



EARLY TREATMENT,
EARLY RESULTS

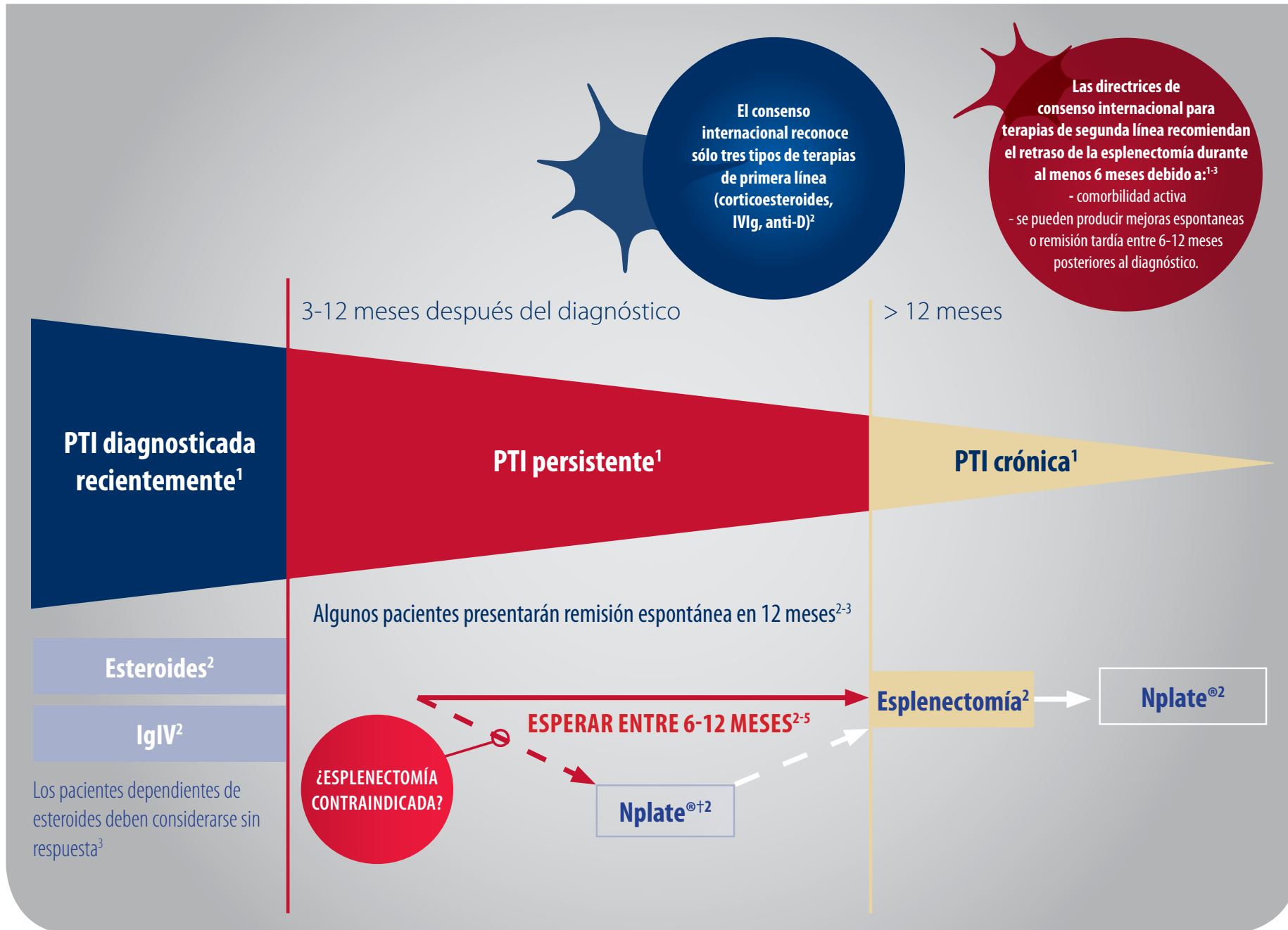


OPCIONES DE TRATAMIENTO EN LA PTI PERSISTENTE

Inicio

Referencias

Ficha técnica



* Rituximab no está aprobado para el tratamiento de la PTI.¹

† Nplate[®] está indicado en pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (PTI; idiopática) crónica que son refractarios a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides o inmunoglobulinas).

Se puede considerar la utilización de Nplate[®] como tratamiento de segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada.⁶

¿PUEDE NPLATE[®] OFRECER UNA OPORTUNIDAD A SUS PACIENTES?

 Inicio

 Referencias

 Ficha técnica

En los ensayos pivotaes de 24 semanas en los que los pacientes habían sido refractarios a los tratamientos previos para la PTIP:⁷

El 8% (7/83) de los pacientes mantuvieron recuentos plaquetarios hemostáticos* 12 semanas después de interrumpir el tratamiento con Nplate[®].

