquetas. Los pacientes que requirieron medicación de rescate no fueron considerados para la respuesta plaquetaria duradera. Los tratamientos de rescate permitidos en el ensayo fueron IGIV, transfusiones de plaquetas, inmunoglobulina anti-D y corticosteroides.

<sup>e</sup> La dosis estable se definió como la dosis mantenida en  $\pm 1$  mcg/kg durante las últimas 8 semanas de tratamiento.

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

El estudio S3 (20080435) fue un ensayo abierto, de un solo brazo, en pacientes adultos que tuvieron una respuesta insuficiente (recuento plaquetario  $\leq 30 \times 10^9/l$ ) al tratamiento de primera línea. En el estudio se incluyeron 75 pacientes cuya edad media era 39 años (intervalo de 19 a 85) y el 59% eran mujeres.

El tiempo medio desde el diagnóstico de la PTI a la inclusión en el estudio fue de 2,2 meses (intervalo de 0,1 a 6,6). El 60% de los pacientes (n = 45) presentaron una duración de la PTI de < 3 meses, y el 40% (n = 30) de  $\geq 3$  meses. El recuento plaquetario medio en la selección fue  $20 \times 10^9/l$ . Los tratamientos previos para la PTI fueron los corticosteroides, las inmunoglobulinas y las

inmunoglobulinas anti-D. Los pacientes que ya recibían tratamientos médicos para la PTI con una pauta constante de dosificación, continuaron recibiendo dichos tratamientos durante todo el ensayo. Los tratamientos de rescate (ej. corticosteroides, IGIV, transfusiones de plaquetas, inmunoglobina anti-D, dapsona, danazol y azatioprina) estaban permitidos.

Romiplostim fue administrado a los pacientes por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal durante un periodo de tratamiento de 12 meses, con una dosis ajustada individualmente para mantener el recuento plaquetario ( $50 \times 10^9/L$  a  $200 \times 10^9/l$ ). Durante el estudio, la dosis media semanal de romiplostim fue 3 mcg/kg (percentil 25-75: 2-4 mcg/kg).

De los 75 pacientes incluidos en el estudio 20080435, 70 (93%) presentaron una respuesta plaquetaria  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante el tratamiento de 12 meses. El número medio de meses con respuesta plaquetaria durante el tratamiento de 12 meses fue 9,2 (IC del 95%: 8,3; 10,1) meses; la mediana fue 11 (IC del 95%: 10; 11) meses. La estimación de Kaplan-Meier del tiempo medio para la primera respuesta plaquetaria fue 2,1 semanas (IC del 95%: 1,1; 3,0). 24 pacientes (32%) experimentaron una remisión sin tratamiento manteniendo cada recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante, al menos, 6 meses, en ausencia de romiplostim y de cualquier medicamento para la PTI (concomitante o de rescate). El tiempo medio del inicio del mantenimiento de cada recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante, al menos, 6 meses, fue 27 semanas (intervalo de 6 a 57).

En un análisis integrado de eficacia, de los pacientes que habían participado en 9 estudios de PTI (incluyendo el estudio S3), se incluyeron 277 pacientes adultos con PTI  $\leq 12$  meses de duración y que habían recibido al menos una dosis de romiplostim. De los 277 pacientes tratados con romiplostim, 140 pacientes tenían PTI de reciente diagnóstico (duración de la PTI  $< 3$  meses) y 137 pacientes tenían PTI persistente (duración de la PTI de  $\geq 3$  a  $\leq 12$  meses). El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta plaquetaria duradera, definida como el recuento plaquetario semanal de  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante 6 o más semanas de la semana 18 hasta la 25 de tratamiento, fue del 50% (IC del 95%: del 41,4% al 58,6%) para los 140 pacientes con PTI de reciente diagnóstico, y el 55% (IC del 95%: del 46,7% al 64,0%) para los 137 pacientes con PTI persistente. El tiempo porcentaje medio (Q1, Q3) con una respuesta plaquetaria  $\geq 50 \times 10^9/l$  fue 100,0% (70,3%; 100,0%) para los pacientes con PTI de reciente diagnóstico, y 93,5% (72,2%; 100,0%) para los pacientes con PTI persistente, respectivamente. Asimismo, el porcentaje de pacientes con PTI de reciente diagnóstico que necesitaron medicamentos de rescate fue el 47,4%, y el 44,9% para los pacientes con PTI persistente.

