



NPLATE

(romiplostim)

Amgen Biotecnologia do Brasil
Pó liofilizado para solução injetável
250 mcg/0,5ml

NPLATE*
romiplostim

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável 250 mcg em embalagem com 1 frasco.

USO SUBCUTÂNEO

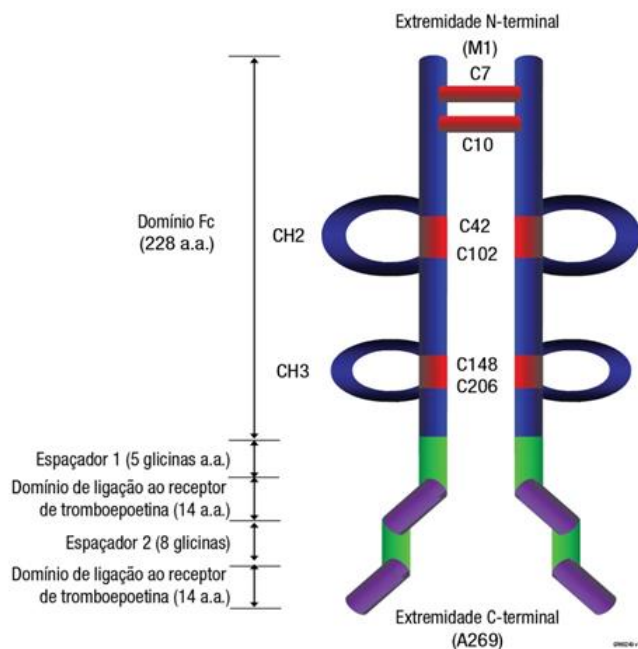
USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

	250 mcg / 0,5 mL
romiplostim.....	*375 mcg
Excipientes: manitol, sacarose, L-histidina, ácido clorídrico diluído e polissorbato 20.....	q.s.

*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). Um excesso adicional é incluído em cada frasco para garantir que 250 mcg de romiplostim possam ser administrados (Tabela 3).



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 contraindicada.

Descrição

O romiplostim, membro da classe mimética da trombopoietina (TPO), é uma proteína de fusão Fc-peptídeo (pepticorpo) 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 pepticorpo 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, vide “COMPOSIÇÃO”.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de NPLATE foram avaliadas em dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, em adultos com PTI crônica que haviam completado pelo menos um tratamento antes da entrada no estudo e são representativos do espectro completo desses pacientes com PTI.

O Estudo S1 (212) avaliou pacientes não esplenectomizados e apresentaram resposta inadequada ou eram intolerantes a terapias prévias. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma média de 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 $19 \times 10^9/L$. Tratamentos prévios incluíram corticosteroides (90% de todos os pacientes), imunoglobulinas (76%), rituximabe (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%), e azatioprina (5%). Pacientes tiveram uma contagem mediana de plaquetas de $19 \times 10^9/L$ na entrada do estudo.

O Estudo S2 (105) avaliou pacientes esplenectomizados que continuaram apresentando trombocitopenia. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma média de 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. Tratamentos prévios incluíram corticosteroides (98% de todos os pacientes), imunoglobulinas (97%), rituximabe (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%), e azatioprina (24%). Pacientes tiveram uma contagem mediana de plaquetas de $14 \times 10^9/L$ na entrada do estudo.

Ambos estudos foram desenhados similarmente. 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 estudos, a eficácia foi determinada pelo aumento na proporção de pacientes que alcançaram resposta plaquetária durável nos pacientes tratados com romiplostim comparados aos pacientes tratados com placebo. Nestes estudos controlados com placebo, a dose semanal mais frequentemente usada por pacientes esplenectomizados durante as semanas 17 a 24 ficou entre 2 a 7 mcg/kg (25°-75° percentil, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) e para os pacientes não esplenectomizados, a dose ficou entre 1 a 3 mcg/kg (25°-75° percentil, respectivamente; mediana de 2 mcg/kg).

Conforme pode ser visto na Tabela 1, o tratamento com NPLATE demonstrou melhora significativa em comparação ao placebo em ambos estudos clínicos para todos os desfechos de eficácia.

Após descontinuação de NPLATE durante estudos S1 e S2, sete pacientes mantiveram a contagem de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/L$ até a semana 36 e não foram incluídos no estudo de extensão.

