

Nplate[®]

(romiplostim)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Pó liofilizado para solução injetável

250 mcg/ 0,5 mL

NPLATE®
romiplostim

APRESENTAÇÃO

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

USO SUBCUTÂNEO

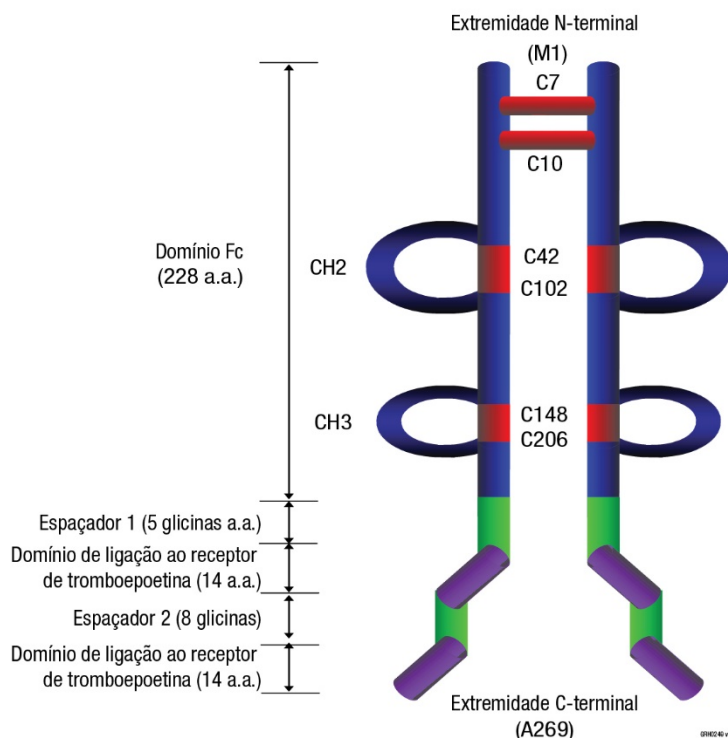
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO DE IDADE

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 6).



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos:

NPLATE é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) em pacientes adultos são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteroides, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica**”.

Pacientes pediátricos:

O NPLATE é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) crônica em pacientes pediátricos a partir de um ano de idade que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteronas, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica**”.

Descrição

O romiplostim, membro da classe mimética da trombopoietina (TPO), é uma proteína de fusão Fc-peptídeo (pepticorpo) que sinaliza e ativa as vias transcricionais 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*).

O romiplostim não tem homologia de sequência de aminoácidos para TPO endógena. Em estudos pré-clínicos e clínicos, nenhum anticorpo anti-romiplostim teve reação cruzada com a TPO endógena.

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

Adultos

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

O Estudo 1 (20030212) avaliou pacientes não esplenectomizados e apresentaram resposta inadequada ou eram intolerantes a terapias prévias. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma mediana de 2,1 anos (variação de 0,1 a 31,6) quando entraram no estudo. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 3 tratamentos (variação de 1 a 7) para PTI, antes da entrada no estudo. 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 2 (20030105) avaliou pacientes esplenectomizados que continuaram apresentando trombocitopenia. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma média de aproximadamente uma mediana de 8 anos (variação de 0,6 a 44,8) quando entraram no estudo. Além da esplenectomia, os pacientes haviam recebido 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 1 mcg/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. A dose semanal média mediana para os pacientes esplenectomizados foi de 3 mcg/kg e para pacientes não esplenectomizados foi de 2 mcg/kg.

Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam romiplostim atingiu uma resposta de plaquetas duradoura, comparados aos pacientes que receberam placebo nos dois estudos. Depois das 4 primeiras semanas do estudo, o romiplostim manteve as contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em cerca de 50% a 70% dos pacientes durante o período de tratamento de 6 meses nos estudos controlados por placebo. No grupo de placebo, 0% a 7% dos pacientes conseguiram atingir uma resposta da contagem de plaquetas durante os 6 meses de tratamento. Um resumo dos principais desfechos de eficácia é apresentado a seguir.

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

	Estudo 1 Pacientes Não Esplenectomizados		Estudo 2 Pacientes Esplenectomizados		Combinados Estudos 1 e 2	
	NPLATE (n = 41)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 42)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 83)	Placebo (n = 42)
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	
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)	7,5	3,5	7,9	0,5	7,8	2,5
valor-p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nº (%) Pacientes Necessitando de Terapias de Resgate^d	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	
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 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.

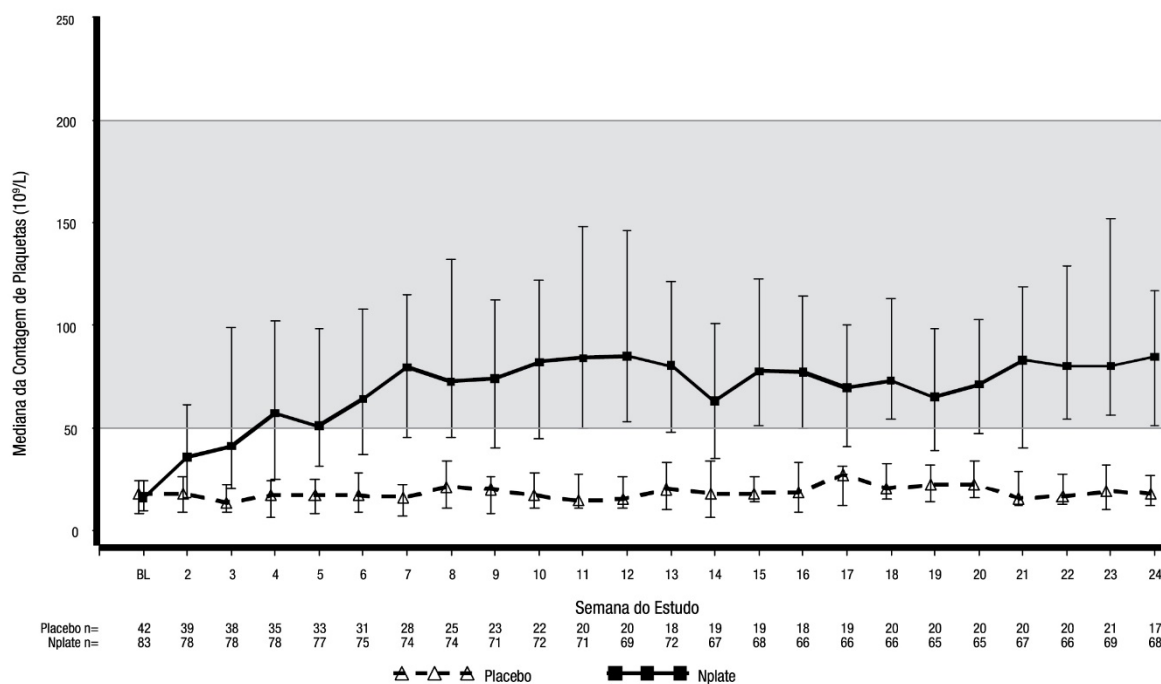
^c O número de semanas com resposta de plaquetas foi definido como número de semanas com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas 2 a 25 do estudo. Os pacientes podiam não apresentar uma resposta semanal dentro de 8 semanas após receber a terapia de resgate.

^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-D 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.

Resultados de estudos em pacientes adultos com PTI recém-diagnosticada e persistente

O estudo S3 (20080435) foi um estudo de um único braço, aberto, em pacientes adultos com resposta insuficiente (contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$) à terapia de primeira linha. O estudo incluiu 75 pacientes com idade mediana de 39 anos (variação de 19 a 85) e 59% eram mulheres.

O tempo mediano entre o diagnóstico de PTI até a inclusão no estudo foi de 2,2 meses (variação de 0,1 a 6,6). Sessenta por cento dos pacientes ($n = 45$) apresentaram duração de PTI < 3 meses e 40% ($n = 30$) apresentaram duração de PTI ≥ 3 meses. A contagem mediana de plaquetas na triagem foi de $20 \times 10^9/L$. Os tratamentos anteriores para PTI incluíam corticosteroides, imunoglobulinas e imunoglobulinas anti-D. Os pacientes que já estavam recebendo tratamentos médicos para PTI, em um programa de dose constante, foram autorizados a continuar recebendo esses tratamentos médicos durante todos os estudos. Terapias de resgate (ou seja, corticosteroides, IVIG, transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D, dapsona, danazol e azatioprina) foram permitidas.

