

Nplate*
romiplostim

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável

Nplate 250 mcg – Embalagem com 1 frasco.
Nplate 500 mcg – Embalagem com 1 frasco.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

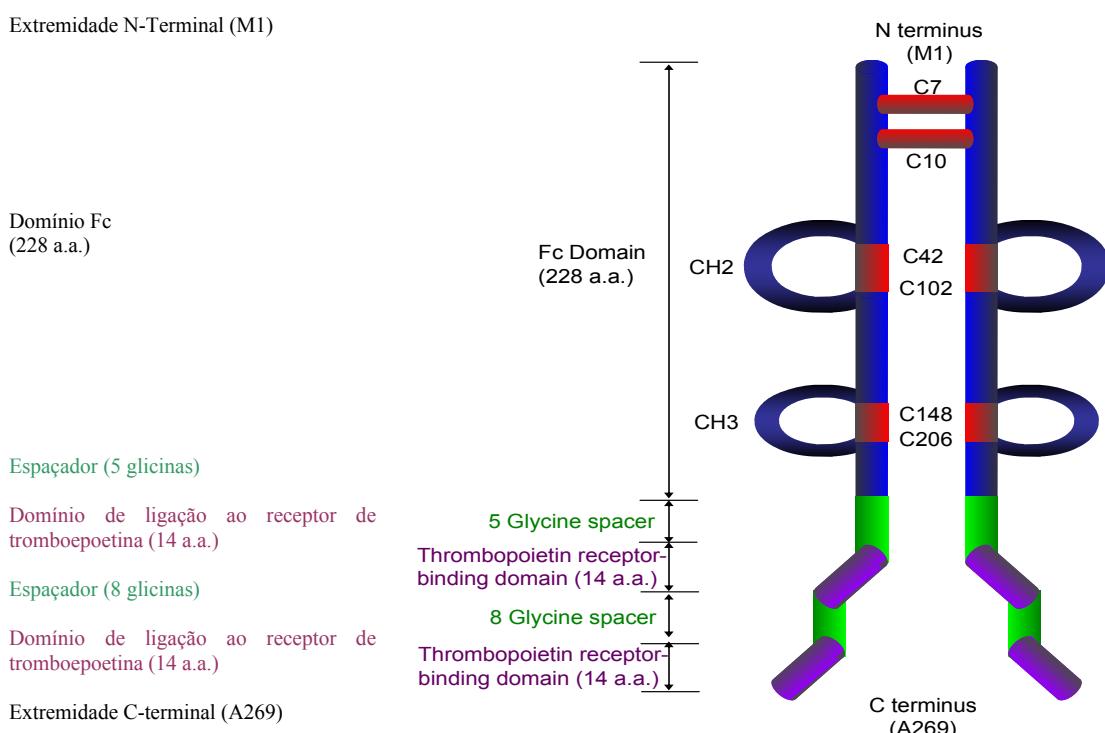
COMPOSIÇÃO

Cada frasco de Nplate 250 mcg Pó Liofilizado para Solução Injetável contém 375 mcg de romiplostim. Após reconstituição com 0,72 mL de água estéril para injeção, o volume administrável de 0,5 mL da solução contém 250 mcg de romiplostim (250 mcg/0,5 mL).

Cada frasco de Nplate 500 mcg Pó Liofilizado para Solução Injetável contém 625 mcg de romiplostim. Após reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, o volume administrável de 1 mL da solução contém 500 mcg de romiplostim (500 mcg/mL).

Componentes inativos: manitol, sacarose, L-histidina, ácido clorídrico diluído e polissorbato 20.

Extremidade N-Terminal (M1)



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Nplate é indicado para púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) crônica (PTI) em pacientes adultos esplenectomizados que são refratários a outros tratamentos (ex: corticóides, imunoglobulinas).

Nplate pode ser considerado como um tratamento de segunda linha para pacientes adultos não-esplenectomizados quando a cirurgia é contra-indicada.

DESCRIÇÃO

O romiplostim, membro da classe mimética da trombopoietina (TPO), é uma proteína de fusão Fc-peptídeo (peptícorpo) que sinaliza e ativa as vias transcripcionais intracelulares pelo receptor de TPO (também conhecido como c-Mpl) para aumentar a produção de plaquetas. A molécula do peptícorpo é composta por um domínio Fc da imunoglobulina IgG1 humana, com a extremidade C-terminal de cada subunidade ligada de forma covalente a uma cadeia peptídica contendo dois domínios de ligação ao receptor de trombopoietina. O romiplostim é produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Escherichia coli* (*E. coli*).

Nplate é um pó liofilizado, estéril, branco, sem conservante para reconstituição e para administração como injeção subcutânea (SC).

Para uma lista completa de excipientes veja **COMPOSIÇÃO**.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Nplate foram avaliadas em dois estudos de Fase 3, duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, em adultos com PTI crônica. Os pacientes haviam completado pelo menos um tratamento e apresentavam contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ antes da entrada no estudo; os mesmos são representativos do espectro completo desses pacientes com PTI.