#### *Resultados de los estudios comparados con el estándar de tratamiento (SOC-Standard of Care, por sus siglas en inglés) en pacientes no esplenectomizados*

El estudio S4 (20060131) fue un ensayo abierto, aleatorizado de 52 semanas, en pacientes adultos que recibieron romiplostim o medicación estándar de tratamiento (SOC). Los pacientes habían sido diagnosticados de PTI por una mediana de 2 años (intervalo de 0,01 a 44,2) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Este estudio evaluó pacientes no esplenectomizados con PTI y recuento plaquetario  $< 50 \times 10^9/l$ . Romiplostim fue administrado a 157 pacientes por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 3 mcg/kg, y ajustada durante todo el estudio dentro de un rango de 1-10 mcg/kg, para mantener el recuento plaquetario entre 50 y  $200 \times 10^9/l$ , 77 pacientes recibieron SOC, de acuerdo con el estándar de la práctica habitual o las guías terapéuticas.

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

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

De los 157 pacientes aleatorizados en el grupo de romiplostim, tres pacientes no recibieron romiplostim. Entre los 154 pacientes que recibieron romiplostim, la mediana total de exposición a

romiplostim fue 52,0 semanas y en un rango de 2 a 53 semanas. La dosis semanal más frecuentemente utilizada fue entre 3-5 mcg/kg (percentil 25-75 respectivamente; mediana 3 mcg/kg).

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

#### *Reducción de los tratamientos médicos concomitantes permitidos en la PTI*

En ambos ensayos controlados con placebo, doble ciego, se permitió que, los pacientes adultos que ya recibían tratamientos médicos para la PTI con una pauta constante de dosificación, continuaran recibiendo dichos tratamientos durante todo el ensayo (corticosteroides, danazol y/o azatioprina). Veintiún pacientes no esplenectomizados y 18 pacientes esplenectomizados recibieron tratamientos médicos para la PTI durante el ensayo (principalmente corticosteroides) al inicio del ensayo. Todos (100%) los pacientes esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. El 73% de los pacientes no esplenectomizados que recibieron romiplostim pudieron reducir la dosis en más de un 25% o interrumpir los tratamientos médicos concomitantes para la PTI al final del periodo del tratamiento, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.5).

#### *Acontecimientos hemorrágicos*

Durante todo el desarrollo clínico en PTI en adultos se observó una relación inversa entre los acontecimientos hemorrágicos y los recuentos plaquetarios. Todos los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos (grado  $\geq 3$ ) se produjeron con recuentos plaquetarios  $< 30 \times 10^9/l$ . Los acontecimientos hemorrágicos de grado  $\geq 2$  se produjeron con recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9/l$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de acontecimientos hemorrágicos entre los pacientes tratados con romiplostim y los pacientes tratados con placebo.

En los dos ensayos controlados con placebo, 9 pacientes adultos presentaron un acontecimiento hemorrágico que fue considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; *Odds Ratio* [romiplostim/placebo] = 0,59; IC del 95% = (0,15; 2,31)). El 15% de los pacientes tratados con romiplostim y el 34% de los pacientes tratados con placebo presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 2 o superior (*Odds Ratio*; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC del 95% = (0,14; 0,85)).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al Titular de la obligación de presentar los resultados de niños  $< 1$  año.