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						
N° (%) 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						
N° (%) 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 N° de Semanas com Resposta de Plaquetas ^c	15	1	12	0	14	1
(DP)	7,5	3,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Valor-p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
N° (%) Pacientes Necessitando de Terapias de Resgate ^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC 95%)	(8,8%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 34%)	(43%, 74%)
Valor-p	0,0010		0,0175		< 0,0001	
N° (%) 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 a 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 a 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.

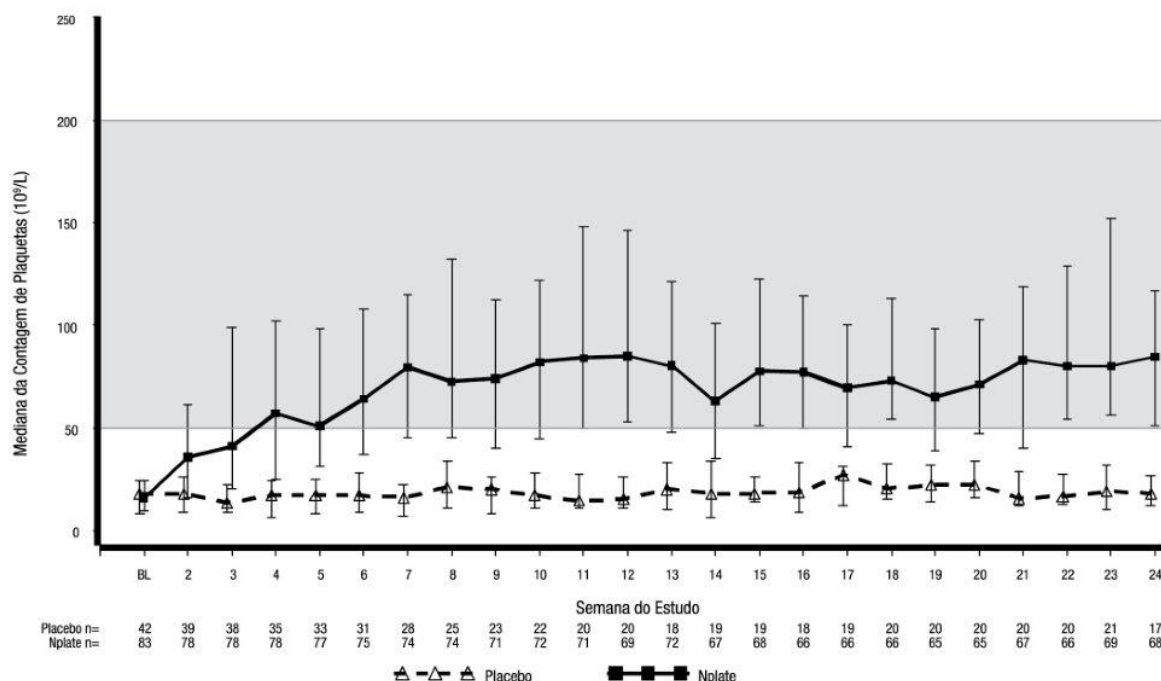
^c O número de semanas com resposta de plaquetas foi definido como número de semanas com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas 2 a 25 do estudo. Os pacientes podiam não apresentar uma resposta semanal dentro de 8 semanas após receber a terapia de resgate.

^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 ± 1 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 (Q1, Q3) da Contagem Semanal de Plaquetas nos Estudos de Fase 3



O conjunto completo da análise incluiu 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 (vide Tabela 1).

Uso de NPLATE em Pacientes Não Esplenectomizados com PTI Comparado com Terapia Padrão (SOC = Standard of Care)

O estudo S3 (131) foi um estudo com duração de 52 semanas, randomizado, em pacientes que receberam NPLATE ou tratamento médico SOC. Os tratamentos médicos SOC foram selecionados e prescritos pelo investigador de acordo com as práticas institucionais padrão ou guias terapêuticos. Este estudo avaliou pacientes não esplenectomizados com PTI e contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. NPLATE foi administrado por injeção subcutânea (SC), uma vez por semana, começando com uma dose de 3 mcg/kg e ajustado ao longo do estudo dentro de uma faixa de 1 a 10 mcg/kg a fim de manter a contagem de plaquetas entre 50 e $200 \times 10^9/L$.