Os pacientes receberam injeções SC semanais únicas de romiplostim durante um período de tratamento de 12 meses, com ajustes individuais da dose para manter as contagens de plaquetas ($50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$). Durante o estudo, a dose mediana semanal de romiplostim foi de 3 mcg/kg (25° ao 75° percentil: 2-4 mcg/kg).

Dos 75 pacientes incluídos no estudo 435, 70 (93%) tiveram uma resposta das plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante o período de tratamento de 12 meses. O número médio de meses com resposta de plaquetas durante o período de tratamento de 12 meses foi de 9,2 (IC 95%: 8,3, 10,1) meses; a mediana foi de 11 (IC 95%: 10, 11) meses. A estimativa de Kaplan-Meier do tempo mediano para a primeira resposta das plaquetas foi de 2,1 semanas (IC 95%: 1,1, 3,0). Vinte e quatro (32%) pacientes tiveram remissão sem tratamento sustentada, conforme definido pela manutenção de cada contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 6 meses, na ausência de romiplostim e de qualquer medicamento para PTI (concomitante ou de resgate); o tempo mediano para o início da manutenção de cada contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 6 meses foi de 27 semanas (variação de 6 a 57).

Em uma análise integrada de eficácia, foram incluídos 277 pacientes adultos com duração de PTI ≤ 12 meses e que receberam pelo menos uma dose de romiplostim dentre os pacientes de 9 estudos de PTI (inclusive do estudo S3). Dos 277 pacientes tratados com romiplostim, 140 pacientes apresentaram PTI recém-diagnosticada (duração da PTI < 3 meses) e 137 pacientes apresentaram PTI persistente (duração da PTI ≥ 3 a ≤ 12 meses). A porcentagem dos pacientes que atingiram uma resposta de plaquetas duradoura, definida como contagens de plaquetas por pelo menos 6 semanas de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas 18 a 25 do tratamento, foi de 50% (IC 95%: 41,4% a 58,6%) para os 140 pacientes com PTI recém-diagnosticada e 55% (IC 95%: 46,7% a 64,0%) para os 137 pacientes com PTI persistente. O tempo percentual mediano (Q1, Q3) com uma resposta de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ foi de 100,0% (70,3%, 100,0%) para pacientes com PTI recém-diagnosticada e 93,5% (72,2%, 100,0%) para pacientes com PTI persistente, respectivamente. Além disso, a porcentagem de pacientes que precisaram de medicamento de resgate foi de 47,4% para pacientes com PTI recém-diagnosticada e 44,9% para pacientes com PTI persistente.

Crianças

A segurança e a eficácia de romiplostim foram avaliadas em dois estudos duplo-cegos controlados por placebo. O Estudo 5 (20080279) foi um estudo de Fase 3 com 24 semanas de tratamento com romiplostim, e o Estudo 6 (20060195) foi um estudo de Fase 1/2 com 12 semanas de

tratamento com romiplostim (até 16 semanas para respondentes elegíveis que entraram em um período de avaliação farmacocinética de 4 semanas).

Os dois estudos inscreveram pacientes pediátricos (≥ 1 ano a < 18 anos de idade) com trombocitopenia (definida por uma média de 2 contagens de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$, sendo nenhuma das contagens $> 35 \times 10^9/L$ nos dois estudos) com PTI, independentemente do estado de esplenectomia.

Estudo 5, 62 indivíduos foram randomizados a uma razão de 2:1 para receber romiplostim ($n = 42$) ou placebo ($n = 20$) e estratificados em 1 de 3 coortes por idade. A dose inicial de romiplostim foi 1 mcg/kg, e as doses foram ajustadas para manter a contagem de plaquetas (50 a $200 \times 10^9/L$). A dose semanal mais frequentemente usada foi de 3 a 10 mcg/kg e a dose máxima permitida no estudo foi 10 mcg/kg. Os pacientes receberam injeções subcutâneas únicas semanalmente por 24 semanas. Dos 62 pacientes, 48 pacientes tinham PTI > 12 meses de duração (32 pacientes receberam romiplostim e 16 pacientes receberam placebo).

O desfecho primário foi a incidência de resposta duradoura, definida como resultado de, pelo menos, 6 contagens plaquetárias semanais de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas de tratamento 18 a 25. No geral, uma proporção significativamente maior de indivíduos no braço de romiplostim alcançou o desfecho primário em comparação com os indivíduos no braço de placebo ($p = 0,0018$). Um total de 22 indivíduos (52%) apresentaram resposta duradoura de plaquetas no braço de romiplostim em comparação com 2 indivíduos (10%) no braço de placebo: ≥ 1 a < 6 anos 38% *versus* 25%; ≥ 6 a < 12 anos 56% *versus* 11%; ≥ 12 a < 18 anos 56% *versus* 0.

O número de pacientes em cada grupo etário foi: ≥ 1 a < 6 anos – 8 pacientes (braço romiplostim) e 4 pacientes (braço placebo), ≥ 6 a < 12 anos – 18 pacientes (braço romiplostim) e 9 pacientes (braço placebo) e ≥ 12 a < 18 anos – 16 pacientes (braço romiplostim) e 7 pacientes (braço placebo).

No subconjunto de pacientes com PTI > 12 meses de duração, a incidência da duração da resposta foi também significativamente maior no braço de romiplostim comparativamente ao braço de placebo ($p = 0,0022$). Um total de 17 pacientes (53,1%) tiveram uma resposta plaquetária duradoura no braço de romiplostim comparativamente com 1 paciente (6,3%) no braço de placebo: ≥ 1 a < 6 anos 28,6% *versus* 25%; ≥ 6 a < 12 anos 63,6% *versus* 0%; ≥ 12 a < 18 anos 57,1% *versus* 0%.

O episódio de hemorragia foi definido como evento de hemorragia clinicamente significativo ou o uso de medicamento de resgate para prevenir um evento clínico de hemorragia significativo durante as semanas de tratamento 2 a 25. Um evento de hemorragia clinicamente significativo foi definido de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) versão 3.0, como evento de hemorragia grau ≥ 2 . A quantidade média (DP) de episódios de hemorragia foi 1,9 (4,2) para o braço de romiplostim e 4,0 (6,9) para o braço de placebo com uma mediana (Q1, Q3) de eventos de hemorragia de 0,0 (0; 2) para o braço de romiplostim e 0,5 (0; 4,5) no braço de placebo. No subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração, a média (DP) de episódios hemorrágicos compostos foi 2,1 (4,7) para o braço de romiplostim e 4,2 (7,5) para o braço de placebo, com uma mediana (Q1, Q3) do número de episódios hemorrágicos de 0,0 (0,2) para o braço de romiplostim e 0,0 (0,4) para o braço de placebo. Uma vez que o teste estatístico para incidência do uso de medicamento de resgate não foi significativo, não se realizou teste estatístico para o desfecho de quantidade de episódios de hemorragia.

Estudo 6, 22 indivíduos foram randomizados em uma razão de 3:1 para receber romiplostim ($n = 17$) ou placebo ($n = 5$). As doses foram aumentadas em incrementos de 2 mcg/kg a cada 2 semanas e a contagem alvo de plaquetas foi $\geq 50 \times 10^9/L$. O tratamento com romiplostim resultou em uma incidência estatística e significativamente maior da resposta de plaquetas em comparação com placebo ($p = 0,0008$). Destes 22 pacientes, 17 pacientes tinham PTI > 12 meses de duração (14 pacientes receberam romiplostim e 3 pacientes receberam placebo). O tratamento com romiplostim resultou numa maior incidência, com significância estatística, de resposta plaquetária comparativamente com o placebo ($p = 0,0147$).