Cada vez existen más evidencias que confirman que algunos pacientes pueden mantener recuentos plaquetarios hemostáticos* después de interrumpir el tratamiento con Nplate[®].⁸⁻⁹

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras interrumpir el tratamiento con romiplostim. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y tratados médicamente para evitar las hemorragias tras la suspensión del tratamiento con romiplostim.⁶

* 50-200 x 10⁹/L.

ESTUDIOS DE CASOS DE REMISIÓN

Los pacientes con PTI persistente (3-12 meses tras el diagnóstico) habían conseguido mantener recuentos plaquetarios hemostáticos* **sin tratamiento**.⁸

- Inicio de Nplate® entre 0,6 y 0,8 años después del diagnóstico.
- Entre 75 y 139 semanas de Nplate®.

En base a dos estudios diferentes, los pacientes con PTI crónica (> 12 meses tras el diagnóstico) habían conseguido mantener recuentos plaquetarios hemostáticos* **sin tratamiento**.⁸⁻⁹

- Inicio de Nplate® 5 años de mediana después del diagnóstico (intervalo: 1,3 – 49 años).
- 90 semanas de mediana de Nplate® (intervalo: 37 – 123 semanas).

Bussel et al., 2011⁸

Años desde el diagnóstico	Esplenectomía	Semanas de tratamiento con Nplate®	Duración del recuento plaquetario hemostático
0,6	No	75	≥ 6 meses
0,6	No	75	≥ 6 meses
0,8 [†]	Sí	139	≥ 6 meses

Bussel et al., 2011⁸

Años desde el diagnóstico	Esplenectomía	Semanas de tratamiento con Nplate®	Duración del recuento plaquetario hemostático
1,3 [‡]	Sí	37	≥ 6 meses
3,3	No	65	≥ 6 meses
4,2 [‡]	Sí	129	≥ 6 meses
5,5 [‡]	Sí	115 [‡]	≥ 6 meses
Desconocido	No	123	≥ 6 meses

Newland et al., 2011⁹

6,5 [‡]	Si	24 [‡]	54 meses
6,5 [‡]	No	20	43 meses
9	No	234	16 meses
49 [‡]	Sí	52	9 meses

Nplate® puede considerarse como tratamiento de segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada.⁶

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras interrumpir el tratamiento con romiplostim. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y tratados médicamente para evitar las hemorragias tras la suspensión del tratamiento con romiplostim.⁶

* 50–200 x 10⁹/L durante un mínimo de 6 meses.

† El paciente fue esplenectomizado.

‡ El paciente recibió una dosis máxima de Nplate® de 15 µg/kg/semana.²⁻³ La dosis máxima permitida en ficha técnica es 10 µg/kg/semana.^{5,6}

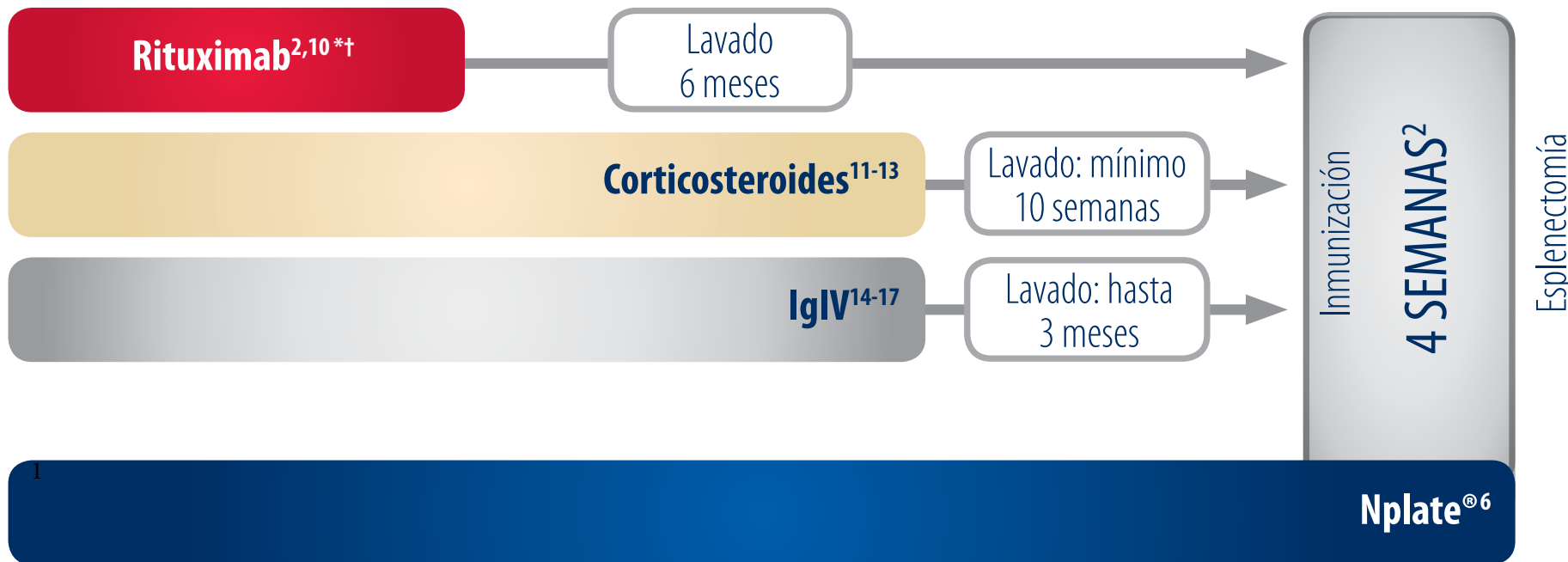
NPLATE® AYUDA A LIMITAR LA TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