La eficacia y la seguridad de romiplostim se evaluó en dos estudios doble ciego controlados con placebo. El estudio S5 (20080279) era un estudio fase 3 con 24 semanas de tratamiento con romiplostim y el estudio S6 (20060195) era un estudio fase 1/2 con 12 semanas de tratamiento con romiplostim (hasta 16 semanas para respondedores elegibles que entraron en un periodo de evaluación farmacocinética de 4 semanas).

Ambos estudios incluyeron sujetos pediátricos ( $\geq 1$  año a  $< 18$  años) con trombocitopenia con PTI (definido por una media de 2 recuentos plaquetarios  $\leq 30 \times 10^9/l$  y ningún recuento  $> 35 \times 10^9/l$  en ambos estudios), con independencia del estado de esplenectomía.

En el estudio S5, 62 sujetos se incluyeron en una proporción 2:1 para recibir romiplostim (n = 42) o placebo (n = 20) y se estratificaron en 1 de 3 cohortes de edad. La dosis inicial de romiplostim era de 1 mcg/kg y se ajustaron las dosis para mantener los recuentos plaquetarios (50 a  $200 \times 10^9/l$ ). La dosis semanal utilizada de manera más frecuente fue 3-10 mcg/kg y la dosis máxima permitida en el estudio fue 10 mcg/kg. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas.

De esos 62 sujetos, 48 presentaban PTI > 12 meses de duración (32 sujetos recibieron romiplostim y 16 sujetos recibieron placebo).

La variable principal fue la incidencia de la respuesta duradera, definida como alcance de recuento plaquetario de  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante al menos 6 semanas de la semana 18 hasta la 25 de tratamiento. En general, una proporción significativa de sujetos en el grupo de romiplostim alcanzaron la variable principal comparado con los sujetos en el grupo placebo ( $p = 0,0018$ ). Un total de 22 sujetos (52%) tuvieron una respuesta plaquetaria duradera en el grupo de romiplostim comparado con 2 sujetos (10%) en el grupo placebo:  $\geq 1$  a < 6 años 38% frente 25%;  $\geq 6$  a < 12 años 56% frente 11%;  $\geq 12$  a < 18 años 56% frente a 0.

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

El episodio compuesto de hemorragia se definió como los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos o como el uso de una medicación de rescate para prevenir un acontecimiento hemorrágico clínicamente significativo desde la semana 2 a la 25 del periodo de tratamiento. Un acontecimiento hemorrágico clínicamente significativo se definió como un *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 3,0 grado  $\geq 2$  de acontecimientos hemorrágicos. La media (DE) del número de episodios compuesto de hemorragias fue 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo placebo con una mediana (Q1, Q3) de acontecimientos de sangrado de 0,0 (0; 2) para el grupo de romiplostim y 0,5 (0; 4,5) en el grupo de placebo. En los subgrupos de sujetos con PTI > 12 meses de duración, la media del número de episodios compuestos de sangrado fue 2,1 (4,7) para el grupo de romiplostim y 4,2 (7,5) para el grupo de placebo con una mediana (Q1, Q3) de acontecimientos de hemorragia de 0,0 (0, 2) para el grupo de romiplostim y 0,0 (0, 4) en el grupo de placebo. Debido a que pruebas estadísticas de la incidencia del uso de medicación de rescate no fue significativa, no se realizaron pruebas estadísticas para la variable de número de episodios compuestos de hemorragia.

En el estudio S6, 22 sujetos se incluyeron en una proporción 3:1 para recibir romiplostim ( $n = 17$ ) o placebo ( $n = 5$ ). Las dosis se aumentaron en incrementos de 2 mcg/kg cada 2 semanas y el objetivo del recuento plaquetario fue  $\geq 50 \times 10^9/l$ . El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo ( $p = 0,0008$ ). De esos 22 sujetos, 17 presentaban PTI > 12 meses de duración (14 sujetos recibieron romiplostim y 3 sujetos recibieron placebo). El tratamiento con romiplostim resultó estadísticamente significativo con una mayor incidencia de respuesta plaquetaria comparado con placebo ( $p = 0,0147$ ).

Los sujetos pediátricos que habían completado previamente el estudio con romiplostim (incluyendo el estudio S5) se les permitió participar en el estudio S7 (20090340), un estudio abierto de extensión que evaluaba la seguridad y la eficacia a largo plazo de la dosis de romiplostim en trombocitopenia en sujetos pediátricos con PTI.

Un total de 66 sujetos se reclutaron en este estudio, incluyendo 54 sujetos (82%) que habían completado el estudio S5. De estos, 65 sujetos (98,5%) recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración de tratamiento fue de 135,0 semanas (95,0 semanas, 184,0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis media semanal fue 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida por sujetos durante el periodo de tratamiento fue 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). De los 66 sujetos incluidos en el estudio, 63 sujetos tenían PTI > 12 meses de duración. Todos los 63 sujetos recibieron al menos 1 dosis de romiplostim. La mediana (Q1, Q3) de duración del tratamiento fue de 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). La mediana (Q1, Q3) de la dosis media semanal fue de 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). La mediana (Q1, Q3) de la dosis más frecuente recibida por sujetos durante el periodo de tratamiento fue 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

A lo largo del estudio, la incidencia de sujetos global en respuesta plaquetaria (1 o más recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  en ausencia de medicación de rescate) fue de 93,8% (n = 61) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30,0 meses (13,0 meses, 43,0 meses) y la mediana de tiempo (Q1, Q3) en el estudio fue de 34,0 meses (24,0 meses, 46,0 meses). En todos los sujetos, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

En un subgrupo de sujetos con PTI > 12 meses de duración, la incidencia de sujetos global en respuesta plaquetaria fue 93,7% (n = 59) y fue similar en todos los grupos de edad. En todos los pacientes, la mediana (Q1, Q3) del número de meses con respuesta plaquetaria fue 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) y la mediana (Q1, Q3) de tiempo en el estudio fue 35,0 meses, (23,0 meses, 47,0 meses). En todos los sujetos, la mediana (Q1, Q3) del porcentaje de meses con respuesta plaquetaria fue 93,33% (67,57%; 100,00%) y fue similar en todos los grupos de edad.

Un total de 31 sujetos (47,7%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 23 sujetos (35,4%) que utilizaron la medicación de rescate y 5 sujetos (7,7%) que utilizaron medicación concomitante para la PTI a nivel basal. La prevalencia de sujetos con utilización de medicación concomitante para la PTI, mostraron una tendencia a una reducción durante el curso del estudio: de 30,8% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% de la semana 240 al final del estudio.

En el subgrupo de pacientes con PTI > 12 meses de duración, 29 sujetos (46,0%) utilizaron tratamiento concomitante para la PTI durante el estudio, incluidos 21 sujetos (33,3%) que utilizaron medicación de rescate y 5 sujetos (7,9%) que utilizaron medicación concomitante para la PTI a nivel basal. La prevalencia de sujetos de medicación concomitante para la PTI mostró una tendencia a una reducción durante el curso del estudio: de 31,7% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), y a continuación 0% desde la semana 240, hasta el final del estudio.

La prevalencia de sujetos que tomaban medicación de rescate mostró una tendencia hacia una reducción durante el curso del estudio: desde 24,6% (semanas 1 a 12) a < 13,0% (semanas 13 a 216), a continuación 0% después de la semana 216 hasta el final del estudio. Se observó una reducción similar de la prevalencia de la medicación de rescate en el sujeto durante el curso del estudio en el subgrupo de sujetos con PTI > 12 meses de duración: desde 25,4% (semanas 1 a 12) a  $\leq$  13,1% (semanas 13 a 216), seguido de 0% después de la semana 216 al final del estudio.

El estudio S8 (20101221) se trató de un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo brazo, de larga duración y fase 3 que se llevó a cabo en 203 pacientes pediátricos con PTI diagnosticada durante al menos 6 meses, que recibieron al menos un tratamiento previo para la PTI (excluyendo romiplostim) o que no eran aptos para otros tratamientos de la PTI. Romiplostim fue administrado por vía subcutánea, con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 1 mcg/kg que se incrementaba semanalmente hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mcg/kg, con el fin de lograr un recuento plaquetario entre  $50 \times 10^9/l$  y  $200 \times 10^9/l$ . La mediana de edad de los pacientes era de 10 años (intervalo de 1 a 17 años) y la duración media del tratamiento fue 155,9 semanas (intervalo de 8,0 a 163,0).

La media (DE) y la mediana del porcentaje del tiempo con un recuento plaquetario (recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$ ) en los primeros 6 meses del inicio de romiplostim sin medicamento de rescate, durante las 4 semanas anteriores, fueron 50,57% (37,01) y 50,0%, respectivamente. Sesenta (29,6%) sujetos recibieron medicamentos de rescate. Los medicamentos de rescate (ej. corticosteroides, IGIV, transfusiones de plaquetas, azatioprina, inmunoglobina anti-D y danazol) estaban permitidos.

En el estudio S8 también se evaluaron las médulas óseas de pacientes pediátricos con PTI, que recibieron el tratamiento con romiplostim, a fin de detectar la formación de reticulina, colágeno además de otras anomalías. Se utilizó la escala modificada de evaluación Bauermeister para la evaluación de la reticulina y el colágeno, mientras que la hibridación fluorescente *in situ* y la citogenética se emplearon para demostrar las anomalías de la médula ósea. Basándose en la asignación

de las cohortes durante la inclusión en el ensayo, se evaluaron a los pacientes a fin de detectar reticulina y colágeno en la médula ósea en el año 1 (cohorte 1) o el año 2 (cohorte 2) en comparación con la médula ósea inicial al comienzo del estudio. Del total de 79 pacientes incluidos en las 2 cohortes, 27 de 30 (90%) pacientes en la cohorte 1 y 36 de 49 (73,5%) pacientes en la cohorte 2 tenían biopsias de médula ósea evaluables durante el estudio. Se notificó el incremento en la formación de fibra de reticulina en el 18,5% (5 de 27) de los pacientes de la cohorte 1 y en el 47,2% (17 de 36) de los pacientes de la cohorte 2. Ningún paciente de ninguna de las cohortes desarrolló fibrosis colágena ni anomalías en la médula ósea que fueran inconsistentes con un diagnóstico subyacente de la PTI.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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 mcg/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 mcg/kg, respectivamente administradas a sujetos sanos. Este descenso no lineal del volumen de distribución está en línea con la fijación mediada por células diana (megacariocitos y plaquetas) de romiplostim, que puede saturarse cuando se administran las dosis más altas.

### 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 mcg/kg).

### Poblaciones especiales

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

### Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de romiplostim se recogieron de dos estudios en 21 sujetos pediátricos con PTI. En el estudio S6 (20060195), las concentraciones de romiplostim procedían de 17 sujetos a rango de dosis de 1 a 10 mcg/kg. En el estudio S7 (20090340), concentraciones intensivas de romiplostim procedían de 4 sujetos (2 a 7 mcg/kg y 2 a 9 mcg/kg). Las concentraciones de suero de romiplostim en pediatría con PTI estuvieron dentro del rango observado en sujetos adultos con PTI, que recibían el mismo rango de dosis de romiplostim. De forma similar a los sujetos adultos con PTI, la farmacocinética de romiplostim fue altamente variable en los sujetos pediátricos con PTI y no es

confiable ni predictivo. Sin embargo, los datos son insuficientes para extraer cualquier conclusión significativa relacionada con el impacto de la dosis y la edad en la farmacocinética de romiplostim.

### **5.3 Datos preclínicos 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 trombopoyética 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 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 postimplantación. 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Sacarosa  
L-histidina  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Polisorbato 20

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Periodo de validez

5 años.

Después de la reconstitución: Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C y durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C, si se mantiene protegido de la luz y en el vial original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25 °C ó 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C), protegido de la luz.