O Estudo 1 avaliou pacientes que não haviam sido submetidos à esplenectomia e apresentaram resposta inadequada ou eram intolerantes a terapias prévias para PTI. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há aproximadamente 2 anos quando entraram no estudo. Os pacientes apresentavam uma mediana de 3 tratamentos (variação de 1 a 7) para PTI, antes da entrada no estudo, e uma mediana da contagem de plaquetas era de $19 \times 10^9/L$. O Estudo 2 avaliou pacientes que haviam sido submetidos à esplenectomia e continuaram apresentando trombocitopenia. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há aproximadamente 8 anos quando entraram no estudo. Além da esplenectomia, os pacientes apresentavam uma mediana de 6 tratamentos (variação de 3 a 10) para PTI antes da entrada no estudo. Sua contagem mediana de plaquetas era de $14 \times 10^9/L$ na entrada no estudo.

Com exceção do estado de esplenectomia, o desenho do estudo era o mesmo para ambos os estudos. Os pacientes (≥ 18 anos de idade) foram randomizados na proporção 2:1 para receber uma dose inicial de Nplate de 1mcg/kg ou placebo. Os pacientes receberam uma única injeção SC semanal durante 24 semanas. As doses foram ajustadas para manter a contagem de plaquetas (50 a $200 \times 10^9/L$). Em ambos os estudos, a eficácia foi determinada pelo aumento na proporção de pacientes que alcançaram resposta duradoura na contagem plaquetária. Uma resposta duradoura de plaquetas foi definida como uma contagem semanal de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante pelo menos 6 semanas, desde a semana 18 até a semana 25 na ausência da terapia de resgate em qualquer ocasião durante o período de tratamento. Nos estudos controlados com placebo, a dose semanal mais frequentemente usada por pacientes esplenectomizados ficou entre 2 e 7 mcg/kg (25^o-75^o percentil, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg). Para os pacientes não esplenectomizados, a dose ficou entre 1 e 3 mcg/kg (25^o-75^o percentil, respectivamente; mediana de 2 mcg/kg).

Uma proporção significantemente maior de pacientes recebendo Nplate alcançou uma resposta duradoura de plaquetas em comparação aos pacientes recebendo placebo em ambos os estudos: Estudo 1, 61% versus 5%, e Estudo 2, 38% versus 0%, respectivamente (veja Tabela 1). O tratamento com Nplate promoveu melhora significante em comparação ao placebo em ambos os estudos clínicos para todos os desfechos de eficácia para todos os pacientes randomizados nos estudos, com base na análise por intenção de tratamento (veja Tabela 1).

Tabela 1. Resumo dos Resultados de Eficácia dos Estudos Controlados com Placebo

	Estudo 1 Pacientes Não Esplenectomizados		Estudo 2 Pacientes Esplenectomizados		Estudos 1 e 2 Combinados	
	Nplate (n = 41)	Placebo (n = 21)	Nplate (n = 42)	Placebo (n = 21)	Nplate (n = 83)	Placebo (n = 42)
Desfecho Primário						
Nº (%) Pacientes com Resposta de Plaquetas Duradoura ^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
Valor-p	<0.0001		0.0013		<0.0001	
Principais Desfechos Secundários						
Nº (%) Pacientes com Resposta Global de Plaquetas ^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
Valor p	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Média do Nº de Semanas com Resposta de Plaquetas ^c	15	1	12	0	14	1
(DP)	3.5	7.5	7.9	0.5	7.8	2.5
Valor-p	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Nº (%) Pacientes Necessitando de Terapias de Resgate ^d	7 (17%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	18 (22%)	25 (60%)
(IC 95%)	(7%, 32%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(13%, 32%)	(43%, 74%)
Valor-p	0.0004		0.0175		<0.0001	
Nº (%) Pacientes com Resposta de Plaquetas Duradoura com Dose Estável ^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
Valor-p	0.0001		0.0046		<0.0001	

^a Resposta de plaquetas duradoura foi definida como uma contagem semanal de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/L$, durante 6 ou mais vezes, para as semanas 18-25 do estudo, na ausência de terapia de resgate, em qualquer ocasião, durante o período de tratamento.

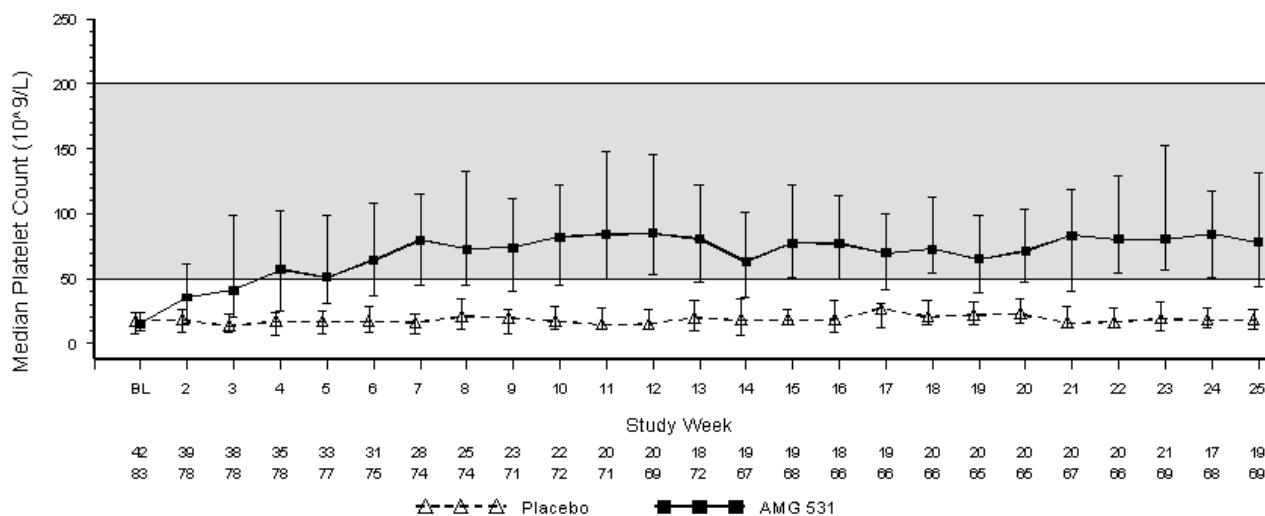
^b Resposta de plaquetas global foi definida como ter alcançado resposta de plaquetas duradoura ou transitória. A resposta de plaquetas transitória foi definida como uma contagem semanal de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, durante 4 ou mais vezes, durante as semanas 2-25 do estudo, mas sem resposta de plaquetas duradoura. Os pacientes podiam não apresentar uma resposta semanal dentro de 8 semanas após receber terapia de resgate.

^c O número de semanas com resposta de plaquetas foi definido como número de semanas com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas 2-25 do estudo. Os pacientes podiam não apresentar uma resposta semanal dentro de 8 semanas após receber a terapia de resgate.

^d Terapias de resgate foram definidas como qualquer terapia administrada para aumentar a contagem de plaquetas. Os pacientes que necessitaram da terapia de resgate não foram considerados para a resposta de plaquetas duradoura. As terapias de resgate permitidas no estudo foram imunoglobulina humana normal (IVIG), transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-RhD e corticosteroides.

^e A dose estável foi definida como dose mantida dentro de $\pm 1 \text{ mcg/kg}$ durante as últimas 8 semanas de tratamento.

Em ambos os estudos de Fase 3, 30% dos pacientes tratados com Nplate alcançaram uma contagem de plaquetas acima de $50 \times 10^9/L$ na semana 2, 54% na semana 4, e 50% a 70% dos pacientes mantiveram a contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ pelo período remanescente dos estudos de Fase 3. No grupo placebo, 0% a 7% dos pacientes foram capazes de alcançar uma resposta da contagem de plaquetas durante os 6 meses de tratamento. A Figura 1 mostra a mediana da contagem semanal de plaquetas ao longo dos 6 meses de tratamento nos estudos de Fase 3.

Figura 1. Mediana da Contagem Semanal de Plaquetas nos Estudos de Fase 3^a

^a O conjunto completo da análise inclui todos os pacientes randomizados, excluindo a contagem de plaquetas dentro de 8 semanas após a terapia de resgate

Valor basal de plaquetas (BL) = média da contagem de plaquetas nos dias -8, -2,e pré-dose no dia 1.

Redução nas Terapias Médicas Simultâneas Permitidas para Tratamento da PTI

Em ambos os estudos controlados com placebo, duplo-cegos, os pacientes que já estavam recebendo terapias médicas para PTI, em um programa de dose constante, foram autorizados a continuar recebendo esses tratamentos médicos durante todo o estudo (ou seja, corticosteróides, danazol e/ou azatioprina). Vinte e um pacientes não esplenectomizados e 18 esplenectomizados receberam tratamentos médicos para PTI (principalmente corticosteroides) no início do estudo. Todos os pacientes esplenectomizados que estavam recebendo Nplate conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou descontinuar as terapias médicas simultâneas para PTI até o final do período de tratamento, em comparação com 17% dos pacientes tratados com placebo. Setenta e três por cento dos pacientes não esplenectomizados, que receberam Nplate, puderam reduzir a dose em mais de 25% ou interromper as terapias médicas simultâneas para PTI até o final do estudo, em comparação com 50% dos pacientes tratados com placebo.

Uso de Terapias de Resgate

As terapias de resgate (ou seja, corticosteroides, imunoglobulina normal (IVIG), transfusões de plaquetas, imunoglobulina Rho anti-D) foram permitidas em ambos os estudos controlados com placebo, duplo-cegos, em situações de hemorragia, púrpura com efusão, ou caso o paciente estivesse sob risco imediato de hemorragia. A incidência total do uso de terapia de resgate foi consideravelmente maior para os pacientes tratados com placebo do que para os pacientes tratados com Nplate (veja Tabela 1).

Eficácia de Longo Prazo

Os pacientes que haviam participado em qualquer um dos estudos controlados com placebo foram autorizados a participar do estudo de extensão aberto de longo prazo. Antes da inclusão na extensão de longo prazo, os pacientes foram retirados da medicação do estudo por um período mínimo de 4 semanas ou até que a contagem de plaquetas diminuisse para $\leq 50 \times 10^9/L$. Os pacientes que participaram da extensão de longo prazo continuaram com a dose semanal e com ajustes de dose individuais de Nplate com base na contagem de plaquetas. Os pacientes que receberam placebo, nos estudos controlados com placebo, receberam uma dose inicial de 1 mcg/kg de Nplate no estudo de extensão. Os pacientes que foram tratados com Nplate, nos estudos controlados com placebo, foram reiniciados em sua dose prévia de Nplate. A maioria dos pacientes tratados com Nplate respondeu rapidamente, alcançando uma mediana da contagem de $50 \times 10^9/L$ depois de receber 1 a 3 doses de Nplate. Estas contagens de plaquetas foram mantidas dentro da faixa terapêutica de 50 a $200 \times 10^9/L$ durante todo o período remanescente do estudo.

Os resultados de uma análise integrada dos pacientes incluídos nos estudos controlados com placebo, que continuaram no estudo de extensão, fornecem suporte para o uso de longo prazo de Nplate (mediana da duração de 39 semanas, com 100 pacientes tratados por até 84 semanas). Os dados dos pacientes tratados previamente com Nplate, em um dos estudos controlados com placebo, confirmam a capacidade de Nplate para sustentar uma resposta ao longo do período estendido de tempo, na maioria dos pacientes. Além disso, estes dados demonstram a capacidade de Nplate para aumentar a contagem de plaquetas nos pacientes dos estudos que receberam placebo anteriormente. Os pacientes que receberam placebo previamente e que receberam Nplate no estudo de extensão, mostraram um padrão de aumento da contagem de plaquetas similar ao dos pacientes que receberam Nplate nos estudos iniciais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O romiplostim aumenta a produção de plaquetas pela ligação e ativação do receptor da trombopoietina, um mecanismo análogo ao da trombopoietina endógena (TPOe). O receptor da TPO é expresso predominantemente nas células da linhagem mielóide, tais como: as células progenitoras de megacariócitos, megacariócitos e plaquetas.

Nos estudos clínicos, o tratamento com Nplate resultou em aumentos dose-dependentes na contagem de plaquetas. O pico das contagens de plaquetas em pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) [PTI], que receberam uma dose única subcutânea de Nplate de 1 a 10 mcg/kg, foi de 1,3 a 14,9 vezes maiores do que a contagem basal de plaquetas ao longo de um período de 2 a 3 semanas; a resposta foi variável entre os pacientes. As contagens de plaquetas de pacientes com PTI, que receberam doses de Nplate de 1 ou 3mcg/kg a intervalos semanais de 6 semanas, estavam dentro da faixa de 50 a $450 \times 10^9/L$ para a maioria dos pacientes, mas a resposta era variável. Recomenda-se realizar ajustes individuais das doses de Nplate, e o ajuste de dose deve ser baseado na contagem de plaquetas observada (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Farmacocinética

A farmacocinética do romiplostim envolve a disposição mediada pelo alvo, através da ligação aos receptores de TPO nas plaquetas e megacariócitos. Isto resulta em volume não linear de distribuição e de eliminação (*clearance*).

A concentração sérica de romiplostim, administrado em doses farmacologicamente ativas (<3mcg/kg), não foi mensurável na maioria das amostras coletadas de voluntários saudáveis e de pacientes com PTI, apesar do uso de um teste ELISA bastante específico e sensível, com um limite inferior de quantificação de 18 pg/mL.

Em pacientes com PTI, que receberam tratamento crônico semanal com Nplate, por via subcutânea, (mediana da duração do tratamento de 39 semanas, com até 84 semanas para 100 pacientes), a farmacocinética do romiplostim, ao longo da faixa de dose de 3 a 15 mcg/kg, indicou que as concentrações séricas máximas foram observadas em 7 a 50 horas pós-dose (mediana: 14 horas). Os valores da meia-vida variaram de 1 a 34 dias (mediana: 3,5 dias). As concentrações séricas variaram entre os pacientes e não se correlacionaram com a dose administrada. A eliminação do romiplostim sérico é parcialmente dependente do receptor de TPO nas plaquetas. Como resultado, para uma dose administrada, a contagem alta de plaquetas nos pacientes está associada com concentração sérica baixa de romiplostim e vice-versa. Em outro estudo clínico de PTI, não foi observado acúmulo na concentração sérica, após a administração semanal de Nplate, na dose de 3mcg/kg durante 6 semanas.

Populações especiais

Idosos

O perfil farmacocinético não foi avaliado em idosos.

Pediátrico

O perfil farmacocinético não foi avaliado naqueles com ≤ 18 anos de idade.

Insuficiência hepática

O perfil farmacocinético não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

O perfil farmacocinético não foi avaliado em pacientes com insuficiência renal.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Nplate é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos derivados de *E. coli*, ao romiplostim, ou a qualquer outro componente do produto (veja **COMPOSIÇÃO**).

Nplate não é recomendado para uso em crianças com idade abaixo de 18 anos devido à insuficiência de dados relativos à sua segurança e eficácia. Não é possível estabelecer recomendação posológica para esta população.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram observadas as seguintes advertências e precauções especiais ou efeitos teóricos da classe de estimuladores do receptor de TPO.

Recorrência de Trombocitopenia Após a Interrupção do Tratamento

A trombocitopenia pode ocorrer novamente com a descontinuação de Nplate, aumentando o risco de hemorragia, especialmente se Nplate é descontinuado na presença de anticoagulantes ou agentes antiplaquetários. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à diminuição da contagem de plaquetas e controlados clinicamente para evitar hemorragia após a descontinuação de Nplate. Recomenda-se que, caso o tratamento com Nplate seja descontinuado, o tratamento para PTI seja reiniciado de acordo com as diretrizes atuais de tratamento. O controle clínico adicional pode incluir a suspensão de anticoagulantes e/ou da terapia antiplaquetária, reversão da anti-coagulação, ou suporte de plaquetas.

Aumento da Reticulina na Medula Óssea

Foi observada reticulina na medula óssea de alguns pacientes com PTI, antes do tratamento com Nplate, que parece aumentar em alguns pacientes tratados com Nplate. Considera-se que o aumento da reticulina da medula óssea possa ser devido ao aumento do número de megacariócitos na medula óssea que podem subsequentemente liberar citocinas. Nos estudos clínicos com Nplate,

a reticulina não foi associada com sequelas clínicas adversas, casos de mielofibrose idiopática crônica (FMIC), ou mielofibrose secundária, e pode melhorar com a descontinuação de Nplate. O aumento de reticulina pode ser detectado por meio da biópsia da medula óssea e pode ser sugerido por alterações morfológicas nas células do sangue periférico.

Antes e durante o tratamento com Nplate, examinar esfregações de sangue periférico e hemograma completo para detectar o aparecimento ou agravamento de anormalidades morfológicas (p. ex. hemácias em forma de lágrima e nucleadas, leucócitos imaturos) ou citopenia(s). Se um paciente desenvolver o aparecimento ou agravamento de anormalidades morfológicas ou citopenia(s), descontinuar o tratamento com Nplate e considerar a realização de uma biópsia da medula óssea, com coloração adequada para avaliação de fibrose. A análise citogenética da amostra da medula óssea para detecção anormalidades clonais também deve ser considerada.

Complicações Trombóticas / Tromboembólicas

A contagem de plaquetas acima dos valores normais representa um risco teórico de complicações trombóticas/tromboembólicas. As incidências de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas nos grupos controle foram comparáveis ao Nplate nos estudos clínicos. Uma associação entre esses eventos e a contagem elevada de plaquetas não foi observada. As diretrizes para ajuste de dose devem ser observadas (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). No período pós-comercialização eventos trombóticos/tromboembólicos foram observados.

Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) Existentes

Os estimuladores do receptor de TPO são fatores de crescimento hematopoiético que levam à expansão das células progenitoras da trombopoiésis, à diferenciação e à produção de plaquetas. O receptor da TPO é expresso predominantemente na superfície das células da linhagem mielóide; não existe expressão confirmada do receptor de TPO nos tumores sólidos. Para os estimuladores do receptor da TPO existe uma preocupação teórica que eles possam estimular a progressão de SMD existentes.

Em estudos clínicos para tratamento com Nplate em pacientes com SMD, foram reportados casos de progressão de leucemia mielóide aguda (LMA), um potencial desfecho clínico da SMD. Além disso, houve casos de aumento transitório de células blásticas, os quais não evoluíram para LMA.

Perda de Resposta ao Nplate

A perda de resposta ou falência em manter a resposta de plaquetas com Nplate deve motivar a procura de fatores causais, incluindo a presença de anticorpos neutralizantes contra Nplate (veja **REAÇÕES ADVERSAS: Imunogenicidade**) e aumento da reticulina na medula óssea (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Aumento da Reticulina na Medula Óssea**).

Erros de Medicação

Erros na medicação incluindo superdose e subdosagem foram reportados em pacientes recebendo Nplate. Superdose pode resultar em um aumento excessivo de contagem de plaquetas associados com complicações Trombóticas/ Tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas for excessivamente aumentada, descontinuar o uso do Nplate e monitorar a contagem de plaquetas. Reiniciar tratamento com Nplate de acordo com a dosagem e administração recomendadas. Subdosagem pode resultar em uma contagem de plaquetas menor do que o esperado e potencial sangramento. Contagem de plaquetas deve ser monitorada em pacientes recebendo Nplate.

Precaução de Administração

Deve-se ter cautela na preparação do Nplate ao calcular a dose e reconstituição com o volume correto de água para injeção estéril. Atenção especial deve ser tomada para garantir que o volume apropriado de Nplate seja retirado do frasco para administração subcutânea (veja seções **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **SUPERDOSE**).

Pacientes com Insuficiência Hepática ou Renal

Existe experiência limitada em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave. Nplate deve ser usado com cautela nestas populações.

Efeitos sobre a Fertilidade

Não foi observado efeito de romiprostim sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas com doses subcutâneas de até 100 mcg/kg, administradas 3 vezes por semana (correspondente a até 9 vezes a AUC sérica em humanos, recebendo a dose clínica máxima recomendada). Todavia, o valor preditivo deste estudo animal é limitado, devido ao desenvolvimento frequente de anticorpos neutralizantes contra a droga.

Uso na Gravidez

Categoria na Gravidez: C

Estudos de desenvolvimento embrionário-fetal não mostraram aumento das anormalidades fetais em ratos que receberam doses subcutâneas de romiprostim de até 100 mcg/kg, em dias alternados, durante a gestação (correspondente a até 3 vezes a AUC sérica em humanos, recebendo a dose clínica máxima recomendada). Todavia, o valor preditivo desses estudos são limitados pelo baixo nível de exposição animal:humano e pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a droga nas espécies. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, observaram-se aumento dos natimortos e diminuição da sobrevida perinatal das crias com este nível de dose. Observou-se aumento da perda pós-implantação em camundongos que receberam uma dose subcutânea de 100 mcg/kg a cada três dias.

O romiprostim atravessa a placenta em ratos e pode ocorrer passagem da mãe para o feto em desenvolvimento em seres humanos.

Não existem estudos com romiplostim em mulheres grávidas. Nplate não deve ser usado durante a gravidez a menos que o benefício potencial justifique o risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na Lactação

Não se sabe se romiplostim é excretado no leite materno. Visto que muitas drogas são excretadas no leite materno, deve-se tomar cuidado quando Nplate for administrado para mulheres que estão amamentando.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de Nplate não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (<18 anos de idade).

Uso em Idosos

Dos 204 pacientes que receberam Nplate nos estudos clínicos com PTI, 38 (19%) eram ≥ 65 anos de idade, e 18 (9%) eram ≥ 75 anos de idade. Não foi observada diferença global na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens nos estudos controlados com placebo.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico do romiplostim não foi investigado. Existe uma preocupação teórica de que o Nplate pode estimular a proliferação de células neoplásicas já existentes que expressem o receptor de TPO (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Progressão de Síndromes Mielodisplásicas Existentes**).

Genotoxicidade

O potencial genotóxico de romiplostim não foi investigado.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com Outros Medicamentos

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com Nplate.

As terapias clínicas para tratamento de PTI, usadas em combinação com Nplate nos estudos clínicos, incluíram corticosteroides, danazol e/ou azatioprina, imunoglobulina normal (IVIG) e imunoglobulina Rho anti-D. A contagem de plaquetas deve ser monitorada quando se combina Nplate com outras terapias clínicas para tratamento de PTI, para evitar contagens de plaquetas fora da faixa recomendada (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Efeitos sobre os Testes Laboratoriais

Não foram identificadas interações com os testes laboratoriais e diagnósticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nplate deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C), protegido da luz. Não congelar. Os frascos devem ser mantidos na embalagem até o seu uso.

Após preparo, manter a solução reconstituída de Nplate armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C), protegida da luz, por até 24 horas, caso não seja utilizada imediatamente. Não congelar.

Contudo, por razões microbiológicas, a solução reconstituída deve ser utilizada o mais rápido possível após a reconstituição/preparação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Nplate é um pó liofilizado, estéril, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser feito sob orientação de um médico especialista.

Regime de Dosagem Recomendado

Nplate é administrado semanalmente como injeção subcutânea, com ajustes de dose baseados na resposta da contagem de plaquetas.

Usar a menor dose de Nplate necessária para alcançar e manter uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

A dose prescrita de Nplate pode consistir em um volume muito pequeno (p. ex. 0,15 mL). Nplate deve ser administrado somente com uma seringa com graduações de 0,01 ml.

Dose Inicial

A dose inicial de é de 1 mcg/kg, com base no peso corpóreo atual.

Cálculo da Dosagem

Para determinar o volume de injeção a ser administrado, identificar inicialmente a dose total do paciente em microgramas, usando as informações de dosagem do item **POSOLOGIA E MODO DE USAR: Dose Inicial e Ajustes de Dose**. O peso corpóreo no início do tratamento sempre deve ser usado no cálculo da dose de Nplate. Por exemplo: um paciente 75 kg deve iniciar a terapia com 1 mcg/kg começando, portanto, com uma dose de 75 mcg. O volume de solução de Nplate a ser administrado é calculado dividindo a dose em microgramas pela concentração da solução reconstituída de Nplate (500 mcg/mL). Para o paciente deste exemplo, a dose de 75 mcg é dividida por 500 mcg/mL, resultando em um volume de injeção de 0,15 mL.

Ajustes de Dose

O ajuste semanal da dose de Nplate deve ser realizado com incrementos de 1mcg/kg até que o paciente alcance uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, mas $\leq 200 \times 10^9/L$. A contagem de plaquetas deve ser avaliada semanalmente até que se atinja uma contagem estável de plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante pelo menos 4 semanas sem ajuste de dose). A partir deste ponto, a contagem de plaquetas deve ser realizada mensalmente. A dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida. Ajuste a dose como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Diretrizes para Ajustes de Dose com Base na Contagem de Plaquetas

Contagem de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Ação
I A dose inicial é de apenas 1 mcg/kg com base no peso corpóreo atual	
< 50	Aumentar a dose em 1 mcg/kg.
>200 por 2 semanas consecutivas	Reducir a dose em 1 mcg/kg.
> 400	Não administrar Continuar a avaliação semanal da contagem de plaquetas. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reiniciar a terapia quando a contagem de plaquetas for $< 200 \times 10^9/L$ com dose reduzida em 1 mcg/kg.
Caso o tratamento seja interrompido e a contagem de plaqueta diminua, reiniciar a terapia com a dose anterior de Nplate. Caso o paciente perca a resposta, veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Perda de Resposta a Nplate .	

Descontinuação do tratamento

Os pacientes devem ser avaliados clinicamente periodicamente e a continuação do tratamento deve ser decidida pelo médico caso a caso.

Descontinuar Nplate se a contagem de plaquetas não aumentar a um nível suficiente para evitar hemorragia clinicamente significativa, após 4 semanas com a dose máxima semanal de 10 mcg/kg.

Com a descontinuação do tratamento, deve ser esperada a recorrência da trombocitopenia (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Recorrência de Trombocitopenia Após ao Interrupção do Tratamento**).

Uso de Nplate com Terapias Clínicas Concomitantes para o Tratamento da PTI

As terapias clínicas para tratamento da PTI, usadas em combinação com Nplate nos estudos clínicos, incluíram corticosteroides, danazol, azatioprina, imunoglobulina normal (IVIG) e imunoglobulina Rho anti-D. Se a contagem de plaquetas do paciente for $> 50 \times 10^9/L$, outras terapias médicas para tratamento de PTI podem ser reduzidas ou descontinuadas (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA: Redução das Terapias Médicas Simultâneas para Tratamento de PTI** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Interações com Outros Medicamentos**).

Reconstituição

Reconstituir **somente** com água estéril para injeção como demonstrado na Tabela 3. Não use solução salina ou água bacteriostática para injeção na reconstituição do produto.

Tabela 3. Reconstituição de Nplate frascos descartáveis

Apresentação	Quantidade total de romiplostim por frasco	Água Estéril para Injeção	Produto Administrável Extraível e Volume	Concentração Final
250 mcg	375 mcg	adicionar 0,72 mL	= 250 mcg em 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	adicionar 1,2 mL	= 500 mcg em 1 mL	500 mcg/mL

O volume a ser injetado pode ser muito pequeno. **Utilize uma seringa graduada em 0,01 mL.**

Agitar suavemente e inverter o frasco para reconstituir. **O FRASCO NÃO DEVE SER SACUDIDO OU AGITADO FORTEMENTE.** Geralmente, a dissolução de Nplate demora menos de 2 minutos. A solução reconstituída deve ser clara e incolor.

Os medicamentos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de matéria particulada e descoloração antes da administração; caso sejam observadas partículas ou descoloração, o conteúdo do recipiente não deve ser usado.

Nplate deve ser usado dentro de 24 horas após a reconstituição (veja **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**).

O produto é de utilização única para um paciente somente. Descartar qualquer resíduo.

Nenhum outro medicamento deve ser adicionado a soluções contendo Nplate.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Baseado na análise de todos os pacientes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 estudos controlados e 5 estudos não controlados, a incidência global de todas as reações adversas para os pacientes tratados com romiplostim foi de 91,5% (248/271). A duração média de exposição ao romiplostim, na população estudada, foi de 50 semanas.

Tabela de reações adversas

As frequências foram definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de incidência, de acordo com cada sistema de classificação MedDRA (classe órgão sistema) e grupo de frequência.

Classe órgão sistema MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações			Gripe Infecção localizada Nasofaringite
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)			Mieloma múltiplo Mielofibrose
Transtornos do sangue e sistema linfático		Transtornos da medula óssea* Trombocitopenia*	Anemia Anemia aplásica Insuficiência da medula óssea Leucocitose Esplenomegalia Trombocitemia Contagem de plaquetas aumentada Contagem de plaquetas anormal
Transtorno do sistema imune	Hipersensibilidade**	Angiodema	
Distúrbio do metabolismo e nutrição			Intolerância ao álcool Anorexia Diminuição do apetite Desidratação Gota

Transtornos psiquiátricos		Insônia	Depressão Sonhos anormais
Transtornos do sistema nervoso	Cefaléia	Tontura Enxaqueca Parestesia	Clônuis Disgeusia Hipoestasia Hipopigesia Neuropatia periférica Trombose do seio transverso
Transtornos oculares			Hemorragia conjuntival Transtorno da acomodação Cegueira Transtorno ocular Prurido nos olhos Aumento da lacrimação Papiloedema Distúrbios visuais
Transtornos do ouvido e labirinto			Vertigem
Transtornos cardíacos			Infarto do miocárdio Aumento da frequência cardíaca
Transtornos vasculares		Rubor	Trombose venosa profunda Hipotensão Embolia periférica Isquemia periférica Flebite Tromboflebite superficial Trombose
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino		Embolia pulmonar*	Tosse Rinorréia Garganta seca Dispneia Congestão nasal Respiração dolorosa
Transtornos gastrintestinais		Náusea Diarréia Dor abdominal Constipação Dispepsia	Vômito Hemorragia retal Mau hálito Disfagia Refluxo gastro-esofágico Hematoquezia Hemorragia bucal Desconforto estomacal Estomatite Descoloração dos dentes
Transtornos Hepatobiliares			Trombose da veia porta Aumento de transaminase
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo		Prurido Equimose Erupções cutâneas	Alopécia Reação de fotossensibilidade Acne Dermatite de contato Pele seca Eczema Eritema Erupção cutânea esfoliativa Crescimento anormal do cabelo Prurigo Púrpura Erupção papular Erupção puriginosa

			Nódulos na pele Odor anormal da pele Urticária
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dor nas extremidades Dorsalgia Dor nos ossos	Rigidez muscular Fraqueza muscular Dor no ombro Contração espasmódica muscular
Transtornos renal e urinário			Presença de proteína na urina
Transtornos do sistema reprodutivo e respiratório			Hemorragia vaginal
Transtornos gerais e no local da administração		Fadiga Edema periférico Sintomas similares à gripe Dor Astenia Pirexia Calafrio Reação no local da injeção	Hemorragia no local da injeção Dor no peito Irritabilidade Mal-estar Edema na face Sensação de calor Sensação de agitação/nervoso
Investigações			Pressão do sangue aumentada Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Temperatura corpórea aumentada Diminuição do peso Aumento do peso
Ferimento, intoxicação e complicações do procedimento		Contusão	

* Veja item 5

** reações de hipersensibilidade incluindo casos de erupção, urticária e angiodema.

Descrição de outras reações adversas

Os eventos listados abaixo também foram considerados como relacionados ao tratamento com romiplostim.

Trombocitose – Baseado na análise de todos os pacientes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 estudos controlados e 5 estudos não controlados (n = 271), foram relatados 3 eventos de trombocitose. Não foram relatadas sequelas clínicas em associação com o aumento da contagem de plaquetas em nenhum dos três indivíduos.

Trombocitopenia após interrupção do tratamento – Baseado na análise de todos os pacientes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 estudos controlados e 5 estudos não controlados (n = 271), 4 eventos de trombocitopenia após a interrupção do tratamento foram relatados (veja seção **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Recorrência de Trombocitopenia Após a Interrupção do Tratamento**).

Aumento da reticulina na medula óssea – Em estudos clínicos, o tratamento com romiplostim foi descontinuado em 4 dos 271 pacientes devido à deposição da reticulina na medula óssea. Em 6 outros pacientes, a reticulina foi observada por biópsia da medula óssea (veja item 5).

Imunogenicidade – Nos estudos clínicos, a incidência de anticorpos pré-existentes ao romiplostim foi de 8% e a incidência de desenvolvimento de anticorpos de ligação durante o tratamento com romiplostim foi 6%. A incidência de anticorpos pré-existentes à TPO endógena foi 5% e a incidência de desenvolvimento de anticorpos de ligação à TPO endógena, durante tratamento com romiplostim, foi 4%. Dos pacientes com anticorpos positivos ao romiplostim ou à TPO, 2 (0,4%) tiveram atividade neutralizante ao romiplostim e nenhum teve atividade neutralizante à TPO.

Como todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. Se houver suspeita de formação de anticorpos neutralizantes, contate o representante local da Hypermarcas para realização do teste de anticorpos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Reações adversas por notificação espontânea

A categoria de freqüência de reações adversas identificadas de notificações espontâneas que não foram reportadas em ensaios clínicos não podem ser estimadas (freqüência: não conhecida). As reações adversas identificadas por notificação espontânea incluem:

Transtorno vascular: eritromelalgia.

10. SUPERDOSE

No evento de superdose, a contagem de plaquetas pode aumentar excessivamente e resultar em complicações Trombóticas/Tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas for excessivamente aumentada, descontinuar o uso de Nplate e monitorar a contagem de plaquetas. Reiniciar tratamento com Nplate de acordo com a dosagem e administração recomendadas (ver seção **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **PRECAUÇÕES**).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.7287.0514

Farm. Resp.: Alexandre de Abreu Villar - CRF-RJ 7.472

Importado por:

Hypermarcas S.A.

Estrada dos Bandeirantes, nº 3091, Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ nº 02.932.074/0001-91

* Marca de fábrica

Fabricado por:

Patheon Italia S.p.A.

Viale G.B. Stucchi, 110

20900 Monza (MB), Italia

Embalado por:

Amgen Manufacturing Limited.

State Road 31, Km 24.6, Juncos 00777, Porto Rico

(logo) Atendimento ao Consumidor 0800 97 99 900

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/XXXX.



NPL_PO_VPS_02-1