Inicio

Referencias

Ficha técnica

- Como los pacientes esplenectomizados presentan un riesgo crónico de infección incontrolada con un mal resultado, los pacientes se vacunan (preferentemente 4 semanas antes de la esplenectomía) para *S. Pneumoniae*, *N. Meningitidis* y *H. Influenzae*.²
- Muchas terapias inmunosupresoras requieren un período de lavado para garantizar la eficacia de la inmunización.¹⁰⁻¹⁷



- Rituximab: es posible que las vacunas no sean eficaces en los pacientes que hayan recibido rituximab durante los 6 meses previos.^{2,10}
- Corticosteroides: reduce la eficacia de las vacunas inactivas durante 10 semanas; no se pueden poner vacunas con microorganismos vivos durante 10 semanas (con altas dosis de corticosteroides sistémicos).¹¹⁻¹³

- IgIV: anula la eficacia de las vacunas con microorganismos vivos atenuadas entre 6 semanas y 3 meses (hasta 1 año en caso de sarampión).¹⁴⁻¹⁷
- **Nplate®: Nplate es un agonista del receptor de la trombopoyetina, su ficha técnica no recoge impacto conocido en la efectividad de las vacunas.**⁶

* Rituximab no está aprobado para el tratamiento de la PTI.¹

† No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con rituximab.¹⁰

REFERENCIAS

1. Neunert C, Lim W, Crowther M *et al.* Clinical Trials and Observations – Platelets and Thrombopoiesis – Thrombosis and Hemostasis. *Blood* 2011;117(16):4190–4207.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–186.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386–2393.
4. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour purpura thrombopenique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Disponible en: www.has-sante.fr. Fecha de acceso: Marzo 2013.
5. Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, *et al.* Diagnostik und Therapie der Immnthrombozytopenie. *Onkologie* 2010;33(suppl 3):2–20.
6. Nplate® (romiplostim). Ficha técnica. Laboratorios Amgen. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf. Fecha de acceso: Marzo 2013.
7. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, *et al.* Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395–403.
8. Bussel JB, Rodeghiero F, Lyons RM, *et al.* Sustained Hemostatic Platelet Counts in Adults with Immune Thrombocytopenia (ITP) Following Cessation of Treatment with the TPO Receptor Agonist Romiplostim: Report of 9 Cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Dic 2011; abstract 3281. Disponible en: <http://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper36500.html>. Fecha de acceso: Marzo 2013.
9. Newland A, Cervinek L, Eggermann J, *et al.* Sustained Hemostatic Platelet Counts in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) Following Cessation of Romiplostim – Four European Case Studies. *Haematologica (EHA Annual Meeting Abstracts)*, Junio 2011; abstract 0237.
10. MabThera® (rituximab). Ficha técnica. Roche. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Fecha de acceso: Marzo 2013.
11. Fortecortín (dexametasona). Ficha Técnica. Merck. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70032&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Fecha de acceso: Marzo 2013.
12. Urbason® (metilprednisolona) Ficha técnica. Sanofi Aventis. Disponible en: <http://www.mims.co.uk/Drugs/endocrine/inflammatory-disorders/medrone/>. Fecha de acceso: Marzo 2013.
13. Dacortín (prednisona). Ficha técnica. Merck. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=47863&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Fecha de acceso: Marzo 2013.
14. Flebogammadif® (immunoglobulin). Ficha técnica. Grifols. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf. Fecha de acceso: Marzo 2013.
15. Intratect® (immunoglobulin). Ficha técnica. Biotest. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72294&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Fecha de acceso: Marzo 2013.
16. Kiovig® (immunoglobulin). Ficha técnica. Baxter Healthcare. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf. Fecha de acceso: Marzo 2013.
17. Privigen® (immunoglobulin). Ficha técnica. Behring. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf. Fecha de acceso: Marzo 2013.

 Inicio

 Referencias

 Ficha técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nplate 250 y 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial contiene 250 µg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen liberado de 0,5 ml de solución contiene 250 µg de romiplostim (500 µg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 µg de romiplostim. Cada vial contiene 500 µg de romiplostim. Tras la reconstitución, un volumen liberado de 1 ml de solución contiene 500 µg de romiplostim (500 µg/ml). En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 µg de romiplostim. Romiplostim se produce mediante tecnología del ADN recombinante en *Escherichia coli* (*E. coli*). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo es blanco. El disolvente es un líquido transparente incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Nplate está indicado para pacientes adultos esplenectomizados con Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). Se puede considerar la utilización de Nplate como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de patologías hematológicas. **Posología:** Nplate debe administrarse una vez a la semana en forma de inyección subcutánea. *Dosis inicial.* La dosis inicial de romiplostim es de 1 µg/kg calculada en función del peso corporal real. *Cálculo de la dosis :*

Dosis inicial o posteriores una vez a la semana:	Peso* en kg x dosis en µg/kg = dosis individual del paciente en µg.
Volumen de administración:	Dosis en µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = cantidad que hay que inyectar en ml
Ejemplo:	La dosis inicial de un paciente de 75 kg es de 1 µg/kg de romiplostim. Dosis individual del paciente = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg La cantidad correspondiente de solución de Nplate que hay que inyectar = 75 µg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ µg}}$ = 0,15 ml
*Al calcular la dosis de romiplostim debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. Los futuros ajustes de la dosis se basarán únicamente en los cambios en los recuentos plaquetarios y se realizarán en incrementos de 1 µg/kg (consultar la siguiente tabla).	

Ajustes de la dosis. Para calcular la dosis debe utilizarse siempre el peso corporal real del paciente en el momento de iniciar el tratamiento. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 µg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$. Hay que evaluar los recuentos plaquetarios semanalmente hasta alcanzar un recuento estable ($\geq 50 \times 10^9/l$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis). Posteriormente hay que evaluar los recuentos plaquetarios mensualmente. No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de 10 µg/kg. Ajustar la dosis de la siguiente manera:

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

Debido a la variabilidad interindividual de la respuesta plaquetaria, en algunos pacientes el recuento plaquetario puede caer bruscamente por debajo de 50 x 10⁹/l tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento. En estos casos, si es clínicamente adecuado, pueden considerarse niveles de corte del recuento plaquetario mas elevados para la reducción de dosis (200 x 10⁹/l) y la interrupción del tratamiento (400 x 10⁹/l) de acuerdo con el criterio médico. La pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado debe motivar la búsqueda de los factores causales (ver sección 4.4, pérdida de respuesta a romiplostim). *Interrupción del tratamiento.* Debe interrumpirse la administración de romiplostim si, tras cuatro semanas de tratamiento a la mayor dosis semanal de 10 µg/kg, el recuento plaquetario no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente relevantes. Los pacientes deben ser evaluados clínicamente de forma periódica y el médico que administra el tratamiento debe decidir la continuación del mismo de manera individual. Es posible que reaparezca la trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).* No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad (ver sección 5.1). Aunque según estos datos no se requiere un ajuste de la pauta posológica en pacientes de edad avanzada, se aconseja precaución, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes de edad avanzada incluidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de romiplostim en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. *Insuficiencia hepática.* No se recomienda utilizar romiplostim en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal en pacientes con trombocitopenia asociada a insuficiencia hepática tratada con agonistas de la trombopoyetina (TPO) (ver sección 4.4). Si el uso de romiplostim se considera necesario, el recuento de plaquetas debe vigilarse estrechamente para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. *Insuficiencia renal.* No se han realizado ensayos clínicos formales en estas poblaciones de pacientes. Nplate debe administrarse con precaución a estos pacientes. *Forma de administración.* Vía subcutánea. Una vez reconstituido el polvo, la solución inyectable de Nplate se administra por vía subcutánea. El volumen de inyección puede ser muy pequeño. Durante la preparación de Nplate, se debe tener cuidado en el cálculo de la dosis y de la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para preparaciones inyectables. Debe prestarse una atención especial para asegurar que el volumen apropiado de Nplate se extrae del vial para la administración subcutánea. Debe emplearse una jeringa con graduaciones de 0,01 ml. Los pacientes que tienen un recuento plaquetario estable $\geq 50 \times 10^9 / l$ durante al menos 4 semanas sin ajuste de la dosis, según el criterio del médico supervisor, pueden autoadministrarse la solución inyectable de Nplate. Los pacientes elegibles para la autoadministración de Nplate deben estar formados en estos procedimientos. Después de las primeras 4 semanas de autoadministración, el paciente debe ser supervisado de nuevo mientras realiza la reconstitución y administración de Nplate. Sólo los pacientes que demuestren capacidad de reconstituir y autoadministrarse Nplate, pueden seguir haciéndolo. Para consultar las instrucciones de reconstitución de Nplate antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las proteínas derivadas de *E. coli*. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o bien son potenciales efectos de clase, basados en el mecanismo de acción farmacológica de los estimuladores del receptor de la TPO. Reparación de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento. Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras interrumpir el tratamiento con romiplostim. Si se suspende el tratamiento con romiplostim mientras están siendo administrados medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, aumenta el riesgo de hemorragias. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto ante un posible descenso del recuento plaquetario y tratados médicamente para evitar las hemorragias tras la suspensión del tratamiento con romiplostim. Se recomienda que, si se interrumpe el tratamiento con romiplostim, se reinicie el tratamiento para la PTI conforme a las recomendaciones de tratamiento actuales. El tratamiento médico adicional puede incluir la interrupción del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios y/o ambos, la reversión de la anticoagulación o el tratamiento complementario con plaquetas. Aumento de la reticulina en la médula ósea. Se cree que el aumento de la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la TPO, que conlleva un aumento de la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, que en consecuencia liberarán citocinas. Los cambios morfológicos de las células de la sangre periférica pueden sugerir un aumento de la reticulina, que puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea. Por tanto, se recomienda realizar análisis para detectar anomalías morfológicas celulares utilizando un frotis sanguíneo periférico y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con romiplostim. Ver la sección 4.8 para obtener información relativa a los aumentos de reticulina observados durante los ensayos clínicos con romiplostim. Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis sanguíneo periférico anormal en los pacientes, deberá interrumpirse la administración de romiplostim, se realizará una exploración física y se valorará la necesidad de realizar una biopsia de médula ósea con la tinción adecuada para detectar la presencia de reticulina. Si se encuentra disponible, deberá compararse con una biopsia de médula ósea anterior. Si se mantiene la eficacia pero se observa en los pacientes un frotis sanguíneo periférico anormal, el médico deberá seguir el criterio clínico adecuado, que incluye valorar la realización de una biopsia de médula ósea y deberá evaluar de nuevo los riesgos y beneficios de romiplostim y las opciones alternativas para el tratamiento de la PTI. Complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Los recuentos plaquetarios por encima del intervalo normal suponen un riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. La incidencia de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos observada en los ensayos clínicos fue 6,0% con romiplostim y 3,6% con placebo. Se debe tener precaución cuando se administre romiplostim a pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo incluyendo, pero no limitados a, factores hereditarios (por ej. Factor V Leiden) o factores de riesgo adquiridos (por ej. deficiencia ATIII, síndrome antifosfolípido), edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, neoplasias, anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía/traumatismo, obesidad y fumadores. Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos (ATEs), incluyendo trombosis venosa portal, en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben romiplostim. Romiplostim debe utilizarse con precaución en estas poblaciones. Deben seguirse las recomendaciones para el ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Errores de medicación. Los errores de medicación, incluyendo sobredosis e infradosis, se han notificado en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis puede dar lugar a un aumento excesivo de los recuentos plaquetarios asociados con las complicaciones trombóticas/ tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, discontinuar Nplate y supervisar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosificación y administración. Una dosis insuficiente puede dar lugar a unos recuentos plaquetarios menores de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben controlarse en los pacientes que reciben Nplate (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9). Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes. El balance beneficio/riesgo para romiplostim se ha establecido favorable sólo para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a PTI crónica y no se debe utilizar romiplostim en otras condiciones clínicas asociadas a trombocitopenia. El diagnóstico de la PTI en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia, en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 60 años de edad, que presenten síntomas sistémicos o signos anormales, tales como las células blásticas periféricas aumentadas. En estudios clínicos con romiplostim para el tratamiento de pacientes con SMD, se notificaron casos de un incremento transitorio del recuento de células blásticas y casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con SMD tratados con romiplostim se interrumpió prematuramente debido a un exceso en el número de progresiones de la enfermedad a LMA y un aumento en los blastos circulantes de más del 10% en pacientes que recibían romiplostim. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA en comparación con los de SMD de riesgo más bajo. Romiplostim no se debe utilizar para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD ni a ninguna otra causa de trombocitopenia que no sea la PTI, fuera de ensayos clínicos. Pérdida de respuesta a romiplostim. Una pérdida de respuesta o la incapacidad de mantener una respuesta plaquetaria con el tratamiento con romiplostim dentro del intervalo de dosis recomendado, debe motivar la búsqueda de los factores causales incluyendo la inmunogenicidad (ver sección 4.8) y el aumento de reticulina en la médula ósea (ver más arriba). Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos. Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (incremento) en ensayos toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) pero no en pacientes con PTI. Debería considerarse la monitorización de dichos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. Se desconocen las interacciones potenciales de romiplostim con medicamentos administrados conjuntamente a consecuencia de la unión a las proteínas plasmáticas. Los medicamentos empleados en el tratamiento de la PTI en combinación con romiplostim en ensayos clínicos fueron corticosteroides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) e inmunoglobulina anti-D. Cuando se combine romiplostim con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar recuentos plaquetarios fuera del intervalo recomendado (ver sección 4.2). Debe reducirse o interrumpirse la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina cuando se administran en combinación con romiplostim (ver sección 5.1). Cuando se reduzcan o interrumpan otros tratamientos para la PTI deben controlarse los recuentos plaquetarios a fin de evitar que se sitúen fuera del intervalo recomendado (ver sección 4.2). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo. No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de romiplostim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva tales como traspaso de la barrera placentaria y aumento de los recuentos plaquetarios fetales en ratas (ver sección 5.3). Romiplostim está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia. Se desconoce si

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

Fertilidad. No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: En los ensayos clínicos, algunos pacientes experimentaron episodios de mareos transitorios de leves a moderados, que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad. Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, la incidencia global de todas las reacciones adversas en pacientes tratados con romiplostim fue de 91,5% (248/271). La duración media de exposición a romiplostim en esta población en estudio fue de 50 semanas. **Listado tabulado de acontecimientos adversos.** Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Gripe Infección localizada Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Mieloma múltiple Mielofibrosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trastornos de la médula ósea* Trombocitopenia*	Anemia Anemia aplásica Insuficiencia de la médula ósea Leucocitosis Esplenomegalia Trombocitanemia Recuento plaquetario aumentado Recuento plaquetario anormal
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Anorexia Pérdida de apetito Deshidratación Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Migraña Parestesia	Clonus Disgeusia Hipoestesia Hipogeusia Neuropatía periférica Trombosis del seno transversal
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival Alteración de la acomodación visual Ceguera Alteración ocular Prurito ocular Aumento del lagrimeo Papiloedema Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Frecuencia cardíaca aumentada



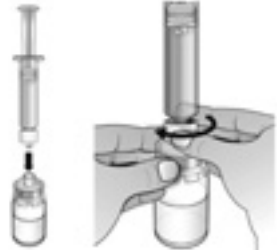








Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Trombosis venosa profunda Hipotensión Embolismo periférico Isquemia periférica Flebitis Tromboflebitis superficial Trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar*	Tos Rinorrea Garganta seca Disnea Congestión nasal Dolor al respirar
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia	Vómitos Hemorragia rectal Mal aliento Disfagia Trastorno del reflujo gastroesofágico Hematoquecia Hemorragia bucal Malestar estomacal Estomatitis Decoloración dental
Trastornos hepato biliares			Trombosis venosa portal Aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Equimosis Erupción	Alopecia Reacción de fotosensibilidad Acné Dermatitis de contacto Sequedad de piel Eczema Eritema Erupción exfoliativa Crecimiento de pelo anormal Prurigo Púrpura Erupción papular Erupción pruriginosa Nódulos en la piel Olor anormal de la piel Urticaria



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmo muscular Dolor en las extremidades Dolor en la espalda Dolor de huesos	Tensión muscular Debilidad muscular Dolor en el hombro Espasmo muscular
Trastornos renales y urinarios			Presencia de proteínas en orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico Enfermedad semejante a la gripe Dolor Astenia Pirexia Escalofríos Irritación en el lugar de la inyección	Hemorragia en el lugar de la inyección Dolor en el pecho Irritabilidad Malestar Edema facial Sensación de calor Sensación de inquietud
Exploraciones complementarias			Aumento de presión arterial Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la temperatura corporal Pérdida de peso Aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

*ver sección 4.4. **Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de erupción, urticaria y angioedema. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. Además, las reacciones listadas a continuación han sido consideradas relacionadas con el tratamiento con romiplostim. *Trombocitosis.* Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 3 acontecimientos de trombocitosis, n = 271. No se notificaron secuelas clínicas relacionadas con el recuento plaquetario elevado en ninguno de los 3 pacientes. *Trombocitopenia después de la interrupción del tratamiento.* Basándose en un análisis de todos los pacientes adultos con PTI que recibían romiplostim en 4 ensayos clínicos controlados y 5 no controlados, se notificaron 4 acontecimientos de trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento, n = 271 (ver sección 4.4). *Progresión de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) existentes.* En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con SMD, se interrumpió prematuramente el tratamiento con romiplostim debido a un incremento numérico de casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA y aumento transitorio en el recuento de células blásticas en pacientes tratados con romiplostim comparado con placebo. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación RAEB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA (ver sección 4.4). La supervivencia global fue similar al placebo. *Aumento de la reticulina en la médula ósea.* En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de romiplostim en 4 de 271 pacientes debido a la aparición de depósitos de reticulina en la médula ósea. En 6 pacientes adicionales, se observó reticulina tras biopsia de la médula ósea (ver sección 4.4). *Inmunogenicidad.* En ensayos clínicos, pacientes adultos con PTI presentaron anticuerpos anti romiplostim. Mientras que el 5,8% y 3,9% de los sujetos fueron positivos al desarrollo de anticuerpos de unión anti romiplostim y TPO respectivamente, sólo 2 sujetos (0,4%) fueron positivos a anticuerpos neutralizantes anti romiplostim. Sin embargo, estos anticuerpos no generaron una reacción cruzada con la TPO endógena. Cuatro meses después del final de la administración, ambos sujetos fueron negativos a anticuerpos neutralizantes anti romiplostim. La incidencia de anticuerpos pre-existentes anti romiplostim y TPO fue del 8,0% y 5,4%, respectivamente. Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se origine inmunogenicidad. Si existe sospecha de formación de anticuerpos neutralizantes, ha de ponerse en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización (ver sección 6 del prospecto) para realizar una prueba de anticuerpos. Reacciones adversas procedentes de la notificación espontánea: No se puede estimar la categoría de la frecuencia de las reacciones adversas identificadas por medio de la notificación espontánea que no se han notificado en los ensayos clínicos (frecuencia: no conocida). Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización incluyen: Trastorno vascular: eritromelalgia. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** No se observaron acontecimientos adversos en ratas a las que se administró una dosis única de 1000 µg/kg o en monos tras la administración repetida de romiplostim a 500 µg/kg (100 ó 50 veces la dosis clínica máxima de 10 µg/kg, respectivamente). En caso de sobredosis, los recuentos plaquetarios pueden aumentar excesivamente y dar lugar a complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios son excesivamente elevados, interrumpir Nplate y monitorizar el recuento plaquetario. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración (ver secciones 4.2 y 4.4). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Manitol (E421), Sacarosa, L-histidina, Ácido clorhídrico (para ajuste del pH), Polisorbato 20, Disolvente: Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez:** Vial: 3 años. Después de la reconstitución: Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C y durante 24 horas entre 2°C y 8°C, si se mantiene protegido de la luz y en el vial original. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25°C ó 24 horas en la nevera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Puede estar temporalmente fuera de la nevera durante un período máximo de 24 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C). Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Polvo: Vial de 5 ml (vidrio transparente tipo 1) con tapón (caucho clorobutilo), precinto (aluminio) y una cápsula de cierre del tipo *flip-off* (polipropileno). Disolvente: Jeringa precargada (vidrio transparente tipo 1 con émbolo de goma de bromobutilo) que contiene 0,72 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución. Jeringa precargada (vidrio transparente tipo 1 con émbolo de goma de bromobutilo) que contiene 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución. Tamaño del envase: Nplate se suministra en 1 envase o en envase múltiple con 4 envases. Cada envase contiene: 1 vial de 250 microgramos de romiplostim. 1 vial de 500 microgramos de romiplostim. 1 jeringa precargada que contiene 0,72 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución. 1 jeringa precargada que contiene 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables para reconstitución. 1 émbolo para la jeringa precargada. 1 adaptador del vial estéril. 1 jeringa estéril de 1 ml con cierre Luer. 1 aguja de seguridad estéril. 4 toallitas de alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Nplate es un medicamento estéril pero sin conservantes y está indicado para un solo uso. Nplate debe reconstituirse siguiendo las recomendaciones de buena práctica aséptica. Nplate 250 microgramos polvo para solución inyectable debe reconstituirse con 0,72 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen liberado de 0,5 ml. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 250 µg de romiplostim. Nplate 500 microgramos polvo para solución inyectable debe reconstituirse con 1,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para producir un volumen liberado de 1 ml. En cada vial se incluye una cantidad adicional para garantizar que se puedan administrar 500 µg de romiplostim. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 25°C ó 24 horas en la nevera (entre 2°C y 8°C), protegido de la luz.

<p>1. Retire la cápsula de cierre de plástico del vial que contiene el polvo de Nplate y limpie el tapón de goma con la toallita de alcohol suministrada.</p>	
<p>2. Acople el adaptador del vial al vial de Nplate despegando la tapa de papel del adaptador del vial, manteniendo el adaptador del vial en su envase. Manteniendo el vial sobre una mesa, presione hacia abajo el adaptador del vial hacia el centro del vial hasta que esté bien sujeto.</p> <p>Nota: Para prevenir la contaminación del producto, no toque la punta del adaptador del vial o cierre Luer.</p>	
<p>3. Retire y deseche el envase del adaptador del vial.</p>	
<p>4. Una el émbolo a la jeringa precargada de agua para preparaciones inyectables, enroscando el émbolo en sentido de las agujas del reloj dentro de la jeringa, hasta que note una pequeña resistencia.</p>	
<p>5. Sujutando la jeringa precargada de agua para preparaciones inyectables con una mano, doble la punta de la cubierta de plástico blanco hacia abajo con la otra mano. Esto romperá el precinto de la cubierta de plástico blanco. Una vez el precinto esté roto, tire de la cubierta para separar la tapa de goma gris de la punta de plástico transparente de la jeringa.</p>	
<p>6. Manteniendo el vial sobre una mesa, acople la jeringa precargada con agua para preparaciones inyectables al adaptador del vial: sostenga la parte externa del adaptador del vial con una mano y enrosque la punta de la jeringa en sentido de las agujas del reloj en el adaptador con la otra mano, hasta que note una pequeña resistencia.</p>	
<p>7. Inyecte muy lentamente y con cuidado toda el agua dentro del vial con el polvo. El agua debe caer lentamente sobre el polvo. Remueva SUAVEMENTE el vial hasta que se disuelva todo el polvo y el líquido del vial sea transparente e incoloro.</p> <p>No sacuda el vial.</p> <p>Nota: Desde un punto de vista microbiológico, debe utilizarse el producto inmediatamente después de la reconstitución. Si el producto reconstituido no se usa inmediatamente, no retire la jeringa del adaptador del vial para conservar la integridad microbiológica.</p>	 <p>NOTA: La disolución completa del polvo puede tardar hasta 2 minutos.</p>
<p>Antes de continuar: Inspeccione visualmente la solución reconstituida de partículas y/o decoloración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora y no debe administrarse si se observan partículas y/o decoloración. Asegúrese de que la solución está completamente disuelta antes de retirar la jeringa.</p>	
<p>8. Retire la jeringa precargada vacía del adaptador del vial.</p>	
<p>9. Saque la jeringa de administración de 1 ml del envase. Una la jeringa de 1 ml al adaptador del vial de la solución reconstituida girando la punta de la jeringa en el adaptador del vial hasta que note una pequeña resistencia.</p>	

<p>10. Ponga boca abajo el conjunto de jeringa y vial, de manera que el vial del producto reconstituido quede por encima de la jeringa. Retire toda la solución del medicamento en la jeringa de administración.</p> <p>Asegúrese que el émbolo permanece en la jeringa.</p>	
<p>11. Asegúrese de que la jeringa de administración contiene la cantidad correcta de solución para la dosis del paciente, devolviendo cualquier exceso de solución al vial.</p> <p>Nota: Saque todas las burbujas de aire de la jeringa para asegurar que la jeringa contiene la cantidad exacta de solución.</p>	
<p>12. Desenrosque la jeringa de administración del adaptador del vial.</p> <p>Acople la aguja de seguridad a la jeringa de administración cargada girando la aguja en sentido horario dentro de la punta del cierre Luer de la jeringa.</p>	
<p>13. Prepare el lugar de inyección con una toallita nueva de alcohol. Tire de la cubierta de seguridad rosa hacia la jeringa alejándola de la aguja.</p> <p>Retire el protector transparente de la aguja preparada sosteniendo la jeringa en una mano y tirando del protector cuidadosamente con la otra mano.</p>	
<p>14. Administre la inyección subcutánea siguiendo los protocolos locales y una buena técnica aséptica.</p>	
<p>15. Tras la inyección, presione la tapa rosa de seguridad empujándola hacia delante con la misma mano hasta que oiga un clic o note que se ha cerrado.</p>	
<p>16. Deseche inmediatamente la jeringa y la aguja en un contenedor homologado para objetos punzantes.</p>	

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Amgen Europe B.V. Minervum 7061. 4817 ZK Breda. Países Bajos. **8. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Uso hospitalario. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Envase con 1 vial de Nplate® 250 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable PVL 602,50 €, PVP 658,41 €, 684,75 € (IVA), Nplate® 500 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable PVL 1.205 €, PVP 1.260,91 €, 1.311,35 € (IVA). **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 27 junio 2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