Tras la dilución: Se ha demostrado estabilidad en uso química y física durante 4 horas a 25 °C cuando el producto diluido se mantenía en una jeringa desechable, o 4 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C), cuando el producto diluido se mantenía en el vial original.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento diluido se debe usar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 4 horas a 25 °C en las jeringas desechables o 4 horas en los viales originales en la nevera (entre 2 °C y 8 °C), protegido de la luz.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Cuando se conserve en el embalaje original, puede estar fuera de la nevera durante un período de 30 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de una sola dosis (vidrio transparente tipo 1) con tapón (caucho clorobutilo), precinto (aluminio) y una cápsula de cierre del tipo *flip-off* (polipropileno). El tapón del vial de 125 mcg es beige, el tapón del vial de 250 mcg es rojo y el tapón del vial de 500 mcg es de color azul.

Envase con 1 ó 4 viales de romiplostim.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Reconstitución

Nplate es un medicamento estéril pero sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate se debe reconstituir siguiendo las recomendaciones de buena práctica aséptica.

### Nplate 125 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 125 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 0,44 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 0,25 ml. En cada

vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 125 mcg de romiplostim (ver a continuación, la tabla sobre el contenido del vial).

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 0,72 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 0,5 ml. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable

Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable se debe reconstituir con 1,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen de producto final de 1 ml. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 mcg de romiplostim (ver a continuación la tabla sobre el contenido del vial).

Contenido del vial:

Vial de un solo uso de Nplate	Contenido total de romiplostim en el vial		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Volumen y producto final	Concentración final
125 mcg	230 mcg	+	0,44 ml	=	125 mcg en 0,25 ml	500 mcg/ml
250 mcg	375 mcg	+	0,72 ml	=	250 mcg en 0,50 ml	500 mcg/ml
500 mcg	625 mcg	+	1,20 ml	=	500 mcg en 1,00 ml	500 mcg/ml

Solo se debe utilizar agua estéril para preparaciones inyectables para reconstituir el medicamento. No deben utilizarse soluciones de cloruro sódico o agua bacteriostática para reconstituir el medicamento.

El agua para preparaciones inyectables debe inyectarse en el vial. Durante la disolución, debe realizarse un movimiento circular suave e invertir el contenido del vial. No hay que sacudir ni agitar vigorosamente el vial. Por lo general, se tarda menos de 2 minutos en realizar la disolución de Nplate. Inspeccionar visualmente la solución en busca de partículas o decoloraciones antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas o decoloración.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución (se requiere cuando el cálculo de la dosis individual del paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes designados de agua estéril para preparaciones inyectables resulta en una concentración de 500 mcg/ml en todos los tamaños de viales. Si el cálculo de la dosis individual del paciente es menor de 23 mcg (ver sección 4.2), se requiere una dilución adicional para la dosis de 125 mcg/ml con **solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) estéril y sin conservantes**, para asegurar la dosis exacta (ver tabla a continuación).

Guías de dilución:

Vial de un solo uso de Nplate	Añadir este volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) estéril y sin conservantes para <b>vial reconstituido</b>	Concentración después de dilución
125 mcg	1,38 ml	125 mcg/ml
250 mcg	2,25 ml	125 mcg/ml
500 mcg	3,75 ml	125 mcg/ml

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

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Bajos

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/497/009  
EU/1/08/497/010  
EU/1/08/497/001  
EU/1/08/497/003  
EU/1/08/497/002  
EU/1/08/497/004

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 4 febrero 2009  
Fecha de la última renovación: 20 diciembre 2013

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:**

Con receta médica. Uso hospitalario.

**PRESENTACIÓN Y PRECIOS:**

Envase con 1 vial de Nplate® 250 microgramos polvo para solución inyectable PVL 542,25 €, PVP 598,16 €, 622,09 € (IVA).

**La indicación de Nplate para adultos referida a PTI en fases tempranas no está reembolsada en tanto no se produzca la oportuna resolución administrativa.**