A eficácia do romiplostim foi significativamente maior (isto é, menores taxas de esplenectomia e falha de tratamento) do que a terapia padrão (SOC). A incidência global de pacientes com esplenectomia foi de 8,9% (14 de 157 pacientes) no grupo de romiplostim comparado com 36,4%

(28 de 77 pacientes) no grupo SOC. O valor-p para a diferença do tratamento entre os grupos é $< 0,0001$ com a razão de probabilidade (romiplostim *versus* SOC) de 0,17 (IC 95%: 0,08, 0,35), indicando que a probabilidade dos pacientes serem submetidos à esplenectomia é estatística e significativamente menor no grupo romiplostim que no grupo SOC.

A incidência global nos pacientes de falha no tratamento foi de 11,5% (18 de 157 pacientes) no grupo romiplostim comparado com 29,9% (23 de 77 pacientes) no grupo SOC. O valor-p para a diferença entre os grupos é 0,0005, com a razão de probabilidade (romiplostim *versus* SOC) de 0,31 (IC 95%: 0,15, 0,61), indicando que a probabilidade de experiência de falha do tratamento é estatística e significativamente menor no grupo romiplostim do que no grupo SOC.

Dos 157 pacientes randomizados do grupo do estudo S3 do NPLATE, a exposição média total ao romiplostim para 154 pacientes que receberam NPLATE foi de 52 semanas e variou de 2 a 53 semanas. A dose semanal mais frequentemente utilizada foi entre 3 a 5 mcg/kg (25º-75º percentil respectivamente; média de 3 mcg/kg).

Estudo aberto de Eficácia de Longo Prazo

Pacientes que completaram estudos prévios com NPLATE (incluindo estudos de Fase 3) foram autorizados a participar do estudo de extensão aberto de longo prazo. NPLATE foi administrado por injeção subcutânea, uma vez por semana, começando com a mesma dose recebida no final do tratamento do estudo anterior ou com uma dose de 1 mcg/kg (para pacientes que receberam placebo no estudo anterior). Pacientes que entram no estudo de extensão que haviam saído do estudo há > 24 semanas começaram com uma dose de 1 mcg/kg. Entre os 291 pacientes adultos que receberam posteriormente romiplostim no estudo de extensão, a contagem de plaquetas foi aumentada e sustentada independente se eles haviam recebido romiplostim ou placebo no estudo placebo-controlado anterior. A maioria dos pacientes atingiram a contagem média de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ depois de receber uma a três doses de NPLATE, e esta contagem de plaquetas ficou mantida ao longo do estudo com uma duração média de tratamento com NPLATE de 78 semanas e máxima duração de 277 semanas.

Após o período inicial de ajuste de dose, a maioria dos pacientes adultos foram capazes de manter sua dose dentro de 2 mcg/kg, sugerindo a manutenção do efeito clínico ao longo do tempo na ausência de aumento significativo na dose de romiplostim. A incidência global de pacientes que utilizaram terapia de resgate em pacientes adultos foi 33,3%. Aproximadamente 13% (37/291) dos pacientes adultos recebiam neste estudo com terapia para PTI concomitante no momento da entrada no estudo. Vinte (54,1%) destes pacientes descontinuaram a terapia para PTI concomitante no final do estudo. Dos 38 pacientes que tiveram biopsias de medula óssea, nenhuma evidência de colágeno tipo 1 foi observada, no entanto, a coloração tricrômio para o colágeno tipo I foi inconsistentemente realizada.

Estudo Aberto que Avalia Alterações na Reticulina e Colágeno da Medula Óssea

Um estudo aberto avaliou prospectivamente as medulas ósseas para formação de reticulina e fibrose de colágeno em pacientes adultos com ITP que recebiam tratamento com romiplostim. A escala de graduação de Bauermeister modificada foi usada para ambas as avaliações. Os pacientes receberam romiplostim por injeção SC uma vez por semana por até 3 anos. Com base na designação de coorte no momento da inclusão no estudo, os pacientes foram avaliados para reticulina e colágeno da medula óssea no ano 1 (coorte 1), ano 2 (coorte 2) ou ano 3 (coorte 3) em comparação à medula óssea basal no início do estudo. No total, 1,5% (2 de 132) dos pacientes com um resultado de coloração tricrômica avaliável da medula óssea desenvolveu colágeno. Não houve colágeno detectável em um paciente submetido a testes repetidos 12 semanas após a descontinuação de romiplostim. A progressão da formação de fibra de reticulina de mais do que ou igual a 2 graus ou mais alteração ou aumento de colágeno para grau 4 foi relatada em 6,9% (9/131) dos pacientes.