Aos pacientes pediátricos que tinham completado anteriormente um estudo com romiplostim (incluindo o Estudo 5) foi permitida a participação no Estudo 7 (20090340), um estudo de extensão aberto para avaliar a segurança e eficácia da administração a longo prazo de romiplostim em pacientes pediátricos trombocitopênicos com PTI.

Um total de 66 pacientes foram incluídos neste estudo, incluindo 54 pacientes (82%) que tinham completado o Estudo 5. Destes, 65 pacientes (98,5%) receberam pelo menos 1 dose de romiplostim. A mediana (Q1, Q3) da duração do tratamento foi 135,0 semanas (95,0 semanas, 184,0 semanas). A mediana (Q1, Q3) da dose semanal foi 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). A mediana (Q1, Q3) da dose mais frequentemente recebida pelos pacientes durante o período de tratamento foi 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Dos 66 pacientes incluídos no estudo, 63 pacientes tinham PTI > 12 meses de duração. Todos os 63 pacientes receberam pelo menos 1 dose de romiplostim. A mediana (Q1, Q3) da duração do tratamento foi 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). A mediana (Q1, Q3) da dose semanal foi 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). A mediana (Q1, Q3) da dose mais frequentemente recebida pelos pacientes durante o período de tratamento foi 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

Ao longo do estudo a incidência global de resposta plaquetária por paciente (1 ou mais contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ na ausência de terapia de resgate) foi 93,8% ($n = 61$) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) do número de meses com resposta plaquetária foi 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) e a mediana (Q1, Q3) do tempo no estudo foi 34,0 meses (24,0 meses; 46,0 meses). Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) da porcentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

No subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração, a incidência global de resposta plaquetária por paciente foi 93,7% ($n = 59$) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) do número de meses com resposta plaquetária foi 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) e a mediana (Q1, Q3) do tempo no estudo foi 35,0 meses (23,0 meses; 47,0 meses). Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) da porcentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

Um total de 31 pacientes (47,7%) utilizaram terapia concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 23 pacientes (35,4%) que utilizaram terapia de resgate, e 5 pacientes (7,7%) que utilizaram terapia concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de pacientes que utilizaram terapia concomitante para a PTI demonstrou uma tendência de redução durante o decorrer do estudo: de 30,8% (semanas 1 a 12) a $< 20,0\%$ (semanas 13 a 240), e 0% a partir da semana 240 até ao fim do estudo.

No subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração, 29 pacientes (46,0%) utilizaram terapia concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 21 pacientes (33,3%) que utilizaram terapia de resgate e 5 pacientes (7,9%) que utilizaram terapia concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de pacientes que utilizaram terapia concomitante para a PTI demonstrou uma tendência de redução durante o decorrer do estudo: de 31,7% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), e 0% a partir da semana 240 até ao fim do estudo.

A prevalência de pacientes que utilizaram terapia de resgate demonstrou uma tendência de redução durante o decorrer do estudo de: 24,6% (semanas 1 a 12) a < 13,0% (semanas 13 a 216), e 0% após a semana 216 até ao fim do estudo. Foi observada uma redução similar na prevalência de pacientes que utilizaram terapia de resgate durante o decorrer do estudo no subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração de: 25,4% (semanas 1 a 12) a ≤ 13,1% (semanas 13 a 216), e 0% após a semana 216 até ao fim do estudo.

O Estudo S8 (20101221) foi um estudo de fase 3, de longo prazo, de braço único, aberto, multicêntrico, realizado em 203 pacientes pediátricos com PTI diagnosticada há pelo menos 6 meses e que receberam pelo menos um tratamento anterior para PTI (excluindo romiplostim) ou que eram ineligíveis para outros tratamentos para PTI. O romiplostim foi administrado semanalmente por injeção subcutânea, começando com uma dose de 1 mcg/kg, com incrementos semanais até uma dose máxima de 10 mcg/kg, para atingir uma contagem de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ e $200 \times 10^9/L$. A idade mediana dos pacientes era de 10 anos (variação de 1 a 17 anos) e a duração mediana do tratamento foi de 155,9 semanas e 163 semanas, respectivamente.

A média (DP) e a percentagem mediana de tempo com resposta de plaquetas (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) nos primeiros 6 meses desde o início do romiplostim sem uso de medicamento de resgate nas últimas 4 semanas foram de 50,57% (37,01) e 50,0%, respectivamente. Sessenta (29,6%) pacientes, no geral, receberam medicamento de resgate. Medicamentos de resgate (ou seja, corticosterona, transfusões de plaquetas, IVIG, azatioprina, imunoglobulina anti-D e danazol) foram permitidos.

O estudo S8 também avaliou as medulas ósseas em busca de formação de reticulina e de colágeno, além de anomalias em pacientes pediátricos com PTI que recebiam tratamento com romiplostim. A escala de graduação de Bauermeister foi usada para avaliações de reticulina e de colágeno, enquanto a citogenética e a hibridização fluorescente in situ (FISH) foram usadas para evidenciar anomalias na medula óssea. Com base na designação de coorte no momento da inclusão no estudo, os pacientes foram avaliados com relação a reticulina e colágeno na medula óssea no ano 1 (coorte 1) ou no ano 2 (coorte 2) em comparação à medula óssea basal no início do estudo. Do total de 79 pacientes incluídos nas duas coortes, 27 de 30 (90%) dos pacientes na coorte 1 e 36 de 49 (73,5%) dos pacientes na coorte 2 tiveram biópsias da medula óssea avaliáveis no estudo. Maior formação de fibras de reticulina foi relatada para 18,5% (5 de 27) dos pacientes na coorte 1 e 47,2% (17 de 36) dos pacientes na coorte 2. Nenhum paciente de nenhuma das coortes desenvolveu fibrose de colágeno ou uma anomalia da medula óssea inconsistente com um diagnóstico subjacente de PTI.

Redução nas Terapias Médicas Simultâneas Permitidas para Tratamento da PTI

Adultos

No Estudo 1 e no Estudo 2, 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 (por exemplo: corticosteróides, danazol e/ou azatioprina). Vinte e um pacientes não esplenectomizados e 18 esplenectomizados receberam tratamentos médicos para PTI (principalmente corticosteróides) 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. 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 (vide “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). A Tabela 2 descreve a quantidade de pacientes do estudo de Fase 3 que conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou que descontinuaram as terapias de PTI da linha basal até a semana 25 (final do tratamento), para o Estudo 1 (20030212), Estudo 2 (20030105) e os dois estudos combinados.

Tabela 2. Terapias Médicas Concomitantes para PTI

	Estudo 1 Pacientes Não esplenectomizados		Estudo 2 Pacientes Esplenectomizados		Combinados Estudos 1 e 2	
	NPLATE (n = 41)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 42)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 83)	Placebo (n = 42)
Nº de Pacientes que receberam Terapias Médicas Concomitantes para PTI na Linha Basal	11	10	12	6	23	16
Na Semana 25, Nº (%) de Pacientes que: ^{a,b}						
apresentaram > 25% de redução da dose^d	4 (36%)	2 (20%)	4 (33%)	1 (17%)	8/23 (35%)	3/16 (19%)
Descontinuaram ^{c,e}	4 (36%)	3 (30%)	8 (67%)	0 (0%)	12/23 (52%)	3/16 (19%)

^a Porcentagem calculada com base na quantidade de pacientes com terapia concomitante para PTI na linha basal.

^b Pacientes contados em descontinuação não foram contados novamente em redução.

^c Se um paciente se retirou precocemente do estudo, foi usado o último registro do medicamento concomitante para PTI na linha basal.

^d Para múltiplas terapias concomitantes para PTI na linha basal, pelo menos uma terapia com > 25% de redução da dose foi observada sem aumento em outras terapias para PTI.

^e Para múltiplas terapias concomitantes para PTI na linha basal, todas as terapias tiveram de ser descontinuadas.

Crianças

Na análise integrada, a prevalência do indivíduo no uso de terapia concomitante para PTI foi 39,7% (89 de 224 indivíduos) em qualquer momento durante o tratamento, e houve tendência para a redução do uso de medicamento concomitante ao longo do tempo.

Uso de Terapias de Resgate

Adultos

As terapias de resgate (por exemplo: corticosteroides, IVIG, transfusões de plaquetas, imunoglobulina Rho anti-D) foram permitidas 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 romiplostim, tanto em pacientes esplenectomizados quanto em pacientes não esplenectomizados (vide Tabela 1. Resumo dos Resultados de Eficácia dos Estudos Controlados com Placebo).

Crianças

A incidência individual de uso de medicamento de resgate foi 32,6% (73 de 224 indivíduos) em qualquer momento durante o tratamento, e houve tendência para a redução do uso de medicamento de resgate ao longo do tempo.

Resultados de uma análise de dados integrados para todos os 5 estudos (n = 282 pacientes pediátricos; 33,7% uso de terapia de resgate no grupo romiplostim) também mostraram uma tendência de redução no uso de terapia de resgate ao longo do tempo. Essa tendência de redução no uso de terapia de resgate ao longo do tempo também foi observada para cada subgrupo de idade basal (vide Tabela 3).

Tabela 3. Incidência do Uso de Terapia de Resgate por Período de Tempo (Conjunto de Eficácia Pediátrica de PTI)

Termos preferidos	A qualquer momento (N = 282) n (%)	Meses 1 - 6 (N = 282) n (%)	Meses 7 - 12 (N = 241) n (%)	Ano 2 (N = 166) n (%)	Ano 3 (N = 68) n (%)	Ano 4 (N = 33) n (%)
Número de pacientes com pelo menos uma terapia de resgate	95 (33,7)	72 (25,5)	37 (15,4)	19 (11,4)	8 (11,8)	2 (6,1)
Por Idade Basal (anos):						
≥ 1 a < 6	29/65 (44,6)	24/65 (36,9)	10/54 (18,5)	4/39 (10,3)	2/13 (15,4)	0/6 (0,0)
≥ 6 a < 12	37/113 (32,7)	27/113 (23,9)	15/94 (16,0)	7/66 (10,6)	3/27 (11,1)	0/16 (0,0)
≥ 12 a < 18	29/104 (27,9)	21/104 (20,2)	12/93 (12,9)	8/61 (13,1)	3/28 (10,7)	2/11 (18,2)

O conjunto de eficácia pediátrica de PTI consiste em todos os pacientes pediátricos que receberam pelo menos uma dose de romiplostim em um estudo de PTI (20060195, 20080279, 20030213, 20090340 ou 20101221).

Terapia de resgate é definida como qualquer medicação ou transfusão usada com a finalidade de aumentar a contagem de plaquetas. A administração da terapia de resgate é definida de acordo com cada estudo individual para alinhar com seus objetivos primários.

Medicamentos de resgate são atribuídos ao período de tempo em que eles começaram. As porcentagens são baseadas no número de pacientes que iniciam o período de tempo relevante (N).

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

Adultos

O Estudo 6 (20060131) foi um estudo com duração de 52 semanas, randomizado, em pacientes que receberam NPLATE ou tratamento médico por padrão de tratamento (SOC). Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma mediana de 2 anos (variação 0,01 a 44,2), quando entraram no estudo. Os tratamentos médicos padrão foram selecionados e prescritos pelo investigador, de acordo com as práticas ou diretrizes terapêuticas institucionais padrão. Este estudo avaliou pacientes não esplenectomizados com PTI e contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. NPLATE foi administrado via injeção subcutânea (SC) uma vez por semana, começando a uma dose de 3 mcg/kg, e ajustado durante o estudo dentro de uma faixa de 1 a 10 mcg/kg, para manter as contagens de plaquetas entre 50 e $200 \times 10^9/L$.

Descobriu-se que a eficácia do NPLATE foi significativamente maior (ou seja, taxas mais baixas de esplenectomia e de falha do tratamento) que a do tratamento médico padrão. A incidência global de pacientes com esplenectomia foi de 8,9% (14 de 157 pacientes) no grupo de romiplostim em comparação com 36,4% (28 de 77 pacientes) no grupo SOC. O valor-p para a diferença de tratamento entre os grupos é $< 0,0001$, com uma razão de probabilidade (romiplostim *versus* SOC) de 0,17 (IC 95%: 0,08, 0,35), indicando que a probabilidade de ser submetido a uma esplenectomia é, do ponto de vista estatístico, significativamente menor no grupo de romiplostim que no grupo de 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, com a razão de probabilidade (romiplostim *versus* SOC) de 0,31 (IC 95%: 0,15, 0,61), indicando que a probabilidade de apresentar falha no tratamento é, do ponto de vista estatístico, significativamente menor no grupo de romiplostim que no grupo de SOC.

Dos 157 pacientes randomizados do grupo NPLATE no Estudo 6, a exposição mediana total ao NPLATE para os 154 indivíduos que receberam romiplostim foi de 52 semanas e variou de 2 a 53 semanas. A dose semanal mais frequentemente utilizada foi entre 3 a 5 mcg/kg (25° a 75° percentil respectivamente; média de 3 mcg/kg).

Estudo aberto de Eficácia de Longo Prazo

Adultos

Pacientes que completaram estudos prévios com NPLATE (incluindo o Estudo 1 e o Estudo 2) foram autorizados a participar do estudo de extensão aberto de longo prazo (Estudo 7, 20030213). 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 entraram 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 significante 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 haviam descontinuado a terapia para PTI concomitante no final do estudo. Dos 38 pacientes que tiveram biopsias de medula óssea, nenhuma evidência de colágeno tipo I foi observada, no entanto, a coloração tricrômio para o colágeno tipo I foi inconsistentemente realizada.

Crianças

O Estudo 8 (20101221) foi um estudo de Fase 3, de braço único, aberto e multicêntrico, realizado em 203 pacientes pediátricos com PTI diagnosticada há pelo menos 6 meses e que receberam pelo menos um tratamento anterior para PTI ou que eram inelegíveis para outros tratamentos para PTI. O romiplostim foi administrado semanalmente por injeção subcutânea, começando com uma dose de 1 mcg/kg, com incrementos semanais até uma dose máxima de 10 mcg/kg, para atingir uma contagem de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ e $200 \times 10^9/L$.

A média (DP) e a porcentagem mediana de tempo com resposta de plaquetas (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) nos primeiros 6 meses desde o início do romiplostim sem uso de medicamento de resgate nas últimas 4 semanas foram de 50,57% (37,01) e 50,0%, respectivamente. Sessenta (29,6%) pacientes, no geral, receberam medicamento de resgate. Medicamentos de resgate (ou seja, corticosterona, transfusões de plaquetas, IVIG, azatioprina, imunoglobulina anti-D e danazol) foram permitidos.

Além disso, uma extensão do estudo de Fase 1/2 (Estudo 5) foi conduzida em 20 pacientes pediátricos (Estudo 7) [213 (Inscrição aberta para o Estudo 5)], que receberam romiplostim uma vez por semana. A administração começou com a mesma dose recebida no final do tratamento do estudo anterior ou uma dose de 1 mcg/kg (para indivíduos que receberam placebo em um estudo anterior).

A resposta das plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/L$ em qualquer momento durante o estudo) foi alcançada em 100,0% dos pacientes pediátricos (IC 95%: 83,2%, 100,0%). Uma contagem de plaquetas de $\geq 100 \times 10^9/L$ foi alcançada em 90,0% dos pacientes pediátricos, e um pico de contagem de plaquetas de $\geq 150 \times 10^9/L$ foi alcançado em 85,0% dos pacientes pediátricos. A incidência geral individual do uso de medicamento de resgate na população pediátrica foi 20,0% (4 indivíduos).

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

Adultos

Um estudo aberto avaliou prospectivamente as medulas ósseas para formação de reticulina e fibrose de colágeno em pacientes adultos com PTI 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 maior ou igual a 2 graus ou mais alteração ou aumento de colágeno para grau 4 foi relatada em 6,9% (9/131) dos pacientes.

Crianças

Um estudo aberto (Estudo 8, 20101221) avaliou as medulas ósseas em relação à formação de reticulina e de colágeno em pacientes pediátricos com PTI que recebiam tratamento com romiplostim. A escala de graduação de Bauermeister modificada foi usada para as duas 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 em relação a reticulina e colágeno da medula óssea no ano 1 (coorte 1) ou ano 2 (coorte 2) em comparação à medula óssea basal no início do estudo. Maior formação de fibras de reticulina foi relatada para 18,5% (5 de 27) dos pacientes na coorte 1 e 47,2% (17 de 36) dos pacientes na coorte 2. Nenhum paciente em nenhuma das coortes desenvolveu fibrose por colágeno ou uma anomalia da medula óssea inconsistente com um diagnóstico subjacente de PTI.

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 no pico da contagem de plaquetas. Depois de uma única dose subcutânea de 1 a 10 mcg/kg de romiplostim em pacientes com PTI, o pico da contagem de plaquetas foi 1,3 a 14,9 vezes maior que a contagem basal de plaquetas ao longo de um período de 2 a 3 semanas e 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 x 10⁹/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

Adultos

A farmacocinética do romiplostim envolveu disposição mediada pelo alvo, que é, presumivelmente, mediada por receptores de TPO em plaquetas e em outras células da linhagem trombopoética, como megacariócitos.

Absorção

Depois da administração subcutânea de 3 a 15 mcg/kg de romiplostim, os níveis máximos de romiplostim sérico dos pacientes com PTI foram obtidos depois de 7 a 50 horas (mediana de 14 horas). As concentrações séricas variaram entre os pacientes e não se correlacionaram com a dose administrada. Os níveis de romiplostim sérico pareceram inversamente relacionados à contagem de plaquetas.

Distribuição

O volume de distribuição de romiplostim depois da administração intravenosa de romiplostim caiu, não linearmente, de 122, 78,8, para 48,2 mL/Kg para doses intravenosas de 0,3, 1,0 e 10 mcg/kg, respectivamente, em pacientes saudáveis. Essa redução não linear no volume de distribuição está de acordo (megacariócitos e plaquetas) com a ligação mediada pelo alvo do romiplostim, que pode ser saturado nas doses mais altas aplicadas.

Eliminação

A meia-vida de eliminação do romiplostim em pacientes com PTI variou de 1 a 34 dias (mediana de 3,5 dias).

A eliminação do romiplostim sérico é parcialmente dependente do receptor de TPO nas plaquetas. Como resultado, para uma determinada dose, a contagem alta de plaquetas em alguns pacientes está associada a concentrações séricas baixas e vice-versa. Em outro estudo clínico de PTI, não foi observado acúmulo nas concentrações séricas depois de 6 doses semanais de romiplostim (3 mcg/kg).

Crianças

Os dados farmacocinéticos de romiplostim foram coletados de dois estudos em 21 pacientes pediátricos com PTI. No estudo 5 (2006195), as concentrações séricas de romiplostim de 17 pacientes estavam disponíveis com doses variando de 1 a 10 mcg/kg. Em um estudo de extensão aberto de longo prazo que avaliou a segurança e eficácia da dose de romiplostim em pacientes pediátricos com púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) (Estudo 2009340), concentrações de romiplostim foram avaliadas em 4 pacientes (2 a 7 mcg/kg e 2 a 9 mcg/kg). As concentrações séricas de romiplostim em crianças com PTI ficaram dentro do intervalo observado em pacientes adultos com PTI que receberam o mesmo intervalo de dose de romiplostim. Assim como com adultos com PTI, a farmacocinética de romiplostim é altamente variável em pacientes pediátricos com PTI, não sendo confiável e preditiva. Os dados são insuficientes para tirar qualquer conclusão significativa em relação ao impacto da dose e da idade sobre a farmacocinética de romiplostim.

Populações Especiais

A farmacocinética de romiplostim em pacientes com insuficiência hepática e renal não foi investigada. A farmacocinética do romiplostim pareceu não ser afetada pela idade, pelo peso e pelo sexo do paciente de forma clinicamente significativa.

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.

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado deverá ser claramente registrado.

Recorrência de trombocitopenia e de hemorragia, depois da interrupção do tratamento

É provável que a trombocitopenia ocorra novamente com a descontinuação de NPLATE; trombocitopenia de maior gravidade do que a apresentada antes de romiplostim pode ocorrer em adultos e crianças. Há um risco maior de hemorragia se NPLATE for descontinuado na presença de agentes anticoagulantes ou 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. Após a descontinuação de NPLATE, realize hemogramas semanalmente, incluindo contagem de plaquetas, por pelo menos 2 semanas e considere tratamentos alternativos para o agravamento da trombocitopenia, de acordo com as diretrizes atuais de tratamento.

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 anticoagulação, 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 resultado do estímulo do receptor de TPO que leva 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 sugerido por alterações morfológicas nas células periféricas do sangue e pode ser detectado por meio da biópsia da medula óssea. Portanto, recomendam-se exames de anormalidades morfológicas celulares por meio de esfregaço de sangue periférico e hemograma completo antes e durante o tratamento com NPLATE.

Caso seja observada uma perda de eficácia e um esfregaço de sangue periférico anormal nos pacientes, a administração de NPLATE deve ser descontinuada, um exame físico realizado e uma biópsia da medula óssea com marcação apropriada para reticulina considerada. Se disponível, uma comparação com uma biópsia anterior da medula óssea deve ser feita. Caso a eficácia seja mantida e o esfregaço de sangue periférico anormal seja observado nos pacientes, o médico deve seguir o julgamento clínico adequado, incluindo consideração de uma biópsia da medula óssea, e o risco-benefício de NPLATE e opções de tratamento alternativo para PTI devem ser reavaliados.

Complicações Trombóticas/Tromboembólicas

As contagens de plaquetas acima do intervalo normal apresentam risco de complicações trombóticas / tromboembólicas. A incidência de eventos trombóticos / tromboembólicos observados em estudos clínicos foi de 6,0% com romiplostim e 3,6% com placebo. Deve-se ter cuidado ao administrar romiplostim a pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo, incluindo, mas não limitados a fatores hereditários (por exemplo, Factor V Leiden) ou fatores de risco adquiridos (por exemplo, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolípida), idade avançada, pacientes com períodos prolongados de imobilização, malignidades, contraceptivos e terapia de reposição hormonal, cirurgia / trauma, obesidade e tabagismo.

Casos de eventos tromboembólicos (ETEs), incluindo trombose da veia porta, foram relatados em pacientes com doença hepática crônica que receberam romiplostim. O romiplostim deve ser usado com cautela nessas populações. As diretrizes de ajuste da dose devem ser seguidas (vide "POSOLOGIA E USO").

Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) Existentes

Um risco/benefício positivo para romiplostim só é estabelecido para o tratamento de trombocitopenia associada à PTI, vide "INDICAÇÃO", e o romiplostim não deve ser usado em outras condições clínicas associadas à trombocitopenia.

O diagnóstico de PTI em adultos e em pacientes idosos deve ser confirmado pela exclusão de outras entidades clínicas que apresentem trombocitopenia. Especificamente, o diagnóstico de SMD deverá ser excluído. Uma aspiração e uma biópsia da medula óssea deverão ter sido normalmente realizadas ao longo da doença e do tratamento, principalmente em pacientes com mais de 60 anos de idade, para pacientes sintomas sistêmicos ou sinais anormais, como blastos periféricos aumentados.

Em estudos clínicos com adultos do tratamento com romiplostim em pacientes com SMD, casos de aumentos transitórios em contagens de blastos foram observados e casos de progressão da doença da SMD para LMA foram relatados. Em um estudo randomizado controlado por placebo em pacientes com SMD, o tratamento com romiplostim foi interrompido prematuramente devido a um excesso numérico de progressão da doença para LMA e a um aumento nos blastos circulantes maior que 10% em pacientes que receberam o romiplostim. Dos casos de progressão de SMD para LMA observados, pacientes com classificação RAEB 1 da SMD na linha basal foram mais suscetíveis a apresentar progressão da doença para LMA, em comparação a SMD de menor risco.

O romiplostim não deve ser usado para o tratamento de trombocitopenia devido à SMD ou a qualquer outra causa de trombocitopenia que não a PTI, fora dos estudos clínicos.

Perda de Resposta ao NPLATE

A perda de resposta ou falência em manter a resposta de plaquetas com NPLATE dentro do intervalo de dose recomendado deve motivar a procura de fatores causais, incluindo a imunogenicidade e aumento de reticulina na medula óssea (vide “**REAÇÕES ADVERSAS - Imunogenicidade**” e “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Aumento da Reticulina na Medula Óssea**”).

Efeitos de NPLATE sobre Glóbulos Vermelhos e Brancos

Alterações nos parâmetros de glóbulos vermelhos (diminuição) e brancos (aumento) foram observadas em estudos de toxicologia não clínica (ratos e macacos), bem como em pacientes com PTI. Anemia e leucocitose concomitantes (dentro de uma janela de 4 semanas) podem ocorrer em pacientes independentemente do estado de esplenectomia, mas foram observadas com mais frequência em pacientes que passaram por esplenectomia. O monitoramento destes parâmetros deve ser considerado em pacientes tratados com NPLATE.

Erros de Medicação

Erros na medicação incluindo superdose e subdosagem foram reportados em pacientes recebendo NPLATE. Em alguns pacientes pediátricos, a dosagem precisa depende de uma etapa adicional de diluição após a reconstituição (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). 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 (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

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 (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). 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**”.

Outras Advertências e Precauções - Os pacientes devem ser informados que NPLATE contém pequenas quantidades de açúcar (manitol 4% e sacarose 2%).

Os dados de uso de NPLATE na população ≥ 1 a 6 anos são escassos e o médico deve considerar o uso do produto apenas em pacientes refratários a outros tratamentos, antes ou após a esplenectomia, e após uma avaliação sobre a probabilidade de o paciente apresentar remissão espontânea da PTI crônica.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas - Os efeitos de NPLATE sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas são moderados. Em estudos clínicos, ocorreram episódios transitórios de tonturas ligeiras a moderadas em alguns pacientes.

Pacientes com Insuficiência Hepática - O romiplostim não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (classificação ≥ 7 na escala de Child-Pugh) exceto se os benefícios esperados excederem os riscos identificados de trombose da veia porta nos pacientes com trombocitopenia associada a insuficiência hepática tratados com agonistas da trombopoietina (TPO) (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Se a utilização de romiplostim for considerada necessária, a contagem de plaquetas deve ser monitorada cuidadosamente para minimizar o risco de complicações tromboembólicas.

Pacientes com Insuficiência Renal - Não foram efetuados quaisquer estudos clínicos formais nestas populações de pacientes. NPLATE deve ser utilizado com precaução 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).

Uso na Gravidez - Não existe informação, ou existe informação limitada sobre o uso de romiplostim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que romiplostim atravessa a placenta e que há um aumento na contagem de plaquetas fetais. Nos estudos com animais também ocorreram abortos após implantação e um ligeiro aumento na mortalidade perinatal em crias. O romiplostim não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

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 eficácia de romiplostim em pacientes pediátricos a partir de 1 ano de idade foram avaliadas em dois estudos randomizados controlados por placebo, um estudo de Fase 1/2 (Estudo 5, 20060195) e um estudo de Fase 3 (Estudo 4, 20080279); e um estudo de eficácia e segurança de longo prazo de Fase 3b (Estudo 8, 20101221).

Os resultados do estudo para o Estudo pivotal 5 mostram que a incidência de resposta individual durável de plaquetas é 10,0% no grupo de placebo e 52,4% no grupo de romiplostim. A diferença e o IC 95% da taxa de incidência é 42,4% (22,4%, 62,4%). A razão de probabilidade para romiplostim *versus* placebo é 9,05 (IC 95%: 1,90, 43,20, valor-p = 0,0018).

De forma semelhante aos dados dos estudos com adultos com PTI, romiplostim induziu altas taxas de resposta de plaquetas durável e geral com um perfil de eficácia semelhante em crianças com trombocitopenia imune sintomática de mais de 6 meses de duração.

Uso em Idosos - Dos 271 pacientes que receberam romiplostim nos estudos clínicos com PTI, 55 (20%) tinham 65 anos de idade ou mais e 27 (10%) tinham 75 anos de idade ou mais. Não foi observada diferença global na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens nos estudos de Fase 3.

Carcinogenicidade - O potencial carcinogênico do romiplostim não foi investigado. Portanto, o risco de carcinogenicidade potencial do romiplostim em humanos permanece desconhecido. 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.

Prazo de validade: 60 meses.

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.

O romiplostim é administrado por via subcutânea. A dose inicial recomendada para romiplostim é 1 mcg/kg, com base no peso corporal real, administrada uma vez por semana na forma de injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada para que pacientes atinjam e mantenham suas contagens plaquetárias dentro do intervalo recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos

Nos estudos controlados por placebo (Estudo 1 [20030212] e Estudo 2 [20030105]), a dose semanal mais frequentemente usada para pacientes esplenectomizados ficou entre 2 e 7 mcg/kg (25° e 75° percentil, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) e para pacientes não esplenectomizados ficou entre 1 e 3 mcg/kg (25° e 75° percentil, respectivamente; mediana de 2 mcg/kg) (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Crianças

No estudo controlado por placebo (Estudo 5 [20060195]), a dose semanal mais frequentemente usada ficou entre 3 e 10 mcg/kg (25° e 75° percentil, respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Cálculo da Dosagem

O volume administrado é calculado com base no peso corporal, dose necessária e concentração do produto.

Tabela 4. Recomendações para Calcular a Dose Individual do Paciente e Volume de romiplostim a Administrar

Dose Individual do Paciente	Dose Individual do Paciente (mcg) = Peso (kg) x Dose em mcg/kg O peso atual do paciente no início do tratamento deve sempre ser utilizado ao calcular a dose inicial. <ul style="list-style-type: none">• Em adultos, futuros ajustes de dose são baseados apenas nas alterações das contagens de plaquetas.• Em pacientes pediátricos, futuros ajustes de dose são baseados nas alterações das contagens de plaquetas e alterações no peso corporal. Recomenda-se reavaliação do peso corporal a cada 12 semanas.
Se a Dose Individual do Paciente ≥ 23 mcg	Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito na seção “ Reconstituição ”. A concentração resultante será de 500 mcg/mL. Volume a Administrar (mL) = Dose individual do paciente (mcg)/500 mcg/mL (Volume arredondado ao centésimo de mL mais próximo)
Se a Dose Individual do Paciente < 23 mcg	Diluição será necessária a fim de assegurar a dose correta. Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito na seção “ Reconstituição ” e então diluir o produto conforme descrito em “ Diluição ”. A concentração resultante será de 125 mcg/mL. Volume a Administrar (mL) = Dose individual do paciente (mcg)/125 mcg/mL (Volume arredondado ao centésimo de mL mais próximo)
Exemplo	Paciente de 10 kg é iniciado a 1 mcg/kg de romiplostim. Dose individual do paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Uma vez que a dose é < 23 mcg, é necessária uma diluição para assegurar a precisão da dosagem. Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito em “ Reconstituição ” e, posteriormente, diluir conforme descrito em “ Diluição ”. A concentração final é 125 mcg/mL. Volume a Administrar (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0.08 mL

Ajustes de dose

Deve ser usado o peso corporal atual do indivíduo no início da terapia para calcular a dose. A dose semanal de romiplostim deve ser aumentada com incrementos de 1 mcg/kg até o paciente atingir uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. A contagem de plaquetas deve ser analisada semanalmente até se atingir uma contagem de plaquetas estável ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante pelo menos 4 semanas sem ajuste da dose). Deve ser feita mensalmente uma contagem de plaquetas e ajustes de dose apropriados, de acordo com a tabela de ajuste da dose (Tabela 5) de forma a manter a contagem de plaquetas dentro dos valores recomendados. Vide abaixo Tabela 5 para ajuste e monitoramento da dose. Uma dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Tabela 5. Recomendações para Ajuste de Dose Baseado na Contagem de Plaquetas

Contagem de Plaquetas (x $10^9/L$)	Ação
< 50	Aumentar a dose semanal em 1 mcg/kg
> 150 por duas semanas consecutivas	Reduzir a dose semanal em 1 mcg/kg
> 250	Não administrar, continuar a avaliar a contagem de plaquetas semanalmente Depois da contagem de plaquetas ter descido para $< 150 \times 10^9/L$, retomar com uma dose semanal reduzida em 1 mcg/kg

Devido à variabilidade interindividual da resposta plaquetária, em alguns pacientes a contagem de plaquetas pode cair abruptamente abaixo de $50 \times 10^9/L$ após redução da dose ou descontinuação do tratamento. Nestes casos, se clinicamente apropriado, pode ser considerado um valor de referência mais elevado na contagem de plaquetas para redução de dose ($200 \times 10^9/L$) e interrupção do tratamento ($400 \times 10^9/L$), de acordo com o critério médico.

Uma perda de resposta ou falha em manter uma resposta de plaquetas com romiplostim dentro da variação de dose recomendada deverá eliciar uma busca por fatores causativos (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”, perda de resposta ao romiplostim).

Descontinuação do Tratamento

A recorrência de trombocitopenia deve ser esperada com a descontinuação do tratamento (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Os pacientes devem ser avaliados clinicamente periodicamente e a continuação do tratamento deve ser decidida pelo médico caso a caso, em pacientes não esplenectomizados, isso deve incluir avaliação relacionada à esplenectomia.

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.

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 anti-D imunoglobulina. Corticosteroides, danazol e azatioprina foram reduzidos ou descontinuados quando administrados em combinação com romiplostim (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

Método de Administração

Injeção subcutânea.

Instruções de Reconstituição (vide **Reconstituição**).

Incompatibilidades

NPLATE deve ser reconstituído apenas com Água Estéril para Injeção. Não misture com outras soluções medicinais. Não use soro fisiológico ou água bacteriostática.

NPLATE não deve ser misturado com outros produtos medicinais ou administrado na forma de infusão. Nenhum outro medicamento deve ser adicionado a soluções que contenham romiplostim.

Quando a diluição for necessária (vide **Diluição**), deve-se usar apenas cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes. Não use dextrose (5%) na água ou Água Estéril para Injeção. Nenhum outro diluente foi testado.

Reconstituição

O frasco de uso único de 250 mcg deve ser reconstituído com 0,72 mL de Água Estéril para Injeção, rendendo uma concentração de 500 mcg/mL (a dose total extraível por frasco é 250 mcg em 0,50 mL). Um excesso é incluído em cada frasco para garantir que as 250 mcg de romiplostim possam ser administradas (Tabela 6).

Como o volume da injeção pode ser bem pequeno, **uma seringa com graduações de 0,01 mL deve ser utilizada**. Água Estéril para Injeção deve ser usada apenas na reconstituição do medicamento. Soluções de cloreto de sódio e água bacteriostática não devem ser utilizadas na reconstituição do medicamento.

Durante a reconstituição, o conteúdo do frasco deve ser gentilmente agitado e invertido. Evite agitação excessiva e rigorosa: **NÃO SACUDA**. Geralmente, a dissolução de NPLATE leva menos de 2 minutos. A solução de NPLATE reconstituída deve ser clara e transparente. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto a material particulado e/ou descoloração. Não administre NPLATE se houver material particulado e/ou descoloração. O produto reconstituído deve ser administrado dentro de 24 horas, uma vez que não contém conservantes.

O produto reconstituído pode ser refrigerado de 2°C a 8°C por até 24 horas antes da administração. O produto reconstituído deve ser protegido da luz.

Descarte qualquer porção não utilizada. Não junte porções não utilizadas dos frascos. Não administre mais de uma dose de um frasco.

Tabela 6. Teor do Frasco e Reconstituição de Frascos de Uso Único de NPLATE

Frasco de Uso Único de NPLATE	Quantidade total do frasco de Romiplostim		Volume de Água Estéril para Injeção		Produto e Volume Administrável	Concentração Final
250 mcg	375 mcg	adicionar	0,72 mL	=	250 mcg em 0,5 mL	500 mcg/mL

Diluição (exigida quando a dose individual do paciente calculada for menor que 23 mcg)

A reconstituição inicial de NPLATE com os volumes designados de Água Estéril para Injeção resulta em uma concentração de 500 mcg/mL. Se a dose individual do paciente for menor que 23 mcg (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”), será necessária uma etapa de diluição adicional para 125 mcg/mL com cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes para garantir o volume preciso (vide tabela abaixo).

Tabela 7. Diretrizes de Diluição

Frasco de NPLATE para uso individual	Adicionar este volume de solução para injeção de cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes ao conteúdo reconstituído do frasco	Concentração após diluição
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

O cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes deve ser utilizado apenas para diluição. Dextrose (5%) na água ou Água Estéril para Injeção não devem ser utilizadas para diluição. Nenhum outro diluente foi testado.

Após a Diluição

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada por 4 horas em refrigerador (2°C a 8°C) quando o produto diluído foi mantido no frasco original.

De um ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não usado imediatamente, as condições e os prazos de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não ultrapassariam 4 horas em refrigerador (2°C a 8°C) nos frascos originais, protegidos da luz.

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.

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com NPLATE incluem: recorrência de trombocitopenia e hemorragia após a interrupção do tratamento, aumento de reticulina na medula óssea, complicações trombóticas/tromboembólicas, erros de medicamento e progressão de SMD existente para LMA. As reações adversas mais comuns observadas incluem reações de hipersensibilidade (incluindo casos de prurido, urticária e angioedema) e dores de cabeça.

Tabela de Reações Adversas

As frequências foram definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ 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	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior Rinite***	Gastroenterite Faringite*** Conjuntivite *** Infecção de Ouvido*** Sinusite***/**** Bronquite****	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		Reação anafilática
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	Clônus Disgeusia Hipoestasia Hipogeusia Neuropatia periférica Trombose do seio transversos	
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		Palpitações	Infarto do miocárdio Aumento da frequência cardíaca	

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum	Desconhecida
Transtornos vasculares		Rubor	Trombose venosa profunda Hipotensão Embolia periférica Isquemia periférica Flebite Tromboflebite superficial Trombose Eritromelalgia	
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino	Dor orofaríngea***	Embolia pulmonar*	Tosse Rinorréia Garganta seca Dispnéia Congestão nasal Respiração dolorosa	
Transtornos gastrointestinais	Dor no abdome superior***	Náusea Diarreia Dor abdominal Constipação Dispepsia	Vômito Hemorragia retal Mau hálito Disfagia Refluxo gastroesofágico 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 Espasmos musculares 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	

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum	Desconhecida
Transtornos gerais e no local da administração		Fadiga Edema periférico Sintomas similares à gripe Dor Astenia Pirexia Calafrio Reação no local da injeção Edema periférico***	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.

*** Reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos.

**** Reações adversas adicionais observadas em pacientes adultos com duração de PTI de até 12 meses.

População adulta com duração de PTI de até 12 meses

O perfil de segurança do romiplostim foi muito semelhante entre os pacientes adultos, independentemente da duração da PTI. Especificamente na análise integrada de PTI ≤ 12 meses de duração (n = 311), foram incluídos 277 pacientes adultos com PTI ≤ 12 meses de duração e que receberam pelo menos uma dose de romiplostim dentre os pacientes nos 9 estudos de PTI (vide também a seção 5.1). Nessa análise integrada, as seguintes reações adversas (incidência de pelo menos 5% e pelo menos 5% mais frequente com NPLATE, se comparado com placebo ou tratamento padrão) ocorreram em pacientes de romiplostim com duração de PTI de até 12 meses, mas não foram observadas nos pacientes adultos com duração de PTI > 12 meses: bronquite, sinusite (comumente relatada (≥ 1/100 a < 1/10)).

População Pediátrica

Nos estudos pediátricos, 282 pacientes com PTI foram tratados com romiplostim em 2 estudos controlados e 3 estudos não controlados. A duração mediana da exposição foi 65,4 semanas. O perfil de segurança geral foi semelhante àquele observado em adultos.

As reações adversas pediátricas são geradas de cada um dos conjuntos de segurança randomizados de PTI de pacientes pediátricos (2 estudos clínicos controlados) e do conjunto de segurança de PTI de pacientes pediátricos (2 estudos clínicos controlados e 3 não controlados) em que a incidência de pacientes foi pelo menos 5% mais alta no braço de romiplostim, comparado ao placebo, e pelo menos uma incidência de pacientes de 5% nos pacientes tratados com romiplostim.

As reações adversas mais comuns em pacientes pediátricos com PTI a partir de 1 ano de idade foram infecção no trato respiratório superior, rinite, tosse, dor orofaríngea, dor no abdômen superior, diarreia, prurido, pirexia, contusão (muito comumente informadas (≥ 1/10)), e, faringite, conjuntivite, infecção de ouvido, gastroenterite, sinusite, púrpura, inchaço periférico e urticante (comumente informadas (≥ 1/100 a < 1/10)).

Dor orofaríngea, dor no abdômen superior, rinite, faringite, conjuntivite, infecção de ouvido, sinusite e edema periférico e urticante foram reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos em comparação com aquelas observadas em estudos com adultos.

Algumas das reações adversas observadas em adultos foram informadas com mais frequência em pacientes pediátricos, como nasofaringite, tosse, diarreia, prurido, pirexia e contusão, muito comumente informadas (≥ 1/10) em pacientes pediátricos, e púrpura e urticária, comumente informadas (≥ 1/100 a < 1/10) em pacientes pediátricos

Descrição de Outras Reações Adversas

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

Eventos de Hemorragia

Em todo o programa clínico de PTI em adultos, um relacionamento inverso entre eventos de hemorragia e contagens de plaquetas foi observado. Todos os eventos de hemorragia clinicamente significativos (≥ grau 3) ocorreram com contagens plaquetárias < 30 x 10⁹/L. Todos os eventos de hemorragia ≥ grau 2 ocorreram com contagens plaquetárias < 50 x 10⁹/L. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência global de eventos de hemorragia entre pacientes tratados com NPLATE e placebo.

Em dois estudos clínicos pivotais fase 3 em adultos com PTI, uma relação inversa entre eventos de hemorragia e contagem de plaquetas foi observada.

Em dois estudos com adultos placebo-controlados, 9 pacientes reportaram eventos de hemorragia que foram considerados sérios (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; razão de possibilidade [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% IC = (0,15, 2,31)). Eventos de hemorragia de grau 2 ou maior foram reportados por 15% dos pacientes tratados com romiplostim e 34% por pacientes tratados com placebo (razão de possibilidades; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% IC = (0,14, 0,85)).

Em um estudo pediátrico fase 3, o número médio (DP) de episódios de hemorragia (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”) foi 1,9 (4,2) para o grupo tratado com romiplostim e 4,0 (6,9) para o grupo tratado com placebo.

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.

Trombocitose em pacientes pediátricos ocorreu de forma incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), com incidência de 1 (0,4%) indivíduo. A incidência foi 1 (0,4%) indivíduo para trombocitose tanto de grau ≥ 3 quanto grave.

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**”.

Progressão das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) Existentes – Em um estudo randomizado controlado por placebo em pacientes adultos com SMD, o tratamento com romiplostim foi prematuramente interrompido devido a um aumento numérico de casos de progressão de SMD para LMA e aumentos transientes nas contagens de blastos em pacientes tratados com romiplostim em comparação com placebo. Dos casos de progressão de SMD para LMA observados, pacientes com classificação RAEB-1 da SMD na linha basal foram mais suscetíveis a apresentar progressão da doença para LMA, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”. A sobrevida global foi semelhante à do placebo,

Aumento da Reticulina na Medula Óssea - Em estudos clínicos em adultos, 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**”. Em um estudo clínico pediátrico, vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”, dos pacientes com uma biópsia de medula óssea avaliável no estudo, 5 de 27 pacientes (18,5%) desenvolveram aumento da reticulina na coorte 1 e 17 de 36 pacientes (47,2%) desenvolveram aumento da reticulina na coorte 2. Entretanto, nenhum paciente apresentou qualquer anomalia na medula óssea que não fosse consistente com um diagnóstico subjacente de PTI basal ou em tratamento.

Imunogenicidade

Estudos clínicos em pacientes adultos com PTI examinaram anticorpos contra romiplostim e TPO.

Embora 5,8% (60/1.046) e 3,9% (33/1.046) dos indivíduos tenham apresentado resultado positivo para o desenvolvimento de anticorpos ligantes a romiplostim e TPO, respectivamente, apenas 4 indivíduos apresentaram resultado positivo para anticorpos neutralizantes de romiplostim, mas tais anticorpos não reagiram de forma cruzada com TPO endógeno. Dos 4 indivíduos, 2 apresentaram resultado negativo para anticorpos neutralizantes de romiplostim no último timepoint do paciente (positivo transitório) e 2 permaneceram positivos no último timepoint do paciente (anticorpos persistentes). A incidência de anticorpos pré-existentes contra romiplostim e de TPO foi de 3,3% (35/1.046) e de 3,0% (31/1.046), respectivamente.

Em estudos pediátricos, a incidência de anticorpos ligantes a romiplostim foi de 9,6% (27/282). Dos 27 pacientes, 2 pacientes apresentaram anticorpos de romiplostim, não neutralizantes, de ligação pré-existentes na linha de base. Adicionalmente, 2,8% (8/282) desenvolveram anticorpos neutralizantes contra romiplostim. Um total de 3,9% (11/282) pacientes tinham anticorpos de ligação a TPO a qualquer momento durante o tratamento com romiplostim. Destes 11 pacientes, 2 pacientes apresentaram anticorpos não neutralizantes de ligação pré-existentes para TPO. Um paciente (0,35%) apresentou um resultado pós-linha basal fracamente positivo para anticorpos neutralizantes contra TPO enquanto estavam no estudo (consistentemente negativo para anticorpos anti-romiplostim) com um resultado negativo na linha basal. O paciente mostrou uma resposta de anticorpo transitória para anticorpos neutralizantes contra TPO, com um resultado negativo no último timepoint testado do paciente durante o período do estudo.

No estudo de registro pós-comercialização, 19 pacientes pediátricos confirmados foram incluídos. A incidência de anticorpos ligantes pós-tratamento foi 16% (3/19) para romiplostim, dos quais 5,3% (1/19) apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Não foram detectados anticorpos contra TPO. Foram incluídos 184 pacientes adultos confirmados nesse estudo; para esses pacientes, a incidência de anticorpos ligantes pós-tratamento foi 3,8% (7/184) para romiplostim, dos quais 0,5% (1/184) apresentou resultados positivos para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Um total de 2,2% (4/184) pacientes adultos desenvolveu anticorpos ligantes e não neutralizantes contra TPO.

Como todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade.

Atenção: No caso de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa

Reações Adversas por Notificação Espontânea

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

Eritromelalgia.
Hipersensibilidade.
Angioedema.

10. SUPERDOSE

Nenhum efeito adverso foi observado em ratos que receberam uma única dose de 1.000 mcg/kg ou em macacos, depois da administração repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ou 50 vezes a dose clínica máxima de 10 mcg/kg, respectivamente).

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**”.

Abuso e Dependência

Não foram realizados estudos para determinar se NPLATE causa vício.

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.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi - CRF-SP 30.103

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

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/03/2022.



NPL_PO_VPS_05-1

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
xx	xx	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	xx	xx	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	xx	<ul style="list-style-type: none"> • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
18/03/2022	1186106/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	31/05/2021	2100105/21-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	14/03/2022	<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

05/04/2021	1300771218	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • REAÇÕES ADVERSAS • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
05/09/2019	Versão atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • CABEÇALHO • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

21/09/2018	0919052180	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2017	097944175	1692 PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	17/09/2018	<ul style="list-style-type: none"> • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
25/07/2017	1543761172	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2016	1941159166	1692 PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	17/07/2017	<ul style="list-style-type: none"> • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
08/09/2016	2260838169	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
13/11/2015	0990564152	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • COMPOSIÇÃO • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

		60/12					<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?• DIZERES LEGAIS		
--	--	-------	--	--	--	--	---	--	--