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 3 mcg/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, vide **“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 (< 3 mcg/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 3 mcg/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. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos derivados de *E. coli*, ao romiplostim, ou a qualquer outro componente do produto, vide “COMPOSIÇÃO”.

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 esfregaços 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 de 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, vide “**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 trombopoiese, à diferenciação e à produção de plaquetas. O receptor de 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 de 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.

O perfil de risco benefício de NPLATE não foi estabelecido em SMD ou em outras populações de pacientes não portadores de PTI.

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, vide “**REAÇÕES ADVERSAS - Imunogenicidade**” e aumento da reticulina na medula óssea, vide “**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, vide **“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 romiplostim 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 - A segurança e a eficácia do romiplostim em mulheres grávidas não foram estabelecidas. Em estudos de toxicidade de desenvolvimento de ratos e coelhos, nenhuma evidência de dano fetal foi observada nas exposições ao romiplostim até 11 vezes (ratos) e 82 vezes (coelhos) maiores do que a dose humana máxima indicada de 10 mcg/kg, vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**. Em camundongos, nas exposições 5 vezes maiores do que a dose máxima humana indicada, houve reduções no peso corporal materno e evidência de aumento de perda pós-implantação.

No estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, em exposições 11 vezes a dose humana máxima indicada, houve um ligeiro aumento na incidência de mortalidade da prole peri-natal.

O romiplostim é conhecido por atravessar a barreira placentária em doses clinicamente relevantes ou maiores.

NPLATE não deve ser usado durante a gravidez a menos que o benefício potencial justifique o risco potencial para o feto.

Categoria C para Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na Lactação - Não se sabe se romiplostim está presente no leite materno. Muitos medicamentos estão presentes no leite materno, e devido ao potencial para efeitos adversos do romiplostim em crianças lactentes, deve-se tomar uma decisão sobre descontinuar o aleitamento ou descontinuar o medicamento, levando em consideração o benefício potencial do medicamento à mãe ou o benefício potencial da amamentação ao bebê.

Uso Pediátrico - A segurança e efetividade de NPLATE não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade). Num estudo fase 1/2 de determinação de dose com 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, o perfil de segurança e eficácia do romiplostim mostrou-se comparável aos estudos com adultos.

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.

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, vide **“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, vide **“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). Proteger 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 NPLATE 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 1 mcg/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
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	Reduzir 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, vide “ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Perda de Resposta ao 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, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Recorrência de Trombocitopenia Após a 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, vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA - Redução nas Terapias Médicas Simultâneas Permitidas para Tratamento da PTI**” e “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 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. Teor do Frasco e Reconstituição de Frascos de Uso Único de NPLATE

Frasco de Uso Único de NPLATE	Quantidade Total de romiplostim por Frasco		Água Estéril para Injeção		Produto Extraível e Volume Administrável	Concentração Final
250 mcg	375 mcg	adicionar	0,72 mL	=	250 mcg em 0,5 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, vide “**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

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum
Transtornos do sistema nervoso	Cefaléia	Tontura Enxaqueca Parestesia	Clônus Disgeusia Hipoestasia Hipogeusia 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 Dispnéia Congestão nasal Respiração dolorosa
Transtornos gastrointestinais		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

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum
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	

* Vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”.

** 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, vide “**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, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Aumento da Reticulina na Medula Óssea**”.

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.

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. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Reações Adversas por Notificação Espontânea

A categoria de frequência de reações adversas identificadas de notificações espontâneas que não foram reportadas em ensaios clínicos não podem ser estimadas (frequência: 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, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0244.0003

Farm. Resp.: Tathiane Aoque de Souza Castro - CRF-SP 26.655

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Patheon Itália S.p.A.

Monza - Itália

Embalado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos - Porto Rico

* Marca de fábrica



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/11/2015.



NPL_PO_VPS_01-1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/11/2015	Versão Atual	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Composição; - 2. Resultados de Eficácia; - 5. Advertências e Precauções; - Dizeres Legais.	VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS