

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nplate 125 microgramas pó para solução injetável  
Nplate 250 microgramas pó para solução injetável  
Nplate 500 microgramas pó para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nplate 125 microgramas pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 125 mcg de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,25 ml de solução contém 125 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). Adicionalmente, inclui-se um acréscimo de solução em cada frasco para injetáveis para garantir que podem ser administrados 125 mcg de romiplostim.

### Nplate 250 microgramas pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 250 mcg de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,5 ml de solução contém 250 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). Adicionalmente, inclui-se um acréscimo de solução em cada frasco para injetáveis para garantir que podem ser administrados 250 mcg de romiplostim.

### Nplate 500 microgramas pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 500 mcg de romiplostim. Após reconstituição um volume de administração de 1 ml de solução contém 500 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). Adicionalmente, inclui-se um acréscimo de solução em cada frasco para injetáveis para garantir que podem ser administrados 500 mcg de romiplostim.

Romiplostim é produzido em *Escherichia coli* (*E. coli*) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para injetável).

O pó é branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Adultos:

Nplate é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) em doentes adultos, refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

Doentes pediátricos:

Nplate é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes pediátricos com um ano de idade ou mais, refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas.

### Posologia

Nplate deve ser administrado uma vez por semana por injeção subcutânea.

#### *Dose inicial*

A dose inicial de romiplostim é de 1 mcg/kg com base no peso corporal atual.

#### *Cálculo da dose*

O volume de romiplostim a administrar é calculado com base no peso corporal, dose necessária e concentração do produto.

**Tabela 1. Orientações para calcular a dose individual por doente e o volume de romiplostim a administrar**

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose individual por doente (mcg)                | <p>Dose individual por doente (mcg) = peso (kg) x dose em mcg/kg</p> <p>No início do tratamento deve ser sempre usado o peso corporal atual para calcular a dose inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Em adultos, os ajustes posteriores da dose baseiam-se apenas nas alterações da contagem de plaquetas.</li><li>Em doentes pediátricos, os ajustes posteriores da dose baseiam-se nas alterações da contagem de plaquetas e <b>nas alterações do peso corporal</b>. É recomendada a reavaliação do peso corporal a cada 12 semanas.</li></ul> |
| Se a dose individual por doente é $\geq 23$ mcg | <p>Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito na secção 6.6. A concentração final é 500 mcg/ml.</p> <p>Volume a administrar (ml) = Dose individual por doente (mcg) / 500 mcg/ml (Arredondar o volume à centésima de ml mais próxima)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Se a dose individual por doente é $< 23$ mcg    | <p>É necessária uma diluição para assegurar a precisão da dosagem. Reconstituir o produto liofilizado e posteriormente diluir conforme descrito na secção 6.6. A concentração final é 125 mcg/ml.</p> <p>Volume a administrar (ml) = Dose individual por doente (mcg) / 125 mcg/ml (Arredondar o volume à centésima de ml mais próxima)</p>                                                                                                                                                                                                                     |
| Exemplo                                         | <p>Doente com 10 kg inicia romiplostim a 1 mcg/kg.</p> <p>Dose individual por doente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg</p> <p>Uma vez que a dose é <math>&lt; 23</math> mcg, é necessária uma diluição para assegurar a precisão da dosagem. Reconstituir o produto liofilizado e posteriormente diluir conforme descrito na secção 6.6. A concentração final é 125 mcg/ml.</p> <p>Volume a administrar (ml) = 10 mcg / 125 mcg/ml = 0,08 ml</p>                                                                                                                |

### *Ajustes da dose*

Deve ser usado o peso corporal atual de um indivíduo no início da terapêutica para calcular a dose. A dose semanal de romiplostim deve ser aumentada com incrementos de 1 mcg/kg até o doente 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 2) de forma a manter a contagem de plaquetas dentro dos valores recomendados. Ver a tabela 2, em baixo, para ajuste e monitorização da dose. Uma dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

**Tabela 2. Orientação para ajuste da dose baseado na contagem de plaquetas**

| Contagem de plaquetas ( $\times 10^9/l$ ) | Ação                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50                                      | Aumentar a dose semanal em 1 mcg/kg                                                                                                                                                                     |
| > 150 durante duas semanas consecutivas   | Reduzir a dose semanal em 1 mcg/kg                                                                                                                                                                      |
| > 250                                     | Não administrar, continuar a avaliar a contagem de plaquetas semanalmente<br>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 doentes a contagem de plaquetas pode cair abruptamente abaixo dos  $50 \times 10^9/l$  após uma redução da dose ou descontinuação do tratamento. Nestes casos, se clinicamente apropriado, pode ser considerado um valor de referência mais elevado para a redução da 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 insucesso da manutenção de resposta plaquetária com romiplostim dentro do intervalo de doses recomendado deve desencadear uma procura dos fatores causais (ver secção 4.4, perda de resposta ao romiplostim).

### *Descontinuação do tratamento*

O tratamento com romiplostim deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas não aumentar para um valor suficiente para evitar uma hemorragia clinicamente significativa após quatro semanas de terapêutica com romiplostim com a dose semanal mais elevada de 10 mcg/kg.

Os doentes devem ser avaliados clinicamente de forma periódica e a continuação do tratamento deve ser decidida pelo médico de forma individual e em doentes não esplenectomizados deve ser incluída avaliação relativa à esplenectomia. É previsível que haja recorrência da trombocitopenia quando o tratamento é descontinuado (ver secção 4.4).

### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não se observou qualquer diferença global em termos de segurança ou de eficácia nos doentes com  $< 65$  e  $\geq 65$  anos de idade (ver secção 5.1). Embora, com base nestes dados, não seja necessário fazer qualquer ajuste da dose em doentes idosos, aconselha-se precaução tendo em consideração o baixo número de doentes idosos incluídos até à data nos ensaios clínicos.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de romiplostim em crianças com idade inferior a um ano não foram ainda estabelecidas.

### *Doentes com compromisso hepático*

Romiplostim não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (classificação  $\geq 7$  na escala de Child-Pugh) exceto se os benefícios esperados excederem os riscos identificados de trombose da veia porta nos doentes com trombocitopenia associada a insuficiência hepática tratados com agonistas da trombopoietina (TPO) (ver secção 4.4).

Se a utilização de romiplostim for considerada necessária, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada cuidadosamente para minimizar o risco de complicações tromboembólicas.

### *Doentes com compromisso renal*

Não foram efetuados quaisquer ensaios clínicos formais nestas populações de doentes. Nplate deve ser utilizado com precaução nestas populações.

### Modo de administração

Para via subcutânea.

Após a reconstituição do pó, a solução de Nplate para injeção é administrada subcutaneamente. O volume de injeção pode ser muito pequeno. Devem ser tomadas precauções durante a preparação de Nplate, ao calcular a dose e na reconstituição com o volume correto de água para preparações injetáveis. Se a dose individual por doente calculada for inferior a 23 mcg, é necessária uma diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes, de forma a assegurar a precisão da dosagem (ver secção 6.6). Devem ser tomados cuidados especiais para assegurar que o volume apropriado de Nplate é retirado do frasco para injetáveis para a administração subcutânea – deve ser utilizada uma seringa graduada de 0,01 ml.

A autoadministração de Nplate não é permitida em doentes pediátricos.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a proteínas derivadas de *E. coli*.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Recorrência da trombocitopenia e hemorragia após descontinuação do tratamento

É provável que haja recorrência da trombocitopenia após a descontinuação do tratamento com romiplostim. Existe um risco aumentado de hemorragia se o tratamento com romiplostim for descontinuado na presença de agentes anticoagulantes ou antiplaquetários. Aquando da descontinuação do tratamento com romiplostim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para verificar se há uma redução na contagem de plaquetas e controlados medicamente para evitar uma hemorragia. No caso de se descontinuar o tratamento com romiplostim, recomenda-se que se

reinicie o tratamento da PTI de acordo com as normas orientadoras de tratamento atuais. Uma decisão médica adicional pode incluir a cessação da terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária, reversão da anti-coagulação ou suporte plaquetário.

#### Aumento da reticulina da medula óssea

Pensa-se que o aumento da reticulina da medula óssea seja o resultado da estimulação do recetor da TPO, o que leva a um aumento do número de megacariócitos na medula óssea, os quais poderão subsequentemente libertar citocinas. O aumento da reticulina pode ser sugerido por alterações morfológicas nas células do sangue periférico e pode ser detetado por biópsia da medula óssea. Assim, recomenda-se que se façam exames para pesquisa de alterações da morfologia celular utilizando esfregaços de sangue periférico e que se efetue um hemograma completo antes e durante o tratamento com romiplostim. Ver secção 4.8 para informação sobre o aumento da reticulina observada nos ensaios clínicos com romiplostim.

No caso de se observar uma perda de eficácia e alterações no esfregaço de sangue periférico, deve descontinuar-se a administração de romiplostim, efetuar-se um exame físico e considerar ainda fazer uma biópsia da medula óssea com uma coloração apropriada para a reticulina. Se disponível, deve fazer-se uma comparação com uma biópsia da medula óssea anterior. No caso de se manter a eficácia e caso se observem alterações no esfregaço de sangue periférico dos doentes, o médico deve seguir um critério clínico adequado, incluindo considerar fazer uma biópsia da medula óssea e reavaliar o benefício-risco de romiplostim e opções alternativas de tratamento da PTI.

#### Complicações trombóticas/tromboembólicas

Foram observados acontecimentos trombóticos/tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e enfarte do miocárdio, com a utilização de romiplostim na população com PTI. Estes acontecimentos ocorreram independentemente da contagem de plaquetas (ver secção 4.8). A incidência de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos observados nos ensaios clínicos foi 6,0% com romiplostim e 3,6% com placebo. Deve ter-se precaução ao administrar romiplostim em doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo incluindo mas não limitado a fatores de risco inerentes (p. ex., Fator V de Leiden) ou adquiridos (p. ex., deficiência de ATIII, síndrome antifosfolipídica), idade avançada, doentes com longos períodos de imobilização, doenças malignas, contracetivos e terapia de substituição hormonal, cirurgia/trauma, obesidade e fumadores. Recomenda-se a monitorização dos doentes para a deteção de sinais e sintomas de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos e o tratamento imediato de acordo com as orientações institucionais e a prática clínica corrente.

Foram notificados casos de acontecimentos tromboembólicos (ATE), incluindo trombose da veia porta, em doentes com doença hepática crónica a receber romiplostim. Romiplostim deve ser utilizado com precaução nestas populações. Devem seguir-se as normas orientadoras para ajuste da dose (ver secção 4.2).

#### Erros de medicação

Foram notificados casos de erros de medicação, que incluem sobredosagem e subdosagem, em doentes a receber Nplate, devem ser seguidas as orientações para cálculo e ajuste da dose. Em alguns doentes pediátricos, a precisão da dosagem necessita de um passo adicional de diluição após a reconstituição, o que pode aumentar o risco para erros de medicação (ver secção 4.2).

A sobredosagem pode conduzir a um aumento excessivo na contagem de plaquetas associada com complicações trombóticas/tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas estiver excessivamente aumentada, descontinuar o Nplate e monitorizar a contagem de plaquetas. Reiniciar o tratamento com Nplate de acordo com as recomendações de dose e administração. A subdosagem pode conduzir a uma contagem de plaquetas inferior ao esperado e a uma potencial hemorragia. Deve ser monitorizada a contagem de plaquetas em doentes a receber Nplate (ver secções 4.2, 4.4 e 4.9).

## Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) existentes

Uma relação benefício-risco positiva apenas se encontra demonstrada no tratamento de trombocitopenia associada a PTI (ver secção 4.1) e romiplostim não deve ser utilizado noutras situações clínicas associadas a trombocitopenia.

O diagnóstico de PTI em doentes adultos e idosos deverá ter sido confirmado pela exclusão de outras situações clínicas que se apresentam com trombocitopenia, em particular o diagnóstico de SMD deve ser excluído. Em condições normais deverá ter sido realizada uma aspiração e uma biópsia à medula óssea ao longo do curso da doença e do tratamento naqueles com sintomas sistémicos ou sinais fora do normal, tais como um aumento dos blastos no sangue periférico.

Em estudos clínicos em adultos, de tratamento com romiplostim em doentes com SMD, foram observados casos de aumentos transitórios da contagem de blastos e foram notificados casos de progressão da doença para LMA. Um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo, em doentes com SMD tratados com romiplostim foi prematuramente encerrado devido a um aumento numérico excessivo da progressão da doença para LMA e a um aumento na circulação de blastos superior a 10% em doentes a receber romiplostim. Dos casos de progressão da doença de SMD para LMA que foram observados, doentes com a classificação basal de SMD AREB-I (Anemia Refratária com Excesso de Blastos) tiveram maior probabilidade de sofrer progressão de doença para LMA comparativamente aos doentes com SMD de baixo risco.

Romiplostim não pode ser usado no tratamento da trombocitopenia devida a SMD ou a qualquer outra causa de trombocitopenia além da PTI fora do âmbito de ensaios clínicos.

## Perda de resposta ao romiplostim

Uma perda de resposta ou uma falha na manutenção da resposta plaquetária no tratamento com romiplostim com o intervalo de dose recomendado deverá desencadear a pesquisa imediata de fatores causais, incluindo imunogenicidade (ver secção 4.8) e aumento da reticulina da medula óssea (ver acima).

## Efeitos do romiplostim em glóbulos vermelhos e brancos

Foram observadas alterações nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (redução) e brancos (aumento) em estudos toxicológicos não clínicos (rato e macaco) bem como em doentes com PTI. Anemia e leucocitose concomitantes (no espaço de 4 semanas) podem ocorrer em doentes independentemente do estado da esplenectomia, contudo têm sido observadas mais frequentemente em doentes que tenham previamente sido sujeitos a esplenectomia. A monitorização destes parâmetros deve ser considerada em doentes tratados com romiplostim.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. As interações potenciais de romiplostim com medicamentos coadministrados devido à ligação às proteínas plasmáticas continuam desconhecidas.

Em ensaios clínicos, os medicamentos utilizados em combinação com romiplostim para o tratamento da PTI incluíram corticosteroides, danazol e/ou azatioprina, imunoglobulina intravenosa polivalente (IVIG) e imunoglobulina anti-D. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada quando se combina romiplostim com outros medicamentos para o tratamento da PTI, de modo a evitar que uma contagem de plaquetas fique fora do intervalo de referência recomendado (ver secção 4.2).

A utilização de corticosteroides, danazol e azatioprina pode ser reduzida ou descontinuada quando administrada em combinação com romiplostim (ver secção 5.1). A contagem de plaquetas deve ser monitorizada quando se reduz ou se descontinua qualquer tratamento para a PTI de forma a evitar valores de plaquetas inferiores aos recomendados (ver secção 4.2).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### 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 (ver secção 5.3).

Romiplostim não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Desconhece-se se romiplostim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com romiplostim tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existe informação disponível sobre fertilidade.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Nplate sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Em alguns doentes em ensaios clínicos ocorreram episódios transitórios de tonturas ligeiras a moderadas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Com base numa análise de todos os doentes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 ensaios clínicos controlados e 5 não controlados, a incidência global das reações adversas em doentes tratados com romiplostim foi de 91,5% (248/271). A duração média de exposição da população ao romiplostim nestes estudos foi de 50 semanas.

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com Nplate incluem: recorrência de trombocitopenia e hemorragia após descontinuação do tratamento, aumento da reticulina da medula óssea, complicações trombóticas/tromboembólicas, erros de medicação e progressão de SMD pré-existentes para LMA. As reações adversas observadas mais frequentemente incluem reações de hipersensibilidade (incluindo casos de erupção cutânea, urticária e angiedema) e cefaleias.

### Lista tabular de reações adversas

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de incidência dentro de cada classe de frequência e de cada classe de sistemas de órgãos da MedDRA.

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>         | <b>Muito Frequentes</b>                                | <b>Frequentes</b>                                                                                           | <b>Pouco Frequentes</b>                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeções e infestações                                                      | Infeção das vias respiratórias superiores<br>Rinite*** | Gastroenterite<br>Faringite***<br>Conjuntivite***<br>Infeção do ouvido***<br>Sinusite***/*<br>Bronquite**** | Gripe<br>Infeção localizada<br>Nasofaringite                                                                                                                                  |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) |                                                        |                                                                                                             | Mieloma múltiplo<br>Mielofibrose                                                                                                                                              |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                    |                                                        | Afeção da medula óssea*<br>Trombocitopenia*<br>Anemia                                                       | Anemia aplásica<br>Insuficiência da medula óssea<br>Leucocitose<br>Esplenomegalia<br>Trombocitemia<br>Número de plaquetas aumentado<br>Número de plaquetas anormal            |
| Doenças do sistema imunitário                                               | Hipersensibilidade**                                   | Angiedema                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                                        |                                                        |                                                                                                             | Intolerância ao álcool<br>Anorexia<br>Apetite diminuído<br>Desidratação<br>Gota                                                                                               |
| Perturbações do foro psiquiátrico                                           |                                                        | Insónia                                                                                                     | Depressão<br>Sonhos anormais                                                                                                                                                  |
| Doenças do sistema nervoso                                                  | Cefaleias                                              | Tonturas<br>Enxaqueca<br>Parestesia                                                                         | Clonus<br>Disgeusia<br>Hipostesia<br>Hipogeusia<br>Neuropatia periférica<br>Trombose do seio transversal                                                                      |
| Afeções oculares                                                            |                                                        |                                                                                                             | Hemorragia da conjuntiva<br>Alteração da acomodação<br>Cegueira<br>Deficiência da visão<br>Prurido do olho<br>Hipersecreção lacrimal<br>Edema papilar<br>Perturbações visuais |
| Afeções do ouvido e do labirinto                                            |                                                        |                                                                                                             | Vertigens                                                                                                                                                                     |
| Doenças cardíacas                                                           |                                                        | Palpitações                                                                                                 | Enfarte do miocárdio<br>Frequência cardíaca aumentada                                                                                                                         |

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Muito Frequentes</b>   | <b>Frequentes</b>                                               | <b>Pouco Frequentes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vasculopatias                                                       |                           | Afrontamentos<br>Trombose venosa profunda                       | Hipotensão<br>Embolia periférica<br>Isquemia periférica<br>Flebite<br>Tromboflebite superficial<br>Trombose<br>Eritromelalgia                                                                                                                                                                                |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                    | Dor orofaríngea***        | Embolia pulmonar*                                               | Tosse<br>Rinorreia<br>Garganta seca<br>Dispneia<br>Congestão nasal<br>Respiração dolorosa                                                                                                                                                                                                                    |
| Doenças gastrointestinais                                           | Dor abdominal superior*** | Náuseas<br>Diarreia<br>Dor abdominal<br>Obstipação<br>Dispepsia | Vômito<br>Hemorragia retal<br>Ozostomia<br>Disfagia<br>Afeção de refluxo gastroesofágico<br>Hematoquezia<br>Hemorragia bucal<br>Mal-estar do estômago<br>Estomatite<br>Descoloração dos dentes                                                                                                               |
| Afeções hepatobiliares                                              |                           |                                                                 | Trombose da veia porta<br>Transaminases aumentadas                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                          |                           | Prurido<br>Equimose<br>Erupção cutânea                          | Alopecia<br>Reação de fotossensibilidade<br>Acne<br>Dermatite de contacto<br>Xerose cutânea<br>Eczema<br>Eritema<br>Erupção cutânea esfoliativa<br>Anomalia do crescimento dos pelos<br>Prurigo<br>Púrpura<br>Erupção papulosa<br>Erupção pruriginosa<br>Nódulo cutâneo<br>Odor anormal da pele<br>Urticária |

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Muito Frequentes</b> | <b>Frequentes</b>                                                                                                                             | <b>Pouco Frequentes</b>                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos               |                         | Artralgia<br>Mialgia<br>Espasmo muscular<br>Dor nas extremidades<br>Dorsalgia<br>Dor óssea                                                    | Tensão muscular<br>Fraqueza muscular<br>Dor no ombro<br>Fasciculação e fibrilhação muscular                                                        |
| Doenças renais e urinárias                                          |                         |                                                                                                                                               | Presença de proteínas na urina                                                                                                                     |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                               |                         |                                                                                                                                               | Hemorragia vaginal                                                                                                                                 |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração          |                         | Fadiga<br>Edema periférico<br>Estado gripal<br>Dor<br>Astenia<br>Pirexia<br>Arrepios<br>Reação no local de injeção<br>Tumefação periférica*** | Hemorragia no local de injeção<br>Dor torácica<br>Irritabilidade<br>Mal-estar geral<br>Edema facial<br>Sensação de calor<br>Sensação de nervosismo |
| Exames complementares de diagnóstico                                |                         |                                                                                                                                               | Tensão arterial aumentada<br>Lactato desidrogenase sanguínea aumentada<br>Temperatura corporal aumentada<br>Peso diminuído<br>Peso aumentado       |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações |                         | Contusão                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |

\* ver secção 4.4

\*\* Reações de hipersensibilidade incluem casos de erupção cutânea, urticária e angioedema

\*\*\* Reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos

\*\*\*\* Reações adversas adicionais observadas em doentes adultos com PTI de duração até 12 meses

#### População adulta com PTI de duração até 12 meses

O perfil de segurança de romiplostim foi semelhante em doentes adultos, independentemente da duração da PTI. Especificamente na análise integrada de PTI de duração  $\leq 12$  meses ( $n = 311$ ), foram incluídos 277 doentes adultos com PTI de duração  $\leq 12$  meses e que receberam, pelo menos, uma dose de romiplostim, de entre os doentes provenientes de 9 estudos de PTI (ver também a secção 5.1). Nesta análise integrada, as seguintes reações adversas (pelo menos, 5% de incidência e, pelo menos, 5% mais frequente com Nplate em comparação com placebo ou tratamento padrão) ocorreram em doentes que receberam romiplostim com PTI de duração até 12 meses, mas que não foram observadas nesses doentes adultos com PTI de duração  $> 12$  meses: bronquite, sinusite (notificadas frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

## População pediátrica

Em estudos pediátricos, 282 doentes pediátricos com PTI foram tratados com romiplostim, em 2 ensaios clínicos controlados e 3 não controlados. A duração média da exposição foi 65,4 semanas. O perfil de segurança global foi similar ao observado em adultos.

As reações adversas pediátricas são derivadas de cada um dos grupos de segurança pediátricos com PTI, aleatorizados (2 ensaios clínicos controlados) e dos grupos de segurança pediátricos com PTI (2 ensaios clínicos controlados e 3 não controlados), onde a incidência por doente foi pelo menos 5% superior no braço de romiplostim comparativamente ao braço de placebo, e pelo menos uma incidência de 5% nos doentes tratados com romiplostim.

As reações adversas mais frequentes em doentes pediátricos com PTI, com 1 ano ou mais, foram infeção das vias respiratórias superiores, rinite, tosse, dor orofaríngea, dor abdominal superior, diarreia, erupção cutânea, pirexia, contusão (notificadas muito frequentemente ( $\geq 1/10$ )), e faringite, conjuntivite, infeção do ouvido, gastroenterite, sinusite, púrpura, urticária e tumefação periférica (notificadas frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

Dor orofaríngea, dor abdominal superior, rinite, faringite, conjuntivite, infeção do ouvido, sinusite e tumefação periférica foram reações adversas adicionalmente observadas em estudos pediátricos comparativamente aos estudos em adultos.

Algumas das reações adversas observadas em adultos foram notificadas mais frequentemente em doentes pediátricos, tosse, diarreia, erupção cutânea, pirexia e contusão foram notificadas muito frequentemente ( $\geq 1/10$ ) em doentes pediátricos, e púrpura e urticária foram notificadas frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) em doentes pediátricos.

## Descrição das reações adversas selecionadas

Considerou-se adicionalmente que as reações adversas abaixo listadas estão relacionadas com o tratamento com romiplostim.

### *Episódios hemorrágicos*

No programa clínico de adultos com PTI foi observada uma relação inversa entre os episódios hemorrágicos e a contagem de plaquetas. Todos os episódios hemorrágicos clinicamente significativos ( $\geq$  grau 3) ocorreram com contagem de plaquetas  $< 30 \times 10^9/l$ . Todos os episódios hemorrágicos  $\geq$  grau 2 ocorreram com contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ . Não foram observadas diferenças significativamente estatísticas na incidência global de episódios hemorrágicos entre doentes tratados com Nplate e placebo.

Nos dois estudos controlados com placebo em adultos, 9 doentes notificaram um episódio hemorrágico que foi considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; Taxa de probabilidade [romiplostim/placebo] = 0,59; IC 95% = (0,15; 2,31)). Episódios hemorrágicos de grau 2 ou superior foram notificados por 15% dos doentes tratados com romiplostim e por 34% dos doentes tratados com placebo (Taxa de probabilidade; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC 95% = (0,14; 0,85)).

No estudo pediátrico de Fase 3, o número médio (DP) de episódios hemorrágicos compostos (ver secção 5.1) foi 1,9 (4,2) para o braço de romiplostim e de 4,0 (6,9) para o braço de placebo.

### *Trombocitose*

Com base numa análise de todos os doentes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 ensaios clínicos controlados e 5 não controlados, foram notificadas 3 ocorrências de trombocitose,  $n = 271$ . Não foram notificadas sequelas clínicas em associação com o aumento da contagem de plaquetas em nenhum dos 3 indivíduos.

Em doentes pediátricos a trombocitose ocorreu pouco frequentemente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), com uma incidência por doente de 1 (0,4%). A incidência por doente foi 1 (0,4%) tanto para grau  $\geq 3$  como para trombocitose grave.

#### *Trombocitopenia após descontinuação do tratamento*

Com base numa análise de todos os doentes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 ensaios clínicos controlados e 5 não controlados, foram notificadas 4 ocorrências de trombocitopenia após conclusão do tratamento, n = 271 (ver secção 4.4).

#### *Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) existentes*

Um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo em doentes adultos com SMD tratados com romiplostim foi prematuramente encerrado devido a um aumento numérico dos casos de progressão de SMD para LMA e aumentos transitórios das contagens de blastos em doentes tratados com romiplostim em comparação com placebo. Dos casos observados de progressão de SMD para LMA, os doentes com a classificação basal de SMD AREB-I (Anemia Refratária com Excesso de Blastos) tiveram maior probabilidade de sofrer progressão de doença para LMA (ver secção 4.4). A sobrevivência global foi semelhante à de placebo.

#### *Aumento da reticulina da medula óssea*

Em ensaios clínicos em adultos, o tratamento com romiplostim foi descontinuado em 4 de 271 doentes devido à deposição de reticulina na medula óssea. Noutros 6 doentes, observou-se reticulina quando se efetuou a biópsia da medula óssea (ver secção 4.4).

Num estudo pediátrico (ver secção 5.1), dos doentes em estudo com uma biópsia da medula óssea avaliável, 5 de 27 doentes (18,5%) desenvolveram um aumento da reticulina no ano 1 após exposição ao romiplostim (coorte 1) e 17 de 36 doentes (47,2%) desenvolveram um aumento da reticulina no ano 2 após exposição ao romiplostim (coorte 2). Contudo, nenhum doente demonstrou ter alguma anomalia na medula óssea que fosse inconsistente com um diagnóstico subjacente de PTI de base ou em tratamento.

#### *Imunogenicidade*

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Em ensaios clínicos realizados em doentes adultos com PTI foram examinados anticorpos contra romiplostim e a TPO. Enquanto 5,7% (60/1046) e 3,2% (33/1046) dos indivíduos apresentaram resultados positivos para o desenvolvimento de anticorpos de ligação a romiplostim e à TPO respetivamente, apenas 4 doentes apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes de romiplostim, mas estes anticorpos não reagiram de forma cruzada com a TPO endógena. Dos 4 doentes, 2 apresentaram resultados negativos para anticorpos neutralizantes de romiplostim no último ponto temporal do doente (positivo transitório) e 2 mantiveram um resultado positivo no último ponto temporal do doente (anticorpos persistentes). A incidência de anticorpos pré-existentes contra romiplostim e a TPO foi de 3,3% (35/1046) e 3,0% (31/1046) respetivamente.

Em estudos pediátricos, a incidência de anticorpos de ligação a romiplostim em qualquer momento foi 9,6% (27/282). Dos 27 doentes, 2 tinham anticorpos pré-existentes não-neutralizantes de ligação a romiplostim. Adicionalmente, 2,8% (8/282) desenvolveram anticorpos neutralizantes de romiplostim. Um total de 3,9% (11/282) doentes tinham anticorpos de ligação à TPO em qualquer momento durante o tratamento com romiplostim. Destes 11 doentes, 2 tinham anticorpos pré-existentes não-neutralizantes de ligação à TPO. Um doente (0,35%) teve um resultado positivo semanal após o período basal para anticorpos neutralizantes contra a TPO durante o estudo (consistentemente negativo para anticorpos anti-romiplostim) com um resultado negativo no período basal. O doente apresentou uma resposta transitória ao anticorpo para anticorpos neutralizantes contra a TPO, com um resultado negativo no último ponto temporal testado do doente durante o período do estudo.

No estudo de registo pós-comercialização, foram incluídos 19 doentes pediátricos confirmados. A incidência de anticorpos de ligação a romiplostim após tratamento foi 16% (3/19), da qual 5,3% (1/19) foi positiva para anticorpos neutralizantes do romiplostim. Não foram detetados anticorpos contra a TPO. No total, foram incluídos 184 doentes adultos confirmados neste estudo; para estes doentes, a incidência de anticorpos de ligação a romiplostim após tratamento foi 3,8% (7/184), da qual 0,5% (1/184) foi positiva para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Um total de 2,2% (4/184) dos doentes adultos desenvolveu anticorpos não-neutralizantes de ligação contra a TPO.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não se observaram quaisquer reações adversas em ratos que receberam uma dose única de 1000 mcg/kg ou em macacos após a administração repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ou 50 vezes a dose clínica máxima de 10 mcg/kg, respetivamente).

No caso de uma sobredosagem, a contagem de plaquetas pode aumentar excessivamente e resultar em complicações trombóticas/tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas aumentar excessivamente, Nplate deve ser descontinuado e a contagem de plaquetas monitorizada. O tratamento com Nplate deve ser reiniciado de acordo com as recomendações de dosagem e administração (ver secções 4.2 e 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX04

#### Mecanismo de ação

Romiplostim é uma proteína de fusão de um péptido-Fc (peptícorpo) que sinaliza e ativa as vias de transcrição intracelular através do recetor da TPO (também conhecido por cMpl) para aumentar a produção de plaquetas. A molécula do peptícorpo é constituída pelo domínio Fc de uma imunoglobulina IgG1 humana, com cada subunidade de cadeia simples covalentemente ligada pelo terminal C a uma cadeia peptídica que contém dois domínios de ligação do recetor da TPO.

Romiplostim não apresenta qualquer sequência de aminoácidos com homologia à da TPO endógena. Em ensaios pré-clínicos e clínicos nenhum anticorpo anti-romiplostim reagiu de forma cruzada com a TPO endógena.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do romiplostim foram avaliadas durante 3 anos de tratamento contínuo. Em ensaios clínicos, o tratamento com romiplostim resultou em aumentos da contagem de plaquetas dependentes da dose. O tempo até se atingir o efeito máximo em termos de contagem de plaquetas é aproximadamente 10-14 dias e é independente da dose. Após uma dose única subcutânea de romiplostim de 1 a 10 mcg/kg em doentes com PTI, a contagem máxima de plaquetas ao longo de um período de 2 a 3 semanas foi 1,3 a 14,9 vezes superior à contagem de plaquetas no início do tratamento (*baseline*) e a resposta foi variável entre os doentes. A contagem de plaquetas nos doentes

com PTI que receberam 6 doses semanais de 1 a 3 mcg/kg de romiplostim situou-se no intervalo de  $50$  a  $450 \times 10^9/l$  para a maioria dos doentes. Dos 271 doentes que receberam romiplostim em ensaios clínicos da PTI, 55 (20%) tinham 65 anos ou mais e 27 (10%) tinham 75 anos ou mais. Não se observaram quaisquer diferenças globais de segurança ou de eficácia entre os doentes mais idosos e os mais jovens nos estudos controlados por placebo.

#### *Resultados de estudos de registo controlados por placebo*

A segurança e eficácia de romiplostim foram avaliadas em dois estudos controlados por placebo, em dupla ocultação, em adultos com PTI que completaram pelo menos um tratamento antes da entrada no estudo e que são representativos de todo o espectro de doentes com PTI.

O estudo S1 (20030212) avaliou doentes não esplenectomizados, que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a terapêuticas anteriores. Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 2,1 anos (intervalo de 0,1 a 31,6) na altura da entrada no estudo. Os doentes tinham recebido uma mediana de 3 tratamentos (intervalo de 1 a 7) para a PTI antes da entrada no estudo. Os tratamentos anteriores incluíram corticosteroides (90% de todos os doentes), imunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapêuticas citotóxicas (21%), danazol (11%) e azatioprina (5%). A mediana da contagem de plaquetas dos doentes na altura da entrada no estudo foi  $19 \times 10^9/l$ .

O estudo S2 (20030105) avaliou doentes esplenectomizados e que continuaram a ter trombocitopenia. Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 8 anos (intervalo de 0,6 a 44,8) à data da entrada no estudo. Para além de uma esplenectomia, o número mediano de tratamentos para a PTI feitos pelos doentes (intervalo de 3 a 10) antes da entrada no estudo foi 6. Os tratamentos anteriores incluíram corticosteroides (98% de todos os doentes), imunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapêuticas citotóxicas (68%) e azatioprina (24%). A mediana da contagem de plaquetas dos doentes na altura da entrada no estudo foi  $14 \times 10^9/l$ .

Ambos os estudos apresentavam um desenho similar. Os doentes ( $\geq 18$  anos) foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem uma dose inicial de romiplostim de 1 mcg/kg ou placebo. Os doentes receberam injeções únicas subcutâneas semanais durante 24 semanas. As doses foram ajustadas de modo a manter a contagem de plaquetas ( $50$  a  $200 \times 10^9/l$ ). Em ambos os estudos, a eficácia foi determinada por um aumento na proporção de doentes que atingiram uma resposta plaquetária duradoura. A dose semanal média para os doentes esplenectomizados foi 3 mcg/kg e para os doentes não esplenectomizados foi 2 mcg/kg.

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente superior de doentes a receber romiplostim atingiu uma resposta plaquetária duradoura comparativamente com os doentes a receber placebo. Nos estudos controlados por placebo, após as primeiras 4 semanas de estudo, romiplostim manteve a contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  entre 50% a 70% dos doentes durante o período de tratamento de 6 meses. No grupo de placebo, 0% a 7% dos doentes conseguiram atingir uma resposta em termos de contagem de plaquetas, durante os 6 meses de tratamento. Em baixo encontra-se um resumo dos principais resultados de eficácia.

*Resumo dos principais resultados de eficácia dos estudos controlados por placebo*

|                                                                                                                      | <b>Estudo 1<br/>doentes não<br/>esplenectomizados</b> |                     | <b>Estudo 2<br/>doentes esplenectomizados</b> |                     | <b>Estudos<br/>1 e 2 combinados</b> |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                      | romiplostim<br>(n = 41)                               | Placebo<br>(n = 21) | romiplostim<br>(n = 42)                       | Placebo<br>(n = 21) | romiplostim<br>(n = 83)             | Placebo<br>(n = 42) |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes com<br/>uma<br/>resposta<br/>plaquetária<br/>duradoura<sup>a</sup></b>                      | 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%)           |
| p                                                                                                                    | < 0,0001                                              |                     | 0,0013                                        |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes com<br/>uma<br/>resposta<br/>plaquetária<br/>global<sup>b</sup></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%)           |
| p                                                                                                                    | < 0,0001                                              |                     | < 0,0001                                      |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº médio de<br/>semanas<br/>com<br/>resposta<br/>plaquetária<sup>c</sup></b>                                      | 15                                                    | 1                   | 12                                            | 0                   | 14                                  | 1                   |
| (DP)                                                                                                                 | 3,5                                                   | 7,5                 | 7,9                                           | 0,5                 | 7,8                                 | 2,5                 |
| p                                                                                                                    | < 0,0001                                              |                     | < 0,0001                                      |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes a<br/>precisarem<br/>de<br/>terapêuticas<br/>de<br/>emergência<sup>d</sup></b>              | 8 (20%)                                               | 13 (62%)            | 11 (26%)                                      | 12 (57%)            | 19 (23%)                            | 25 (60%)            |
| (IC 95%)                                                                                                             | (9%, 35%)                                             | (38%, 82%)          | (14%, 42%)                                    | (34%, 78%)          | (14%, 33%)                          | (43%, 74%)          |
| p                                                                                                                    | 0,001                                                 |                     | 0,0175                                        |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes com<br/>resposta<br/>plaquetária<br/>duradoura<br/>com uma<br/>dose estável<sup>e</sup></b> | 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%)            |
| p                                                                                                                    | 0,0001                                                |                     | 0,0046                                        |                     | < 0,0001                            |                     |

<sup>a</sup> Resposta plaquetária duradoura foi definida como uma contagem de plaquetas semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  por 6 ou mais vezes durante as semanas 18-25 do estudo, na ausência de terapêutica de emergência em qualquer altura durante o período de tratamento.

<sup>b</sup> Resposta plaquetária global foi definida como a obtenção de respostas plaquetárias duradouras ou transitórias. Resposta plaquetária transitória foi definida como uma contagem de plaquetas semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  por 4 ou mais vezes nas semanas 2-25 do estudo, mas sem resposta plaquetária duradoura. O doente pode não ter obtido uma resposta semanal num período de 8 semanas depois de receber qualquer medicamento de emergência.

<sup>c</sup> Número de semanas com resposta plaquetária foi definido como o número de semanas com uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , durante as semanas 2-25 do estudo. O doente podia não apresentar uma resposta semanal num período de 8 semanas depois de receber qualquer medicamento de emergência.

<sup>d</sup> Terapêutica de emergência foi definida como sendo qualquer terapêutica administrada para elevar a contagem de plaquetas. Os doentes que precisaram de receber medicamentos de emergência não foram considerados para a resposta plaquetária duradoura. As terapêuticas de emergência permitidas no estudo foram IVIG (Imunoglobulina Intravenosa), transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D e corticosteroides.

<sup>e</sup> Dose estável foi definida como a dose mantida entre  $\pm 1$  mcg/kg durante as últimas 8 semanas de tratamento.

### *Resultados dos estudos em doentes adultos com PTI recém-diagnosticada e persistente*

O estudo S3 (20080435) foi um estudo de braço único, sem ocultação, em doentes adultos que tiveram uma resposta insuficiente (contagem de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/l$ ) à terapêutica de primeira linha. O estudo incluiu 75 doentes cuja idade mediana foi de 39 anos (intervalo de 19 a 85) e 59% eram do sexo feminino.

O tempo mediano do diagnóstico de PTI à inclusão no estudo foi de 2,2 meses (intervalo de 0,1 a 6,6). Sessenta por cento dos doentes ( $n = 45$ ) tiveram uma PTI de duração  $< 3$  meses e 40% ( $n = 30$ ) tiveram uma PTI de duração  $\geq 3$  meses. A contagem de plaquetas mediana no *screening* foi de  $20 \times 10^9/l$ . Tratamentos prévios para a PTI incluíram corticosteroides, imunoglobulinas e imunoglobulinas anti-D. Foi permitido aos doentes que já estavam a receber tratamentos para a PTI com uma posologia constante continuarem a receber estes tratamentos durante os estudos. Foram permitidas terapêuticas de emergência (ou seja, corticosteroides, IGIV, transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D, dapsona, danazol e azatioprina).

Os doentes receberam injeções SC de romiplostim uma vez por semana durante um período de tratamento de 12 meses, com ajustes de dose individuais para manter as contagens de plaquetas ( $50 \times 10^9/l$  a  $200 \times 10^9/l$ ). Durante o estudo, a dose semanal de romiplostim mediana foi de 3 mcg/kg (percentil 25-75: 2-4 mcg/kg).

Dos 75 doentes incluídos no estudo 20080435, 70 (93%) apresentaram uma resposta plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante o período de tratamento de 12 meses. A média do número de meses com uma resposta plaquetária durante o período de tratamento de 12 meses foi de 9,2 meses (IC 95%: 8,3; 10,1); a mediana foi de 11 meses (IC 95%: 10; 11). A estimativa de Kaplan Meier do tempo mediano até primeira resposta plaquetária foi de 2,1 semanas (IC 95%: 1,1; 3,0). Vinte e quatro (32%) doentes apresentaram remissão livre de tratamento sustentada, conforme definido, com a manutenção de todas as contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante, pelo menos, 6 meses na ausência de romiplostim e qualquer medicação para a PTI (concomitante ou de emergência); o tempo mediano até início da manutenção de todas as contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante, pelo menos, 6 meses foi de 27 semanas (intervalo de 6 a 57).

Numa análise integrada de eficácia, foram incluídos 277 doentes adultos com PTI de duração  $\leq 12$  meses e que receberam, pelo menos, uma dose de romiplostim de entre os doentes provenientes de 9 estudos de PTI (inclusive do estudo S3). Dos 277 doentes tratados com romiplostim, 140 doentes tinham PTI recém-diagnosticada (PTI de duração  $< 3$  meses) e 137 doentes tinham PTI persistente (PTI de duração  $\geq 3$  e  $\leq 12$  meses). A percentagem de doentes que alcançaram uma resposta plaquetária duradoura, definida como pelo menos 6 contagens de plaquetas semanais  $\geq 50 \times 10^9/l$ , durante a semana 18 à semana 25 de tratamento, foi de 50% (IC 95%: 41,4% a 58,6%) para os 140 doentes com PTI recém-diagnosticada e 55% (IC 95%: 46,7% a 64,0%) para os 137 doentes com PTI persistente. O tempo de percentagem mediano (Q1, Q3) com uma resposta plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/l$  foi 100,0% (70,3%; 100,0%) para doentes com PTI recém-diagnosticada e 93,5% (72,2%; 100,0%) para doentes com PTI persistente, respetivamente. Adicionalmente, a percentagem de doentes que necessitaram de tratamento de emergência foi de 47,4% para doentes com PTI recém-diagnosticada e 44,9% para doentes com PTI persistente.

### *Resultados de estudos comparados com tratamento padrão (TP) em doentes não esplenectomizados*

O estudo S4 (20060131) foi um ensaio sem ocultação, aleatorizado de 52 semanas em doentes adultos que receberam romiplostim ou tratamento médico padrão (TP). Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 2 anos (intervalo de 0,01 a 44,2) na altura da entrada no estudo. Este estudo avaliou doentes não esplenectomizados com PTI e contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ .

Romiplostim foi administrado uma vez por semana a 157 doentes através de injeção subcutânea (SC) iniciado com uma dose de 3 mcg/kg, e ajustado ao longo do estudo dentro do intervalo de 1-10 mcg/kg de modo a manter as contagens de plaquetas entre 50 e  $200 \times 10^9/l$ , 77 doentes receberam TP de acordo com a prática institucional padrão ou as normas orientadoras terapêuticas.

A taxa de incidência global de doentes com esplenectomia foi 8,9% (14 de 157 doentes) no grupo romiplostim comparativamente a 36,4% (28 de 77 doentes) no grupo TP com uma taxa de probabilidade (romiplostim *versus* TP) de 0,17 (IC 95%: 0,08; 0,35).

A incidência global de falha da terapêutica dos doentes foi 11,5% (18 de 157 doentes) no grupo romiplostim comparativamente a 29,9% (23 de 77 doentes) no grupo TP com uma taxa de probabilidade (romiplostim *versus* TP) de 0,31 (IC 95%: 0,15; 0,61).

Dos 157 doentes aleatorizados para o grupo de romiplostim, três doentes não receberam romiplostim. Entre os 154 doentes que receberam romiplostim, a mediana da exposição total a romiplostim foi 52,0 semanas e variou de 2 a 53 semanas. A dose semanal mais frequentemente utilizada foi entre 3-5 mcg/kg (percentis 25-75 respetivamente; mediana 3 mcg/kg).

Dos 77 doentes aleatorizados para o grupo TP, dois doentes não receberam qualquer TP. Entre os 75 doentes que receberam, pelo menos, uma dose de TP, a mediana da exposição total a TP foi 51 semanas e variou de 0,4 a 52 semanas.

### *Redução das terapêuticas medicamentosas concomitantes permitidas para a PTI*

Em ambos os estudos em adultos, controlados por placebo, em dupla ocultação, foi permitido aos doentes que já estavam a receber terapêuticas medicamentosas para a PTI com uma posologia constante continuarem a receber estes tratamentos medicamentosos durante todo o estudo (corticosteroides, danazol e/ou azatioprina). Vinte e um doentes não esplenectomizados e 18 doentes esplenectomizados receberam no início do estudo tratamentos medicamentosos permitidos no estudo para a PTI (principalmente corticosteroides). Todos (100%) os doentes esplenectomizados que estavam a receber romiplostim conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou descontinuaram as terapêuticas medicamentosas concomitantes para a PTI no final do período de tratamento, em comparação com 17% dos doentes tratados com placebo. Setenta e três por cento dos doentes não esplenectomizados a receber romiplostim conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou descontinuaram no final do estudo as terapêuticas medicamentosas concomitantes para a PTI, em comparação com 50% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.5).

### *Episódios hemorrágicos*

Observou-se uma relação inversa entre os episódios hemorrágicos e a contagem de plaquetas em todo o programa clínico da PTI em adultos. Todos os episódios hemorrágicos clinicamente significativos ( $\geq$  grau 3) ocorreram com uma contagem de plaquetas  $< 30 \times 10^9/l$ . Todos os episódios hemorrágicos  $\geq$  grau 2 ocorreram com uma contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ . Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência global dos episódios hemorrágicos entre os doentes tratados com romiplostim e placebo.

Nos dois estudos em adultos, controlados por placebo, 9 doentes referiram um episódio hemorrágico que foi considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; taxa de probabilidade [romiplostim/placebo] = 0,59; IC 95% = (0,15, 2,31)). Os episódios hemorrágicos de grau 2 ou superior foram notificados por 15% dos doentes tratados com romiplostim e 34% dos doentes tratados com placebo (Taxa de probabilidade; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC 95% = (0,14, 0,85)).

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação de dados para crianças com < 1 ano.

A segurança e eficácia de romiplostim foi avaliada em dois estudos controlados com placebo, em dupla ocultação. O estudo S5 (20080279) foi um estudo de fase 3 com 24 semanas de tratamento com romiplostim, e o estudo S6 (20060195) foi um estudo de fase 1/2 com 12 semanas de tratamento com romiplostim (até 16 semanas para respondedores elegíveis, que participaram num período de avaliação de farmacocinética de 4 semanas).

Ambos os estudos incluíram doentes pediátricos ( $\geq 1$  ano a < 18 anos de idade) com trombocitopenia (definida por uma média de 2 contagens de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/l$  com nenhuma contagem  $> 35 \times 10^9/l$  em ambos os estudos), com PTI, independentemente do estado de esplenectomia.

No estudo S5, 62 doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem romiplostim ( $n = 42$ ) ou placebo ( $n = 20$ ), e estratificados em coortes de idade de 1 aos 3 anos. 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 utilizada foi 3-10 mcg/kg, e a dose máxima permitida no estudo foi 10 mcg/kg. Os doentes receberam injeções subcutâneas únicas semanais durante 24 semanas. Dos 62 doentes, 48 doentes tinham PTI > 12 meses de duração (32 doentes receberam romiplostim e 16 doentes receberam placebo).

O *endpoint* primário foi a incidência da duração da resposta, definido como o alcance pelo menos à semana 6 de contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , que se mantivessem da semana 18 à semana 25 do tratamento. No geral, uma proporção significativamente maior de doentes no braço de romiplostim alcançou o *endpoint* primário comparativamente com os doentes do braço de placebo ( $p = 0,0018$ ). Um total de 22 doentes (52%) tiveram uma resposta plaquetária duradoura no braço de romiplostim comparativamente com 2 doentes (10%) no braço de placebo:  $\geq 1$  a < 6 anos 38% *versus* 25%;  $\geq 6$  a < 12 anos 56% *versus* 11%;  $\geq 12$  a < 18 anos 56% *versus* 0%.

No subconjunto de doentes 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 doentes (53,1%) tiveram uma resposta plaquetária duradoura no braço de romiplostim comparativamente com 1 doente (6,3%) no braço de placebo:  $\geq 1$  a < 6 anos 28,6% *versus* 25%;  $\geq 6$  a < 12 anos 63,6% *versus* 0%;  $\geq 12$  a < 18 anos 57,1% *versus* 0%.

O episódio hemorrágico composto foi definido como episódios hemorrágicos clinicamente significativos ou como a utilização de uma terapêutica de emergência para prevenir uma hemorragia clinicamente significativa da semana 2 à semana 25 do período de tratamento. Um episódio hemorrágico clinicamente significativo foi definido, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 3.0, como episódio hemorrágico de grau  $\geq 2$ . A média (DP) de episódios hemorrágicos compostos 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) do número de episódios hemorrágicos de 0,0 (0; 2) para o braço de romiplostim e de 0,5 (0; 4,5) para o braço de placebo. No subgrupo de doentes com PTI de duração > 12 meses, 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 os testes estatísticos para a incidência da utilização de medicação de resgate não foram significativos, nenhum teste estatístico foi feito para o *endpoint* do número de episódios hemorrágicos compostos.

No estudo S6, 22 doentes foram aleatorizados numa 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 o objetivo da contagem de plaquetas era  $\geq 50 \times 10^9/l$ . O tratamento com romiplostim resultou numa grande incidência estatisticamente significativa de resposta plaquetária comparativamente com

placebo ( $p = 0,0008$ ). Destes 22 doentes, 17 doentes tinham PTI > 12 meses de duração (14 doentes receberam romiplostim e 3 doentes receberam placebo). O tratamento com romiplostim resultou numa maior incidência, com significância estatística, de resposta plaquetária comparativamente com placebo ( $p = 0,0147$ ).

Aos doentes pediátricos que tinham completado anteriormente um estudo com romiplostim (incluindo o estudo S5) foi permitida a participação no estudo S7 (20090340), um estudo de extensão sem ocultação para avaliar a segurança e eficácia da posologia de romiplostim a longo prazo em doentes pediátricos trombocitopénicos com PTI.

Um total de 66 doentes foram incluídos neste estudo, incluindo 54 doentes (82%) que tinham completado o estudo S5. Destes, 65 doentes (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 doentes durante o período de tratamento foi 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Dos 66 doentes incluídos no estudo, 63 doentes tinham PTI > 12 meses de duração. Todos os 63 doentes 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 doentes 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 doente (1 ou mais contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  na ausência de terapêutica de emergência) foi 93,8% ( $n = 61$ ) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os doentes, 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 doentes, a mediana (Q1, Q3) da percentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

No subgrupo de doentes com PTI > 12 meses de duração, a incidência global de resposta plaquetária por doente foi 93,7% ( $n = 59$ ) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os doentes, 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 doentes, a mediana (Q1, Q3) da percentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

Um total de 31 doentes (47,7%) utilizou terapêutica concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 23 doentes (35,4%) que utilizaram terapêutica de emergência, e 5 doentes (7,7%) que utilizaram terapêutica concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de doentes que utilizaram terapêutica 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 doentes com PTI > 12 meses de duração, 29 doentes (46,0%) utilizaram terapêutica concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 21 doentes (33,3%) que utilizaram terapêutica de emergência e 5 doentes (7,9%) que utilizaram terapêutica concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de doentes que utilizaram terapêutica 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 doentes que utilizaram terapêutica de emergência 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 doentes que utilizaram terapêutica de emergência durante o decorrer do estudo no subgrupo de doentes com PTI > 12 meses de duração de: 25,4% (semanas 1 a 12) a  $\leq$  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, a longo prazo, de braço único, sem ocultação, multicêntrico, realizado em 203 doentes pediátricos com PTI diagnosticada há, pelo menos, 6 meses e que receberam pelo menos 1 terapêutica prévia para PTI (excluindo romiplostim) ou não foram elegíveis para outras terapêuticas para PTI. O romiplostim foi administrado semanalmente por injeção subcutânea, com uma dose inicial de 1 mcg/kg e aumentos semanais até uma dose máxima de 10 mcg/kg de modo a obter uma contagem de plaquetas entre  $50 \times 10^9/l$  e  $200 \times 10^9/l$ . A idade mediana dos doentes foi de 10 anos (intervalo de 1 a 17 anos) e a duração mediana do tratamento foi de 155,9 semanas (intervalo de 8,0 a 163,0).

A percentagem média (DP) e mediana de tempo com uma resposta plaquetária (contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ ) nos primeiros 6 meses desde início do tratamento com romiplostim, sem terapêuticas de emergência nas últimas 4 semanas, foi de 50,57% (37,01) e 50,0%, respetivamente. No total, sessenta (29,6%) indivíduos receberam terapêuticas de emergência. Foram permitidas terapêuticas de emergência (ou seja, corticosteroides, transfusões de plaquetas, IGIV, azatioprina, imunoglobulina anti-D e danazol).

O estudo S8 também avaliou as medulas ósseas quanto à formação de reticulina e colagénio, assim como, quanto à ocorrência de anomalias em doentes pediátricos com PTI a receber tratamento com romiplostim. A escala de Bauermeister modificada foi utilizada para as avaliações de reticulina e colagénio, enquanto que a citogenética e hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foram utilizadas para detetar anomalias na medula óssea. Com base na atribuição de coortes aquando da inclusão no estudo, os doentes foram avaliados quanto à reticulina e colagénio na medula óssea no ano 1 (coorte 1) ou ano 2 (coorte 2) em comparação com a medula óssea basal no início do estudo. Do total de 79 doentes incluídos nos 2 coortes, 27 dos 30 (90%) dos doentes no coorte 1 e 36 dos 49 (73,5%) dos doentes no coorte 2 tiveram biópsias da medula óssea avaliáveis no estudo. Foi notificado o aumento da formação de fibras de reticulina em 18,5% (5 de 27) dos doentes no coorte 1 e em 47,2% (17 de 36) dos doentes no coorte 2. Em ambos os coortes, nenhum dos doentes desenvolveu fibrose de colagénio ou uma anomalia na medula óssea inconsistentes com um diagnóstico subjacente de PTI.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de romiplostim envolve a disposição mediada pelo alvo, sendo presumivelmente mediada por recetores da TPO nas plaquetas e noutras células da linhagem trombopoética, tais como os megacariócitos.

### Absorção

Após a administração subcutânea de 3 a 15 mcg/kg de romiplostim, obtiveram-se valores séricos máximos de romiplostim nos doentes com PTI após 7-50 horas (mediana de 14 horas). As concentrações séricas variaram entre doentes e não se correlacionaram com a dose administrada. Os valores séricos de romiplostim parecem relacionar-se inversamente com a contagem de plaquetas.

### Distribuição

O volume de distribuição de romiplostim após uma administração intravenosa de romiplostim diminuiu de forma não linear de 122, 78,8 para 48,2 ml/kg para doses intravenosas de 0,3, 1,0 e 10 mcg/kg, respetivamente, em indivíduos saudáveis. Esta redução não linear do volume de distribuição está em linha com a ligação de romiplostim mediada em função do alvo (megacariócitos e plaquetas), a qual pode ficar saturada para as doses mais elevadas aplicadas.

### Eliminação

A semivida de eliminação de romiplostim em doentes com PTI variou entre 1 a 34 dias (mediana de 3,5 dias).

A eliminação de romiplostim sérico depende em parte do recetor da TPO nas plaquetas. Como resultado para uma dada dose, os doentes com uma contagem de plaquetas elevada estão associados a concentrações séricas baixas e *vice-versa*. Noutro ensaio clínico com PTI, não se observou acumulação nas concentrações séricas após 6 doses semanais de romiplostim (3 mcg/kg).

### Populações especiais

A farmacocinética de romiplostim em doentes com compromisso renal e hepático não foi investigada. A farmacocinética de romiplostim parece não ser afetada pela idade, peso e género numa extensão clinicamente significativa.

### População pediátrica

Foram recolhidos dados de farmacocinética de romiplostim de dois estudos em 21 doentes pediátricos com PTI. No estudo S6 (20060195), estavam disponíveis concentrações de romiplostim de 17 doentes, num intervalo de doses de 1 a 10 mcg/kg. No estudo S7 (20090340), estavam disponíveis concentrações intensivas de romiplostim de 4 doentes (2 a 7 mcg/kg e 2 a 9 mcg/kg). As concentrações séricas de romiplostim em doentes pediátricos com PTI encontravam-se dentro do intervalo observado nos doentes adultos com PTI a receber o mesmo intervalo de dose de romiplostim. Similarmente aos adultos com PTI, a farmacocinética de romiplostim é altamente variável em doentes pediátricos com PTI e não é fiável e preditiva. Contudo, os dados são insuficientes para qualquer conclusão significativa relativamente ao impacto da dose e da idade na farmacocinética de romiplostim.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram realizados estudos toxicológicos em ratos com doses múltiplas de romiplostim durante 4 semanas e em macacos até 6 meses. Em geral, os efeitos observados durante estes estudos estavam relacionados com a atividade trombopoiética de romiplostim e foram similares independentemente da duração do estudo. As reações no local de injeção também estavam relacionadas com a administração de romiplostim. Observou-se mielofibrose na medula óssea de ratos com todos os valores de dose testados. Nestes estudos não se observou mielofibrose em animais após um período de recuperação pós-tratamento de 4 semanas, indicando haver reversibilidade.

Num estudo toxicológico de 1 mês em ratos e macacos, foi observado um ligeiro decréscimo na contagem dos glóbulos vermelhos, hematócrito e hemoglobina. Houve também um efeito estimulador da produção dos leucócitos, porque houve um ligeiro aumento da contagem de neutrófilos, linfócitos, monócitos e eosinófilos no sangue periférico. Em estudos crónicos de longa duração em macacos, onde o romiplostim foi administrado durante 6 meses e onde a administração de romiplostim foi reduzida de três vezes por semana para uma vez por semana, não houve qualquer efeito nas linhagens eritrocitária e leucocitária. Adicionalmente, na fase 3 de estudos fundamentais, romiplostim não afetou as linhagens dos glóbulos vermelhos e brancos comparativamente com os animais tratados com placebo.

Devido à formação de anticorpos neutralizantes, os efeitos farmacodinâmicos de romiplostim em ratos frequentemente diminuíram para durações de administração prolongadas. Os estudos de toxicocinética não mostraram haver quaisquer interações dos anticorpos com as concentrações medidas. Embora tenham sido testadas doses elevadas nos estudos com animais, não é possível estimar margens de segurança com fiabilidade, dadas as diferenças entre as espécies laboratoriais e o ser humano no que diz respeito à sensibilidade ao efeito farmacodinâmico de romiplostim e ao efeito dos anticorpos neutralizantes.

### Carcinogénese

Não foi avaliado o potencial carcinogénico de romiplostim. Assim, o risco de potencial carcinogenicidade de romiplostim no ser humano continua a ser desconhecido.

## Toxicidade reprodutiva

Em todos os estudos de desenvolvimento formaram-se anticorpos neutralizantes que podem ter inibido os efeitos de romiplostim. Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratinhos e ratos, só se observaram reduções no peso corporal materno do ratinho. No ratinho houve evidências de aumento de perda pós-implantação. Num estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos observou-se um aumento na duração da gestação e um ligeiro aumento na incidência de mortalidade perinatal das crias. Sabe-se que romiplostim atravessa a barreira placentária nos ratos e pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento e estimular a produção de plaquetas no feto. Romiplostim não teve qualquer efeito observável na fertilidade dos ratos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)  
Sacarose  
L-histidina  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Polissorbato 20

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na seção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

Após reconstituição: Demonstrou-se a existência de estabilidade química e física na utilização durante 24 horas a 25°C e durante 24 horas entre 2°C – 8°C, quando protegido da luz e mantido no frasco para injetáveis original.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes de utilizar são da responsabilidade do utilizador e não deverão, normalmente, exceder as 24 horas a 25°C ou 24 horas num frigorífico (2°C – 8°C), protegido da luz.

Após diluição: Demonstrou-se a existência de estabilidade química e física durante 4 horas a 25°C quando o produto diluído foi mantido numa seringa descartável, ou 4 horas num frigorífico (2°C - 8°C) quando o produto diluído foi mantido no frasco para injetáveis original.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização antes do uso são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 4 horas a 25 °C em seringas descartáveis, ou 4 horas num frigorífico (2°C – 8°C) no frasco para injetáveis original, protegido da luz.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Poderá ser retirado do frigorífico por um período de 30 dias à temperatura ambiente (até 25°C) quando conservado na embalagem de origem.

Condições de conservação do medicamento após a reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de dose única (vidro transparente do tipo I) com rolha (borracha de clorobutilo), selo (alumínio) e tampa descartável (polipropileno). A rolha do frasco para injetáveis de 125 mcg é bege, a rolha do frasco para injetáveis de 250 mcg é vermelha, a rolha do frasco para injetáveis de 500 mcg é azul.

Embalagem contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis de romiplostim.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Reconstituição

Nplate é um medicamento estéril, contendo sem conservantes, e destina-se apenas a uma única utilização. O Nplate deve ser reconstituído de acordo com as boas práticas de assepsia.

#### Nplate 125 microgramas pó para solução injetável

Nplate 125 microgramas pó para solução injetável deve ser reconstituído com 0,44 ml de água para injetáveis, perfazendo um volume de administração 0,25 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 125 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

#### Nplate 250 microgramas pó para solução injetável

Nplate 250 microgramas pó para solução injetável deve ser reconstituído com 0,72 ml de água para preparações injetáveis, perfazendo um volume de administração de 0,5 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 250 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

#### Nplate 500 microgramas pó para solução injetável

Nplate 500 microgramas pó para solução injetável deve ser reconstituído com 1,2 ml de água para preparações injetáveis, perfazendo um volume de administração de 1 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 500 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

Conteúdo do Frasco para Injetáveis:

| Nplate frasco para injetáveis para utilização única | Conteúdo total de romiplostim em frasco para injetáveis |   | Volume da água para preparações injetáveis |   | Produto administrado e volume | Concentração final |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-------------------------------|--------------------|
| 125 mcg                                             | 230 mcg                                                 | + | 0,44 ml                                    | = | 125 mcg em 0,25 ml            | 500 mcg/ml         |
| 250 mcg                                             | 375 mcg                                                 | + | 0,72 ml                                    | = | 250 mcg em 0,50 ml            | 500 mcg/ml         |
| 500 mcg                                             | 625 mcg                                                 | + | 1,20 ml                                    | = | 500 mcg em 1,00 ml            | 500 mcg/ml         |

A água para preparações injetáveis apenas deve ser utilizada aquando da reconstituição do medicamento. Não devem ser utilizadas soluções de cloreto de sódio ou água bacteriostática ao reconstituir o medicamento.

Deve injetar-se água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis de Nplate. O conteúdo do frasco para injetáveis pode ser cuidadosamente rodado e invertido durante a dissolução. O frasco para injetáveis não deve ser sacudido ou fortemente agitado. Geralmente, a dissolução de Nplate demora menos de 2 minutos. Antes da administração a solução deve ser inspecionada visualmente para verificar se existe matéria na forma de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser límpida e incolor e não deve ser administrada no caso de se observarem partículas e/ou descoloração.

Para informações sobre as condições de conservação após a reconstituição do produto, ver secção 6.3.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Diluição (necessário quando a dose individual por doente calculada é inferior a 23 mcg)

A reconstituição inicial de romiplostim com volumes designados de água para preparações injetáveis resulta numa concentração de 500 mcg/ml em frascos para injetáveis de todos os tamanhos. Se a dose individual por doente calculada é inferior a 23 mcg (ver secção 4.2), um passo adicional de diluição para 125 mcg/ml, com uma **solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes**, é necessário para assegurar um volume preciso (ver tabela abaixo).

Normas Orientadoras para Diluição:

| Frasco para injetáveis de dose única de Nplate | Adicionar este volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes <b>ao frasco para injetáveis reconstituído</b> | Concentração após diluição |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 125 mcg                                        | 1,38 ml                                                                                                                                                  | 125 mcg/ml                 |
| 250 mcg                                        | 2,25 ml                                                                                                                                                  | 125 mcg/ml                 |
| 500 mcg                                        | 3,75 ml                                                                                                                                                  | 125 mcg/ml                 |

A solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes apenas deve ser utilizada para diluição. Dextrose (5%) em água ou água para injetáveis não deve ser utilizada para diluição. Não foram testados outros diluentes.

Condições de conservação do medicamento reconstituído após diluição, ver secção 6.3.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 4 de fevereiro de 2009

Data da última renovação: 20 de dezembro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável  
Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 250 mcg de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,5 ml de solução contém 250 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). Adicionalmente, inclui-se um acréscimo de solução em cada frasco para injetáveis para garantir que podem ser administrados 250 mcg de romiplostim.

### Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 500 mcg de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 1 ml de solução contém 500 mcg de romiplostim (500 mcg/ml). Adicionalmente, inclui-se um acréscimo de solução em cada frasco para injetáveis para garantir que podem ser administrados 500 mcg de romiplostim.

Romiplostim é produzido em *Escherichia coli* (*E. coli*) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para injetável).

O pó é branco.

O solvente é um líquido límpido e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Nplate é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) em doentes adultos, refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas.

#### Posologia

Nplate deve ser administrado uma vez por semana por injeção subcutânea.

#### *Dose inicial*

A dose inicial de romiplostim é de 1 mcg/kg com base no peso corporal atual.

### *Cálculo da dose*

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose semanal inicial ou subsequente: | Peso* em kg x Dose em mcg/kg = Dose individual por doente em mcg                                                                                                                                                                                                                                       |
| Volume a administrar:                | $\text{Dose em mcg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}} = \text{Quantidade a injetar em ml}$                                                                                                                                                                                                   |
| Exemplo:                             | Inicia-se um doente de 75 kg com 1 mcg/kg de romiplostim.<br>A dose individual por doente =<br>$75 \text{ kg} \times 1 \text{ mcg/kg} = 75 \text{ mcg}$<br>A quantidade correspondente de solução Nplate a injetar =<br>$75 \text{ mcg} \times \frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ mcg}} = 0,15 \text{ ml}$ |

\* Deve utilizar-se sempre o peso corporal atual ao calcular a dose de romiplostim no início do tratamento. Os ajustes posteriores da dose baseiam-se nas alterações da contagem de plaquetas e são feitos em aumentos de 1 mcg/kg (ver tabela abaixo).

### *Ajustes da dose*

Deve ser usado o peso corporal atual de um indivíduo no início da terapêutica para calcular a dose. A dose semanal de romiplostim deve ser aumentada com incrementos de 1 mcg/kg até o doente 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. Uma dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Ajuste da dose:

| Contagem de plaquetas ( $\times 10^9/l$ ) | Ação                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50                                      | Aumentar a dose semanal em 1 mcg/kg                                                                                                                                                                     |
| > 150 durante duas semanas consecutivas   | Reduzir a dose semanal em 1 mcg/kg                                                                                                                                                                      |
| > 250                                     | Não administrar, continuar a avaliar a contagem de plaquetas semanalmente<br>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 doentes a contagem de plaquetas pode cair abruptamente abaixo dos  $50 \times 10^9/l$  após uma redução da dose ou descontinuação do tratamento. Nestes casos, se clinicamente apropriado, pode ser considerado um valor de referência mais elevado para a redução da 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 insucesso da manutenção de resposta plaquetária com romiplostim dentro do intervalo de doses recomendado deve desencadear uma procura dos fatores causais (ver secção 4.4, perda de resposta ao romiplostim).

### *Descontinuação do tratamento*

O tratamento com romiplostim deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas não aumentar para um valor suficiente para evitar uma hemorragia clinicamente significativa após quatro semanas de terapêutica com romiplostim com a dose semanal mais elevada de 10 mcg/kg.

Os doentes devem ser avaliados clinicamente de forma periódica e a continuação do tratamento deve ser decidida pelo médico de forma individual e em doentes não esplenectomizados deve ser incluída

avaliação relativa à esplenectomia. É previsível que haja recorrência da trombocitopenia quando o tratamento é descontinuado (ver secção 4.4).

#### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não se observou qualquer diferença global em termos de segurança ou de eficácia nos doentes com  $< 65$  e  $\geq 65$  anos de idade (ver secção 5.1). Embora, com base nestes dados, não seja necessário fazer qualquer ajuste da dose em doentes idosos, aconselha-se precaução tendo em consideração o baixo número de doentes idosos incluídos até à data nos ensaios clínicos.

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de romiplostim 250/500 microgramas pó e solvente para solução injetável, também utilizado na autoadministração de doentes adultos elegíveis, não foram estabelecidas em doentes com idade inferior a 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A autoadministração de romiplostim não é permitida em doentes pediátricos. Não existem dados disponíveis.

Outras formas farmacêuticas/dosagens poderão ser mais adequadas para administração nesta população.

#### *Doentes com compromisso hepático*

Romiplostim não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (classificação  $\geq 7$  na escala de Child-Pugh) exceto se os benefícios esperados excederem os riscos identificados de trombose da veia porta nos doentes com trombocitopenia associada a insuficiência hepática tratados com agonistas da TPO (ver secção 4.4).

Se a utilização de romiplostim for considerada necessária, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada cuidadosamente para minimizar o risco de complicações tromboembólicas.

#### *Doentes com compromisso renal*

Não foram efetuados quaisquer ensaios clínicos formais nestas populações de doentes. Nplate deve ser utilizado com precaução nestas populações.

#### Modo de administração

Por via subcutânea.

Após a reconstituição do pó, a solução de Nplate para injeção é administrada subcutaneamente. O volume de injeção pode ser muito pequeno. Devem ser tomadas precauções durante a preparação de Nplate, ao calcular a dose e na reconstituição com o volume correto de água para preparações injetáveis. Devem ser tomados cuidados especiais para assegurar que o volume apropriado de Nplate é retirado do frasco para injetáveis para a administração subcutânea – deve ser utilizada uma seringa graduada de 0,01 ml.

Doentes com uma contagem de plaquetas estável  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante pelo menos 4 semanas sem ajuste da dose podem, a critério do médico supervisor, autoadministrar solução Nplate injetável. Os doentes elegíveis para a autoadministração de Nplate devem ser treinados nesses procedimentos.

Após as primeiras 4 semanas de autoadministração, os doentes devem ser supervisionados novamente enquanto reconstituem e administram Nplate. Apenas os doentes que demonstrem capacidade para reconstituir e autoadministrar Nplate podem continuar a fazê-lo.

Para instruções acerca da reconstituição e administração do medicamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a proteínas derivadas de *E. coli*.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Recorrência da trombocitopenia e hemorragia após descontinuação do tratamento

É provável que haja recorrência da trombocitopenia após a descontinuação do tratamento com romiplostim. Existe um risco aumentado de hemorragia se o tratamento com romiplostim for descontinuado na presença de agentes anticoagulantes ou antiplaquetários. Aquando da descontinuação do tratamento com romiplostim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para verificar se há uma redução na contagem de plaquetas e controlados medicamente para evitar uma hemorragia. No caso de se descontinuar o tratamento com romiplostim, recomenda-se que se reinicie o tratamento da PTI de acordo com as normas orientadoras de tratamento atuais. Uma decisão médica adicional pode incluir a cessação da terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária, reversão da anti-coagulação ou suporte plaquetário.

#### Aumento da reticulina da medula óssea

Pensa-se que o aumento da reticulina da medula óssea seja o resultado da estimulação do recetor da TPO, o que leva a um aumento do número de megacariócitos na medula óssea, os quais poderão subsequentemente libertar citocinas. O aumento da reticulina pode ser sugerido por alterações morfológicas nas células do sangue periférico e pode ser detetado por biópsia da medula óssea. Assim, recomenda-se que se façam exames para pesquisa de alterações da morfologia celular utilizando esfregaços de sangue periférico e que se efetue um hemograma completo antes e durante o tratamento com romiplostim. Ver secção 4.8 para informação sobre o aumento da reticulina observada nos ensaios clínicos com romiplostim.

No caso de se observar uma perda de eficácia e alterações no esfregaço de sangue periférico, deve descontinuar-se a administração de romiplostim, efetuar-se um exame físico e considerar ainda fazer uma biópsia da medula óssea com uma coloração apropriada para a reticulina. Se disponível, deve fazer-se uma comparação com uma biópsia da medula óssea anterior. No caso de se manter a eficácia e caso se observem alterações no esfregaço de sangue periférico dos doentes, o médico deve seguir um critério clínico adequado, incluindo considerar fazer uma biópsia da medula óssea e reavaliar o benefício-risco de romiplostim e opções alternativas de tratamento da PTI.

#### Complicações trombóticas/tromboembólicas

Foram observados acontecimentos trombóticos/tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e enfarte do miocárdio, com a utilização de romiplostim na população com PTI. Estes acontecimentos ocorreram independentemente da contagem de plaquetas (ver secção 4.8). A incidência de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos observados nos ensaios clínicos foi 6,0% com romiplostim e 3,6% com placebo. Deve ter-se precaução ao administrar romiplostim em doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo incluindo mas não limitado a fatores de risco inerentes (p. ex. Fator V de Leiden) ou adquiridos (p. ex. deficiência de ATIII, síndrome antifosfolípídica), idade avançada, doentes com longos períodos de imobilização, doenças malignas, contracetivos e terapia de substituição hormonal, cirurgia/trauma, obesidade e fumadores. Recomenda-se a monitorização dos doentes para a deteção de sinais e sintomas de

acontecimentos trombóticos/tromboembólicos e o tratamento imediato de acordo com as orientações institucionais e a prática clínica corrente.

Foram notificados casos de acontecimentos tromboembólicos (ATE), incluindo trombose da veia porta, em doentes com doença hepática crónica a receber romiplostim. Romiplostim deve ser utilizado com precaução nestas populações. Devem seguir-se as normas orientadoras para ajuste da dose (ver secção 4.2).

#### Erros de medicação

Foram notificados casos de erros de medicação, que incluem sobredosagem e subdosagem, em doentes a receber Nplate, devem ser seguidas as orientações para cálculo e ajuste da dose (ver secção 4.2).

A sobredosagem pode conduzir a um aumento excessivo na contagem de plaquetas associada com complicações trombóticas/tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas estiver excessivamente aumentada, descontinuar o Nplate e monitorizar a contagem de plaquetas. Reiniciar o tratamento com Nplate de acordo com as recomendações de dose e administração. A subdosagem pode conduzir a uma contagem de plaquetas inferior ao esperado e a um potencial de hemorragia. Deve ser monitorizada a contagem de plaquetas em doentes a receber Nplate (ver secções 4.2, 4.4 e 4.9).

#### Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) existentes

Uma relação benefício-risco positiva apenas se encontra demonstrada no tratamento de trombocitopenia associada a PTI (ver secção 4.1) e romiplostim não deve ser utilizado noutras situações clínicas associadas a trombocitopenia.

O diagnóstico de PTI em doentes adultos e idosos deverá ter sido confirmado pela exclusão de outras situações clínicas que se apresentam com trombocitopenia, em particular o diagnóstico de SMD deve ser excluído. Em condições normais deverá ter sido realizada uma aspiração e uma biópsia à medula óssea ao longo do curso da doença e do tratamento naqueles com sintomas sistémicos ou sinais fora do normal, tais como um aumento dos blastos no sangue periférico.

Em estudos clínicos de tratamento com romiplostim de doentes com SMD, foram observados casos de aumentos transitórios da contagem de blastos e foram notificados casos de progressão da doença para LMA. Um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo, em doentes com SMD tratados com romiplostim foi prematuramente encerrado devido a um aumento numérico excessivo da progressão da doença para LMA e a um aumento na circulação de blastos superior a 10% em doentes a receber romiplostim. Dos casos de progressão da doença de SMD para LMA que foram observados, os doentes com a classificação basal de SMD AREB-I (Anemia Refratária com Excesso de Blastos) tiveram maior probabilidade de sofrer progressão de doença para LMA comparativamente aos doentes com SMD de baixo risco.

Romiplostim não pode ser usado no tratamento da trombocitopenia devida a SMD ou a qualquer outra causa de trombocitopenia além da PTI fora do âmbito de ensaios clínicos.

#### Perda de resposta ao romiplostim

Uma perda de resposta ou uma falha na manutenção da resposta plaquetária no tratamento com romiplostim com o intervalo de dose recomendado deverá desencadear a pesquisa imediata de fatores causais, incluindo imunogenicidade (ver secção 4.8) e aumento da reticulina da medula óssea (ver acima).

#### Efeitos do romiplostim em glóbulos vermelhos e brancos

Foram observadas alterações nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (redução) e brancos (aumento) em estudos toxicológicos não clínicos (rato e macaco) bem como em doentes com PTI. Anemia e leucocitose concomitantes (no espaço de 4 semanas) podem ocorrer em doentes independentemente do

estado da esplenectomia, contudo têm sido observadas mais frequentemente em doentes que tenham previamente sido sujeitos a esplenectomia. A monitorização destes parâmetros deve ser considerada em doentes tratados com romiplostim.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. As interações potenciais de romiplostim com medicamentos coadministrados devido à ligação às proteínas plasmáticas continuam desconhecidas.

Em ensaios clínicos, os medicamentos utilizados em combinação com romiplostim para o tratamento da PTI incluíram corticosteroides, danazol e/ou azatioprina, imunoglobulina intravenosa polivalente (IVIG) e imunoglobulina anti-D. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada quando se combina romiplostim com outros medicamentos para o tratamento da PTI, de modo a evitar que uma contagem de plaquetas fique fora do intervalo de referência recomendado (ver secção 4.2).

A utilização de corticosteroides, danazol e azatioprina pode ser reduzida ou descontinuada quando administrada em combinação com romiplostim (ver secção 5.1). A contagem de plaquetas deve ser monitorizada quando se reduz ou se descontinua qualquer tratamento para a PTI de forma a evitar valores de plaquetas inferiores aos recomendados (ver secção 4.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### 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 (ver secção 5.3).

Romiplostim não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Desconhece-se se romiplostim/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com romiplostim tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existe informação disponível sobre fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Nplate sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Em alguns doentes em ensaios clínicos ocorreram episódios transitórios de tonturas ligeiras a moderadas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Com base numa análise de todos os doentes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 ensaios clínicos controlados e 5 não controlados, a incidência global das reações adversas em doentes tratados

com romiplostim foi de 91,5% (248/271). A duração média de exposição da população ao romiplostim nestes estudos foi de 50 semanas.

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com Nplate incluem: recorrência de trombocitopenia e hemorragia após descontinuação do tratamento, aumento da reticulina da medula óssea, complicações trombóticas/tromboembólicas, erros de medicação e progressão de SMD pré-existentes para LMA. As reações adversas observadas mais frequentemente incluem reações de hipersensibilidade (incluindo casos de erupção cutânea, urticária e angiedema) e cefaleias.

#### Lista tabular de reações adversas

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de incidência dentro de cada classe de frequência e de cada classe de sistemas de órgãos da MedDRA.

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>         | <b>Muito Frequentes</b>                                | <b>Frequentes</b>                                                                                           | <b>Pouco Frequentes</b>                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeções e infestações                                                      | Infeção das vias respiratórias superiores<br>Rinite*** | Gastroenterite<br>Faringite***<br>Conjuntivite***<br>Infeção do ouvido***<br>Sinusite***/*<br>Bronquite**** | Gripe<br>Infeção localizada<br>Nasofaringite                                                                                                                       |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) |                                                        |                                                                                                             | Mieloma múltiplo<br>Mielofibrose                                                                                                                                   |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                                    |                                                        | Afeção da medula óssea*<br>Trombocitopenia*<br>Anemia                                                       | Anemia aplásica<br>Insuficiência da medula óssea<br>Leucocitose<br>Esplenomegalia<br>Trombocitemia<br>Número de plaquetas aumentado<br>Número de plaquetas anormal |
| Doenças do sistema imunitário                                               | Hipersensibilidade**                                   | Angiedema                                                                                                   |                                                                                                                                                                    |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                                        |                                                        |                                                                                                             | Intolerância ao álcool<br>Anorexia<br>Apetite diminuído<br>Desidratação<br>Gota                                                                                    |
| Perturbações do foro psiquiátrico                                           |                                                        | Insónia                                                                                                     | Depressão<br>Sonhos anormais                                                                                                                                       |
| Doenças do sistema nervoso                                                  | Cefaleias                                              | Tonturas<br>Enxaqueca<br>Parestesia                                                                         | Clonus<br>Disgeusia<br>Hipostesia<br>Hipogeusia<br>Neuropatia periférica<br>Trombose do seio transversal                                                           |

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Muito Frequentes</b>   | <b>Frequentes</b>                                               | <b>Pouco Frequentes</b>                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afeções oculares                                                    |                           |                                                                 | Hemorragia da conjuntiva<br>Alteração da acomodação<br>Cegueira<br>Deficiência da visão<br>Prurido do olho<br>Hipersecreção lacrimal<br>Edema papilar<br>Perturbações visuais                  |
| Afeções do ouvido e do labirinto                                    |                           |                                                                 | Vertigens                                                                                                                                                                                      |
| Doenças cardíacas                                                   |                           | Palpitações                                                     | Enfarte do miocárdio<br>Frequência cardíaca aumentada                                                                                                                                          |
| Vasculopatias                                                       |                           | Afrontamentos<br>Trombose venosa profunda                       | Hipotensão<br>Embolia periférica<br>Isquemia periférica<br>Flebite<br>Tromboflebite superficial<br>Trombose<br>Eritromelalgia                                                                  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                    | Dor orofaríngea***        | Embolia pulmonar*                                               | Tosse<br>Rinorreia<br>Garganta seca<br>Dispneia<br>Congestão nasal<br>Respiração dolorosa                                                                                                      |
| Doenças gastrointestinais                                           | Dor abdominal superior*** | Náuseas<br>Diarreia<br>Dor abdominal<br>Obstipação<br>Dispepsia | Vômito<br>Hemorragia retal<br>Ozostomia<br>Disfagia<br>Afeção de refluxo gastroesofágico<br>Hematoquezia<br>Hemorragia bucal<br>Mal-estar do estômago<br>Estomatite<br>Descoloração dos dentes |
| Afeções hepatobiliares                                              |                           |                                                                 | Trombose da veia porta<br>Transaminases aumentadas                                                                                                                                             |

| <b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b> | <b>Muito Frequentes</b> | <b>Frequentes</b>                                                                                                                         | <b>Pouco Frequentes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                          |                         | Prurido<br>Equimose<br>Erupção cutânea                                                                                                    | Alopecia<br>Reação de fotossensibilidade<br>Acne<br>Dermatite de contacto<br>Xerose cutânea<br>Eczema<br>Eritema<br>Erupção cutânea esfoliativa<br>Anomalia do crescimento dos pelos<br>Prurigo<br>Púrpura<br>Erupção papulosa<br>Erupção pruriginosa<br>Nódulo cutâneo<br>Odor anormal da pele<br>Urticária |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos               |                         | Artralgia<br>Mialgia<br>Espasmo muscular<br>Dor nas extremidades<br>Dorsalgia<br>Dor óssea                                                | Tensão muscular<br>Fraqueza muscular<br>Dor no ombro<br>Fasciculação e fibrilhação muscular                                                                                                                                                                                                                  |
| Doenças renais e urinárias                                          |                         |                                                                                                                                           | Presença de proteínas na urina                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                               |                         |                                                                                                                                           | Hemorragia vaginal                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração          |                         | Fadiga<br>Edema periférico<br>Estado gripal<br>Dor<br>Astenia<br>Pirexia<br>Arrepios<br>Reação no local de injeção<br>Edema periférico*** | Hemorragia no local de injeção<br>Dor torácica<br>Irritabilidade<br>Mal-estar geral<br>Edema facial<br>Sensação de calor<br>Sensação de nervosismo                                                                                                                                                           |
| Exames complementares de diagnóstico                                |                         |                                                                                                                                           | Tensão arterial aumentada<br>Lactato desidrogenase sanguínea aumentada<br>Temperatura corporal aumentada<br>Peso diminuído<br>Peso aumentado                                                                                                                                                                 |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações |                         | Contusão                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

\* ver secção 4.4

\*\* Reações de hipersensibilidade incluem casos de erupção cutânea, urticária e angiedema

\*\*\* Reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos

\*\*\*\* Reações adversas adicionais observadas em doentes adultos com PTI de duração até 12 meses

### População adulta com PTI de duração até 12 meses

O perfil de segurança de romiplostim foi semelhante em doentes adultos, independentemente da duração da PTI. Especificamente na análise integrada de PTI de duração  $\leq 12$  meses ( $n = 311$ ), foram incluídos 277 doentes adultos com PTI de duração  $\leq 12$  meses e que receberam, pelo menos, uma dose de romiplostim, provenientes de 9 estudos de PTI (ver também a secção 5.1). Nesta análise integrada, as seguintes reações adversas (pelo menos, 5% de incidência e, pelo menos, 5% mais frequente com Nplate em comparação com a toma de placebo ou tratamento padrão) ocorreram em doentes que receberam romiplostim com PTI de duração até 12 meses, mas que não foram observadas nesses doentes adultos com PTI de duração  $> 12$  meses: bronquite, sinusite (notificadas frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

### População pediátrica

Em estudos pediátricos, 282 doentes pediátricos com PTI foram tratados com romiplostim, em 2 ensaios clínicos controlados e 3 não controlados. A duração da exposição mediana foi 65,4 semanas. O perfil de segurança global foi similar ao observado em adultos.

As reações adversas pediátricas são derivadas de cada um dos grupos aleatorizados de segurança pediátricos com PTI (2 ensaios clínicos controlados) e dos grupos de segurança pediátricos com PTI (2 ensaios clínicos controlados e 3 não controlados), onde a incidência por doente foi pelo menos 5% superior no braço de romiplostim comparativamente ao braço de placebo, e pelo menos uma incidência de 5% nos doentes tratados com romiplostim.

As reações adversas mais frequentes em doentes pediátricos com PTI, com 1 ano ou mais, foram infeção das vias respiratórias superiores, rinite, tosse, dor orofaríngea, dor abdominal superior, diarreia, erupção cutânea, pirexia, contusão (notificadas muito frequentemente ( $\geq 1/10$ )), e faringite, conjuntivite, infeção do ouvido, gastroenterite, sinusite, púrpura, urticária e edema periférico (notificadas frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )).

Dor orofaríngea, dor abdominal superior, rinite, faringite, conjuntivite, infeção do ouvido, sinusite e edema periférico foram reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos comparativamente às observadas nos estudos em adultos.

Algumas das reações adversas observadas em adultos foram notificadas mais frequentemente em doentes pediátricos, como tosse, diarreia, erupção cutânea, pirexia e contusão que foram notificadas muito frequentemente ( $\geq 1/10$ ) em doentes pediátricos, e púrpura e urticária que foram notificadas frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) em doentes pediátricos.

### Descrição das reações adversas selecionadas

Considerou-se adicionalmente que as reações adversas abaixo listadas estão relacionadas com o tratamento com romiplostim.

#### *Episódios hemorrágicos*

Em todo o programa clínico em adultos com PTI observou-se uma relação inversa entre os episódios hemorrágicos e a contagem de plaquetas. Todos os episódios hemorrágicos clinicamente significativos (grau  $\geq 3$ ) ocorreram com uma contagem de plaquetas  $< 30 \times 10^9/l$ . Todos os episódios hemorrágicos de grau  $\geq 2$  ocorreram com uma contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ . Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência global de episódios hemorrágicos entre os doentes tratados com Nplate e placebo.

Nos dois estudos em adultos controlados por placebo, 9 doentes notificaram um episódio hemorrágico que foi considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; Razão de probabilidade (*Odds*

*Ratio*) [romiplostim/placebo] = 0,59; IC 95% = (0,15; 2,31)). Episódios hemorrágicos de grau 2 ou superior foram notificados por 15% dos doentes tratados com romiplostim e por 34% dos doentes tratados com placebo (Razão de probabilidade [romiplostim/placebo] = 0,35; IC 95% = (0,14; 0,85)).

No estudo pediátrico de Fase 3, o número de episódios hemorrágicos compostos médio (DP) (ver secção 5.1) foi 1,9 (4,2) para o braço de romiplostim e 4,0 (6,9) para o braço de placebo.

#### *Trombocitose*

Com base numa análise de todos os doentes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 ensaios clínicos controlados e 5 não controlados, foram notificadas 3 ocorrências de trombocitose, n = 271. Não foram notificadas sequelas clínicas em associação com o aumento da contagem de plaquetas em nenhum dos 3 indivíduos.

Em doentes pediátricos a trombocitose ocorreu pouco frequentemente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), com uma incidência por doente de 1 (0,4%). A incidência por doente foi de 1 (0,4%) para trombocitose de grau  $\geq 3$  ou grave.

#### *Trombocitopenia após descontinuação do tratamento*

Com base numa análise de todos os doentes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 ensaios clínicos controlados e 5 não controlados, foram notificadas 4 ocorrências de trombocitopenia após conclusão do tratamento, n = 271 (ver secção 4.4).

#### *Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) existentes*

Um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo em doentes com SMD tratados com romiplostim foi prematuramente encerrado devido a um aumento numérico dos casos de progressão de SMD para LMA e aumentos transitórios das contagens de blastos em doentes tratados com romiplostim em comparação com placebo. Dos casos observados de progressão de SMD para LMA, os doentes com a classificação basal de SMD AREB-I (Anemia Refratária com Excesso de Blastos) tiveram maior probabilidade de sofrer progressão de doença para LMA (ver secção 4.4). A sobrevivência global foi semelhante à de placebo.

#### *Aumento da reticulina da medula óssea*

Em ensaios clínicos, o tratamento com romiplostim foi descontinuado em 4 de 271 doentes devido à deposição de reticulina na medula óssea. Noutros 6 doentes, observou-se reticulina quando se efetuou a biópsia da medula óssea (ver secção 4.4).

Num estudo pediátrico (ver secção 5.1), dos doentes em estudo com uma biópsia da medula óssea avaliável, 5 de 27 doentes (18,5%) desenvolveram um aumento da reticulina no ano 1 após exposição ao romiplostim (coorte 1) e 17 de 36 doentes (47,2%) desenvolveram um aumento da reticulina no ano 2 após exposição ao romiplostim (coorte 2). Contudo, nenhum doente demonstrou qualquer anomalia na medula óssea que fosse inconsistente com um diagnóstico subjacente de PTI de base ou durante o tratamento.

#### *Imunogenicidade*

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Em ensaios clínicos realizados em doentes adultos com PTI foram examinados anticorpos contra romiplostim e a TPO. Enquanto 5,7% (60/1046) e 3,2% (33/1046) dos indivíduos apresentaram resultados positivos para o desenvolvimento de anticorpos de ligação a romiplostim e à TPO respetivamente, apenas 4 doentes apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes de romiplostim, mas estes anticorpos não reagiram de forma cruzada com a TPO endógena. Dos 4 doentes, 2 apresentaram resultados negativos para anticorpos neutralizantes de romiplostim no último ponto temporal do doente (positivo transitório) e 2 mantiveram um resultado positivo no último

ponto temporal do doente (anticorpos persistentes). A incidência de anticorpos pré-existentes contra romiplostim e a TPO foi de 3,3% (35/1046) e 3,0% (31/1046) respetivamente.

Em estudos pediátricos, a incidência de anticorpos de ligação a romiplostim em qualquer momento foi 9,6% (27/282). Dos 27 doentes, 2 tinham anticorpos pré-existentes não-neutralizantes de ligação a romiplostim. Adicionalmente, 2,8% (8/282) desenvolveram anticorpos neutralizantes de romiplostim. Um total de 3,9% (11/282) doentes tinham anticorpos de ligação à TPO em qualquer momento durante o tratamento com romiplostim. Destes 11 doentes, 2 tinham anticorpos pré-existentes não-neutralizantes de ligação à TPO. Um doente (0,35%) teve um resultado fracamente positivo após o período basal para anticorpos neutralizantes contra a TPO durante o estudo (consistentemente negativo para anticorpos anti-romiplostim) com um resultado negativo no período basal. O doente apresentou uma resposta transitória de anticorpos para anticorpos neutralizantes contra a TPO, com um resultado negativo no teste realizado ao doente no último ponto temporal no período do estudo.

No estudo de registo pós-comercialização, foram incluídos 19 doentes pediátricos confirmados. A incidência de anticorpos de ligação a romiplostim após tratamento foi 16% (3/19), da qual 5,3% (1/19) foi positiva para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Não foram detetados anticorpos contra a TPO. No total, foram incluídos 184 doentes adultos confirmados neste estudo; para estes doentes, a incidência de anticorpos de ligação a romiplostim após tratamento foi 3,8% (7/184), da qual 0,5% (1/184) foi positiva para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Um total de 2,2% (4/184) dos doentes adultos desenvolveu anticorpos não-neutralizantes de ligação contra a TPO.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Não se observaram quaisquer reações adversas em ratos que receberam uma dose única de 1000 mcg/kg ou em macacos após a administração repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ou 50 vezes a dose clínica máxima de 10 mcg/kg, respetivamente).

No caso de uma sobredosagem, a contagem de plaquetas pode aumentar excessivamente e resultar em complicações trombóticas/tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas aumentar excessivamente, Nplate deve ser descontinuado e a contagem de plaquetas monitorizada. O tratamento com Nplate deve ser reiniciado de acordo com as recomendações de dosagem e administração (ver secções 4.2 e 4.4).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX04

#### Mecanismo de ação

Romiplostim é uma proteína de fusão de um péptido-Fc (pepticorpo) que sinaliza e ativa as vias de transcrição intracelular através do recetor da TPO (também conhecido por cMpl) para aumentar a produção de plaquetas. A molécula do pepticorpo é constituída pelo domínio Fc de uma imunoglobulina IgG1 humana, com cada subunidade de cadeia simples covalentemente ligada pelo terminal C a uma cadeia peptídica que contém dois domínios de ligação do recetor da TPO.

Romiplostim não apresenta qualquer sequência de aminoácidos com homologia à da TPO endógena. Em ensaios pré-clínicos e clínicos nenhum anticorpo anti-romiplostim reagiu de forma cruzada com a TPO endógena.

### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do romiplostim foram avaliadas durante 3 anos de tratamento contínuo. Em ensaios clínicos, o tratamento com romiplostim resultou em aumentos da contagem de plaquetas dependentes da dose. O tempo até se atingir o efeito máximo em termos de contagem de plaquetas é aproximadamente 10-14 dias e é independente da dose. Após uma dose única de romiplostim subcutâneo de 1 a 10 mcg/kg em doentes com PTI, a contagem de plaquetas máxima ao longo de um período de 2 a 3 semanas foi 1,3 a 14,9 vezes superior à contagem de plaquetas no início do tratamento (*baseline*) e a resposta foi variável entre os doentes. A contagem de plaquetas nos doentes com PTI que receberam 6 doses semanais de 1 a 3 mcg/kg de romiplostim situou-se no intervalo de 50 a 450 x 10<sup>9</sup>/l para a maioria dos doentes. Dos 271 doentes que receberam romiplostim em ensaios clínicos da PTI, 55 (20%) tinham 65 anos ou mais, e 27 (10%) tinham 75 anos ou mais. Não se observaram quaisquer diferenças globais de segurança ou de eficácia entre os doentes mais idosos e os mais jovens nos estudos controlados por placebo.

### *Resultados de estudos de registo controlados por placebo*

A segurança e eficácia de romiplostim foram avaliadas em dois estudos controlados por placebo, em dupla ocultação, em adultos com PTI que completaram pelo menos um tratamento antes da entrada no estudo e que são representativos de todo o espectro de doentes com PTI.

O estudo S1 (20030212) avaliou doentes não esplenectomizados, que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a terapêuticas anteriores. Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI durante uma mediana de 2,1 anos (intervalo de 0,1 a 31,6) à data da entrada no estudo. Os doentes tinham recebido uma mediana de 3 tratamentos (intervalo de 1 a 7) para a PTI antes da entrada no estudo. Os tratamentos anteriores incluíram corticosteroides (90% de todos os doentes), imunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapêuticas citotóxicas (21%), danazol (11%) e azatioprina (5%). A mediana da contagem de plaquetas dos doentes na altura da entrada no estudo foi 19 x 10<sup>9</sup>/l.

O estudo S2 (20030105) avaliou doentes esplenectomizados e que continuaram a ter trombocitopenia. Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 8 anos (intervalo de 0,6 a 44,8) à data da entrada no estudo. Para além de uma esplenectomia, o número mediano de tratamentos para a PTI feitos pelos doentes (intervalo de 3 a 10) antes da entrada no estudo foi 6. Os tratamentos anteriores incluíram corticosteroides (98% de todos os doentes), imunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapêuticas citotóxicas (68%) e azatioprina (24%). A mediana da contagem de plaquetas dos doentes na altura da entrada no estudo foi 14 x 10<sup>9</sup>/l.

Ambos os estudos apresentavam um desenho similar. Os doentes (≥ 18 anos) foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem uma dose inicial de romiplostim de 1 mcg/kg ou placebo. Os doentes receberam injeções únicas subcutâneas semanais durante 24 semanas. As doses foram ajustadas de modo a manter a contagem de plaquetas (50 a 200 x 10<sup>9</sup>/l). Em ambos os estudos, a eficácia foi determinada por um aumento na proporção de doentes que atingiram uma resposta plaquetária duradoura. A dose semanal média para os doentes esplenectomizados foi 3 mcg/kg e para os doentes não esplenectomizados foi 2 mcg/kg.

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente superior de doentes a receber romiplostim atingiu uma resposta plaquetária duradoura comparativamente com os doentes a receber placebo. Nos estudos controlados por placebo, após as primeiras 4 semanas de estudo, romiplostim manteve a contagem de plaquetas ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l entre 50% a 70% dos doentes durante o período de tratamento de 6 meses. No grupo de placebo, 0% a 7% dos doentes conseguiram atingir uma resposta em termos de contagem de plaquetas, durante os 6 meses de tratamento. Em baixo encontra-se um resumo dos principais resultados de eficácia.

*Resumo dos principais resultados de eficácia dos estudos controlados por placebo*

|                                                                                                                      | <b>Estudo 1<br/>doentes não<br/>esplenectomizados</b> |                     | <b>Estudo 2<br/>doentes esplenectomizados</b> |                     | <b>Estudos<br/>1 e 2 combinados</b> |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                      | romiplostim<br>(n = 41)                               | Placebo<br>(n = 21) | romiplostim<br>(n = 42)                       | Placebo<br>(n = 21) | romiplostim<br>(n = 83)             | Placebo<br>(n = 42) |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes com<br/>uma<br/>resposta<br/>plaquetária<br/>duradoura<sup>a</sup></b>                      | 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%)           |
| p                                                                                                                    | < 0,0001                                              |                     | 0,0013                                        |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes com<br/>uma<br/>resposta<br/>plaquetária<br/>global<sup>b</sup></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%)           |
| p                                                                                                                    | < 0,0001                                              |                     | < 0,0001                                      |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº médio de<br/>semanas com<br/>resposta<br/>plaquetária<sup>c</sup></b>                                          | 15                                                    | 1                   | 12                                            | 0                   | 14                                  | 1                   |
| (DP)                                                                                                                 | 3,5                                                   | 7,5                 | 7,9                                           | 0,5                 | 7,8                                 | 2,5                 |
| p                                                                                                                    | < 0,0001                                              |                     | < 0,0001                                      |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes a<br/>precisarem<br/>de<br/>terapêuticas<br/>de<br/>emergência<sup>d</sup></b>              | 8 (20%)                                               | 13 (62%)            | 11 (26%)                                      | 12 (57%)            | 19 (23%)                            | 25 (60%)            |
| (IC 95%)                                                                                                             | (9%, 35%)                                             | (38%, 82%)          | (14%, 42%)                                    | (34%, 78%)          | (14%, 33%)                          | (43%, 74%)          |
| p                                                                                                                    | 0,001                                                 |                     | 0,0175                                        |                     | < 0,0001                            |                     |
| <b>Nº (%) de<br/>doentes com<br/>resposta<br/>plaquetária<br/>duradoura<br/>com uma<br/>dose estável<sup>e</sup></b> | 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%)            |
| p                                                                                                                    | 0,0001                                                |                     | 0,0046                                        |                     | < 0,0001                            |                     |

<sup>a</sup> Resposta plaquetária duradoura foi definida como uma contagem de plaquetas semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  por 6 ou mais vezes durante as semanas 18-25 do estudo, na ausência de terapêutica de emergência em qualquer altura durante o período de tratamento.

<sup>b</sup> Resposta plaquetária global foi definida como a obtenção de respostas plaquetárias duradouras ou transitórias. Resposta plaquetária transitória foi definida como uma contagem de plaquetas semanal  $\geq 50 \times 10^9/l$  por 4 ou mais vezes nas semanas 2-25 do estudo, mas sem resposta plaquetária duradoura. O doente pode não ter obtido uma resposta semanal num período de 8 semanas depois de receber qualquer medicamento de emergência.

<sup>c</sup> Número de semanas com resposta plaquetária foi definido como o número de semanas com uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , durante as semanas 2-25 do estudo. O doente podia não apresentar uma resposta semanal num período de 8 semanas depois de receber qualquer medicamento de emergência.

<sup>d</sup> Terapêutica de emergência foi definida como sendo qualquer terapêutica administrada para elevar a contagem de plaquetas. Os doentes que precisaram de receber medicamentos de emergência não foram considerados para a resposta plaquetária duradoura. As terapêuticas de emergência permitidas no estudo foram IVIG (Imunoglobulina Intravenosa), transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D e corticosteroides.

<sup>e</sup> Dose estável foi definida como a dose mantida entre  $\pm 1$  mcg/kg durante as últimas 8 semanas de tratamento.

### *Resultados dos estudos em doentes adultos com PTI recém-diagnosticada e persistente*

O estudo S3 (20080435) foi um estudo de braço único, sem ocultação, em doentes adultos que tiveram uma resposta insuficiente (contagem de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/l$ ) à terapêutica de primeira linha. O estudo incluiu 75 doentes cuja idade mediana foi de 39 anos (intervalo de 19 a 85) e 59% eram do sexo feminino.

O tempo mediano do diagnóstico de PTI à inclusão no estudo foi de 2,2 meses (intervalo de 0,1 a 6,6). Sessenta por cento dos doentes ( $n = 45$ ) tiveram uma PTI de duração  $< 3$  meses e 40% ( $n = 30$ ) tiveram uma PTI de duração  $\geq 3$  meses. A contagem de plaquetas mediana no *screening* foi de  $20 \times 10^9/l$ . Tratamentos prévios para a PTI incluíram corticosteroides, imunoglobulinas e imunoglobulinas anti-D. Foi permitido aos doentes que já estavam a receber tratamentos para a PTI com uma posologia constante continuarem a receber estes tratamentos durante os estudos. Foram permitidas terapêuticas de emergência (ou seja, corticosteroides, IGIV, transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D, dapsona, danazol e azatioprina).

Os doentes receberam uma injeção SC semanal de romiplostim durante um período de tratamento de 12 meses, com ajustes da dose individual para manter as contagens de plaquetas ( $50 \times 10^9/l$  a  $200 \times 10^9/l$ ). Durante o estudo, a dose mediana de romiplostim semanal foi de 3 mcg/kg (percentil 25-75: 2-4 mcg/kg).

Dos 75 doentes incluídos no estudo 20080435, 70 (93%) apresentaram uma resposta plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante o período de tratamento de 12 meses. A média do número de meses com uma resposta plaquetária 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 até primeira resposta plaquetária foi de 2,1 semanas (IC 95%: 1,1; 3,0). Vinte e quatro (32%) doentes apresentaram uma remissão livre de tratamento sustentada, conforme definido pela manutenção de todas as contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante, pelo menos, 6 meses na ausência de romiplostim e qualquer medicação para PTI (concomitante ou de emergência); o tempo mediano até início da manutenção da contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante, pelo menos, 6 meses foi de 27 semanas (intervalo de 6 a 57).

Numa análise integrada de eficácia, foram incluídos 277 doentes adultos com PTI de duração  $\leq 12$  meses e que receberam, pelo menos, uma dose de romiplostim entre os doentes provenientes de 9 estudos de PTI (inclusive do estudo S3). Dos 277 doentes tratados com romiplostim, 140 doentes tinham PTI recém-diagnosticada (PTI de duração  $< 3$  meses) e 137 doentes tinham PTI persistente (PTI de duração  $\geq 3$  a  $\leq 12$  meses). A percentagem dos doentes que obtiveram uma resposta plaquetária duradoura, definida como pelo menos 6 contagens de plaquetas semanais  $\geq 50 \times 10^9/l$ , que se mantivessem da semana 18 à semana 25 do tratamento, foi de 50% (IC 95%: 41,4% a 58,6%) para os 140 doentes com PTI recém-diagnosticada e 55% (IC 95%: 46,7% a 64,0%) para os 137 doentes com PTI persistente. O tempo de percentagem mediano (Q1, Q3) com uma resposta plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/l$  foi 100,0% (70,3%; 100,0%) para doentes com PTI recém-diagnosticada e 93,5% (72,2%; 100,0%) para doentes com PTI persistente, respetivamente. Adicionalmente, a percentagem dos doentes que requereram terapêuticas de emergência foi de 47,4% para doentes com PTI recém-diagnosticada e 44,9% para doentes com PTI persistente.

### *Resultados de estudos comparados com tratamento padrão (TP) em doentes não esplenectomizados*

O estudo S4 (20060131) foi um ensaio sem ocultação, aleatorizado, de 52 semanas em doentes que receberam romiplostim ou tratamento médico padrão (TP). Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 2 anos (intervalo de 0,01 a 44,2) à data da entrada no estudo. Este estudo avaliou doentes não esplenectomizados com PTI e contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ .

Romiplostim foi administrado uma vez por semana a 157 doentes através de injeção subcutânea (SC), iniciado com uma dose de 3 mcg/kg, e ajustado ao longo do estudo dentro do intervalo de 1-10 mcg/kg de modo a manter as contagens de plaquetas entre 50 e 200 x 10<sup>9</sup>/l, 77 doentes receberam TP de acordo com a prática institucional padrão ou as normas orientadoras terapêuticas.

A taxa de incidência global de doentes com esplenectomia foi 8,9% (14 de 157 doentes) no grupo romiplostim comparativamente a 36,4% (28 de 77 doentes) no grupo TP com uma taxa de probabilidade (romiplostim *versus* TP) de 0,17 (IC 95%: 0,08; 0,35).

A incidência global de falha da terapêutica dos doentes foi 11,5% (18 de 157 doentes) no grupo romiplostim comparativamente a 29,9% (23 de 77 doentes) no grupo TP com uma taxa de probabilidade (romiplostim *versus* TP) de 0,31 (IC 95%: 0,15; 0,61).

Dos 157 doentes aleatorizados para o grupo de romiplostim, três doentes não receberam romiplostim. Entre os 154 doentes que receberam romiplostim, a mediana da exposição total a romiplostim foi 52,0 semanas e variou de 2 a 53 semanas. A dose semanal mais frequentemente utilizada foi entre 3-5 mcg/kg (percentis 25-75 respetivamente; mediana 3 mcg/kg).

Dos 77 doentes aleatorizados para o grupo TP, dois doentes não receberam qualquer TP. Entre os 75 doentes que receberam, pelo menos, uma dose de TP, a mediana da exposição total a TP foi 51 semanas e variou de 0,4 a 52 semanas.

#### *Redução das terapêuticas medicamentosas concomitantes permitidas para a PTI*

Em ambos os estudos controlados por placebo, em dupla ocultação, foi permitido aos doentes que já estavam a receber terapêuticas medicamentosas para a PTI com uma posologia constante continuarem a receber estes tratamentos medicamentosos durante todo o estudo (corticosteroides, danazol e/ou azatioprina). Vinte e um doentes não esplenectomizados e 18 doentes esplenectomizados receberam no início do estudo tratamentos medicamentosos permitidos no estudo para a PTI (principalmente corticosteroides). Todos (100%) os doentes esplenectomizados que estavam a receber romiplostim conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou descontinuaram as terapêuticas medicamentosas concomitantes para a PTI no final do período de tratamento, em comparação com 17% dos doentes tratados com placebo. Setenta e três por cento dos doentes não esplenectomizados a receber romiplostim conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou descontinuaram no final do estudo as terapêuticas medicamentosas concomitantes para a PTI, em comparação com 50% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.5).

#### *Episódios hemorrágicos*

Observou-se uma relação inversa entre os episódios hemorrágicos e a contagem de plaquetas em todo o programa clínico da PTI. Todos os episódios hemorrágicos clinicamente significativos ( $\geq$  grau 3) ocorreram com uma contagem de plaquetas  $< 30 \times 10^9$ /l. Todos os episódios hemorrágicos  $\geq$  grau 2 ocorreram com uma contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9$ /l. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência global de episódios hemorrágicos entre os doentes tratados com romiplostim e placebo.

Nos dois estudos controlados por placebo, 9 doentes referiram um episódio hemorrágico que foi considerado grave (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo); taxa de probabilidade [romiplostim/placebo] = 0,59; IC 95% = (0,15, 2,31)). Os episódios hemorrágicos de grau 2 ou superior foram notificados por 15% dos doentes tratados com romiplostim e 34% dos doentes tratados com placebo (Taxa de probabilidade; [romiplostim/placebo] = 0,35; IC 95% = (0,14, 0,85)).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação de dados para crianças com  $< 1$  ano.

A segurança e eficácia de romiplostim foi avaliada em dois estudos controlados com placebo, com dupla ocultação. O estudo S5 (20080279) foi um estudo de fase 3, com 24 semanas de tratamento com romiplostim e o estudo S6 (20060195) foi um estudo de fase 1/2, com 12 semanas de tratamento com romiplostim (até às 16 semanas para respondedores elegíveis, que participaram num período de avaliação de farmacocinética de 4 semanas).

Ambos os estudos incluíram doentes pediátricos ( $\geq 1$  ano a  $< 18$  anos de idade) com trombocitopenia (definida por uma média de 2 contagens de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/l$  com nenhuma contagem  $> 35 \times 10^9/l$  em ambos os estudos) com PTI, independentemente do estado de esplenectomia.

No estudo S5, foram aleatorizados 62 doentes numa razão de 2:1 para receberem romiplostim ( $n = 42$ ) ou placebo ( $n = 20$ ), e estratificados em coortes de idade do 1 aos 3 anos. A dose inicial de romiplostim foi 1 mcg/kg, e as doses foram ajustadas de modo a manter a contagem de plaquetas ( $50$  a  $200 \times 10^9/l$ ). A dose semanal mais frequentemente utilizada foi 3-10 mcg/kg, e a dose máxima permitida no estudo foi 10 mcg/kg. Os doentes receberam uma injeção subcutânea semanal durante 24 semanas. Dos 62 doentes, 48 doentes tinham PTI de duração  $> 12$  meses (32 doentes receberam romiplostim e 16 doentes receberam placebo).

O *endpoint* primário foi a incidência de resposta duradoura, definida pelo alcançar de pelo menos 6 contagens de plaquetas semanais  $\geq 50 \times 10^9/l$ , durante as semanas 18 à 25 do tratamento. No geral, uma proporção significativamente maior de doentes no braço de romiplostim alcançou o *endpoint* primário comparativamente com os doentes do braço de placebo ( $p = 0,0018$ ). Um total de 22 doentes (52%) tiveram uma resposta plaquetária duradoura no braço de romiplostim comparativamente com 2 doentes (10%) no braço de placebo:  $\geq 1$  a  $< 6$  anos 38% *versus* 25%;  $\geq 6$  a  $< 12$  anos 56% *versus* 11%;  $\geq 12$  a  $< 18$  anos 56% *versus* 0%.

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

O episódio hemorrágico composto foi definido como eventos hemorrágicos clinicamente significativos ou como a utilização de terapêutica de emergência para prevenir uma hemorragia clinicamente significativa da semana 2 à semana 25 do período de tratamento. Um episódio hemorrágico clinicamente significativo foi definido, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 3.0, como episódio hemorrágico de grau  $\geq 2$ . A média (DP) de episódios hemorrágicos compostos foi de 1,9 (4,2) para o braço de romiplostim e 4,0 (6,9) 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 de 0,5 (0; 4,5) para o braço de placebo. No subgrupo de doentes com PTI de duração  $> 12$  meses, a média (DP) de episódios hemorrágicos compostos foi de 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 os testes estatísticos para a incidência da utilização de medicação de emergência não foram significativos, nenhum teste estatístico foi feito para o *endpoint* do número de episódios hemorrágicos compostos.

No estudo S6, 22 indivíduos foram aleatorizados numa 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 o objetivo da contagem de plaquetas era  $\geq 50 \times 10^9/l$ . O tratamento com romiplostim resultou numa maior incidência de respostas plaquetárias comparativamente com placebo, estatisticamente significativa ( $p = 0,0008$ ). Destes 22 doentes, 17 doentes tinham PTI de duração  $> 12$  meses (14 doentes receberam romiplostim e 3 doentes receberam placebo). O tratamento com romiplostim resultou numa maior incidência de respostas plaquetárias comparativamente com placebo, estatisticamente significativa ( $p = 0,0147$ ).

Aos doentes pediátricos que completaram anteriormente um estudo com romiplostim (incluindo o estudo S5) foi permitida a participação no estudo S7 (20090340), um estudo de extensão sem ocultação, que avaliou a segurança e eficácia da posologia de romiplostim a longo prazo em doentes pediátricos trombocitopénicos com PTI.

Um total de 66 doentes foram incluídos neste estudo, incluindo 54 doentes (82%) que tinham completado o estudo S5. Destes, 65 doentes (98,5%) receberam pelo menos 1 dose de romiplostim. A duração mediana (Q1, Q3) do tratamento foi 135,0 semanas (95,0 semanas; 184,0 semanas). A dose semanal mediana (Q1, Q3) foi 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). A mediana (Q1, Q3) da dose mais frequentemente recebida pelos doentes durante o período de tratamento foi 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg; 10,0 mcg/kg). Dos 66 doentes incluídos no estudo, 63 doentes tinham PTI de duração > 12 meses. Todos os 63 doentes receberam pelo menos 1 dose de romiplostim. A duração mediana (Q1, Q3) do tratamento foi 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). A dose semanal mediana (Q1, Q3) foi 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). A mediana (Q1, Q3) da dose mais frequentemente recebida pelos doentes 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 doente (1 ou mais contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  na ausência de terapêutica de emergência) foi 93,8% (n = 61) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os doentes, 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 doentes, a mediana (Q1, Q3) da percentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

No subgrupo de doentes com PTI de duração > 12 meses, a incidência global de resposta plaquetária por doente foi 93,7% (n = 59) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os doentes, 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 doentes, a mediana (Q1, Q3) da percentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

Um total de 31 doentes (47,7%) utilizou terapêutica concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 23 doentes (35,4%) que utilizaram terapêutica de emergência e 5 doentes (7,7%) que utilizaram terapêutica concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de doentes que utilizaram terapêutica 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 doentes com PTI de duração > 12 meses, 29 doentes (46,0%) utilizaram terapêutica concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 21 doentes (33,3%) que utilizaram terapêutica de emergência e 5 doentes (7,9%) que utilizaram terapêutica concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de doentes que utilizaram terapêutica 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 doentes que utilizaram terapêutica de emergência 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 doentes que utilizaram terapêutica de emergência durante o decorrer do estudo no subgrupo de doentes com PTI de duração > 12 meses de: 25,4% (semanas 1 a 12) a  $\leq$  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, a longo prazo, de braço único, sem ocultação, multicêntrico, realizado em 203 doentes pediátricos com PTI diagnosticada há, pelo menos, 6 meses e que receberam, pelo menos, 1 terapêutica prévia para PTI (excluindo romiplostim) ou não foram elegíveis para outras terapêuticas para PTI. Foi administrado romiplostim semanalmente através de

injeção subcutânea começando com uma dose de 1 mcg/kg com incrementos semanais até uma dose máxima de 10 mcg/kg para obter uma contagem de plaquetas alvo entre  $50 \times 10^9/l$  e  $200 \times 10^9/l$ . A idade mediana dos doentes foi de 10 anos (intervalo de 1 a 17 anos) e a duração do tratamento mediana foi de 155,9 (intervalo de 8,0 a 163,0) semanas.

A percentagem média (DP) e mediana do tempo com uma resposta plaquetária (contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ ) nos primeiros 6 meses do início do tratamento com romiplostim sem utilização de terapêutica de emergência nas últimas 4 semanas foi de 50,57% (37,01) e 50,0%, respetivamente. No total, sessenta (29,6%) indivíduos receberam terapêuticas de emergência. Foram permitidas terapêuticas de emergência (ou seja, corticosteroides, transfusões de plaquetas, IGIV, azatioprina, imunoglobulina anti-D e danazol).

O estudo S8 também avaliou as medulas ósseas quanto à formação de reticulina e colagénio, bem como quanto a anomalias em doentes pediátricos com PTI a receber tratamento com romiplostim. A escala de Bauermeister modificada foi utilizada para as avaliações de reticulina e colagénio, enquanto que a citogenética e hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foram utilizados para detectar anomalias na medula óssea. Com base na atribuição de coortes aquando da inclusão no estudo, os doentes foram avaliados quanto à reticulina e colagénio na medula óssea no ano 1 (coorte 1) ou no ano 2 (coorte 2) em comparação com a medula óssea basal no início do estudo. Do total de 79 doentes incluídos nos 2 coortes, 27 dos 30 (90%) dos doentes no coorte 1 e 36 dos 49 (73,5%) dos doentes no coorte 2 tiveram uma biópsia da medula óssea avaliável em estudo. Foi notificado um aumento da formação de fibras de reticulina em 18,5% (5 dos 27) dos doentes no coorte 1 e em 47,2% (17 dos 36) dos doentes no coorte 2. Nenhum doente nos dois coortes desenvolveu fibrose de colagénio ou uma anomalia na medula óssea inconsistentes com um diagnóstico subjacente de PTI.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de romiplostim envolve a disposição mediada pelo alvo, sendo presumivelmente mediada por recetores da TPO nas plaquetas e noutras células da linhagem trombopoietica, tais como os megacariócitos.

### Absorção

Após a administração subcutânea de 3 a 15 mcg/kg de romiplostim, obtiveram-se valores séricos máximos de romiplostim nos doentes com PTI após 7 - 50 horas (mediana de 14 horas). As concentrações séricas variaram entre doentes e não se correlacionaram com a dose administrada. Os valores séricos de romiplostim parecem relacionar-se inversamente com a contagem de plaquetas.

### Distribuição

O volume de distribuição de romiplostim após uma administração intravenosa de romiplostim diminuiu de forma não linear de 122, 78,8 para 48,2 ml/kg para doses intravenosas de 0,3, 1,0 e 10 mcg/kg, respetivamente, em indivíduos saudáveis. Esta redução não linear do volume de distribuição está em linha com a ligação de romiplostim mediada em função do alvo (megacariócitos e plaquetas), a qual pode ficar saturada para as doses mais elevadas aplicadas.

### Eliminação

A semivida de eliminação de romiplostim em doentes com PTI variou entre 1 a 34 dias (mediana de 3,5 dias).

A eliminação de romiplostim sérico depende em parte do recetor da TPO nas plaquetas. Como resultado para uma dada dose, os doentes com uma contagem de plaquetas elevada estão associados a concentrações séricas baixas e *vice-versa*. Noutro ensaio clínico com PTI, não se observou acumulação nas concentrações séricas após 6 doses semanais de romiplostim (3 mcg/kg).

## Populações especiais

A farmacocinética de romiplostim em doentes com compromisso renal e hepático não foi investigada. A farmacocinética de romiplostim parece não ser afetada pela idade, peso e género numa extensão clinicamente significativa.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram realizados estudos toxicológicos em ratos com doses múltiplas de romiplostim durante 4 semanas e em macacos até 6 meses. Em geral, os efeitos observados durante estes estudos estavam relacionados com a atividade trombopoietica de romiplostim e foram similares independentemente da duração do estudo. As reações no local de injeção também estavam relacionadas com a administração de romiplostim. Observou-se mielofibrose na medula óssea de ratos com todos os valores de dose testados. Nestes estudos não se observou mielofibrose em animais após um período de recuperação pós-tratamento de 4 semanas, indicando haver reversibilidade.

Num estudo toxicológico de 1 mês em ratos e macacos, foi observado um ligeiro decréscimo na contagem dos glóbulos vermelhos, hematócrito e hemoglobina. Houve também um efeito estimulador da produção dos leucócitos, porque houve um ligeiro aumento da contagem de neutrófilos, linfócitos, monócitos e eosinófilos no sangue periférico. Em estudos crónicos de longa duração em macacos, onde o romiplostim foi administrado durante 6 meses e onde a administração de romiplostim foi reduzida de três vezes por semana para uma vez por semana, não houve qualquer efeito nas linhagens eritrocitária e leucocitária. Adicionalmente, na fase 3 de estudos fundamentais, romiplostim não afetou as linhagens dos glóbulos vermelhos e brancos comparativamente com os animais tratados com placebo.

Devido à formação de anticorpos neutralizantes, os efeitos farmacodinâmicos de romiplostim em ratos frequentemente diminuíram para durações de administração prolongadas. Os estudos de toxicocinética não mostraram haver quaisquer interações dos anticorpos com as concentrações medidas. Embora tenham sido testadas doses elevadas nos estudos com animais, não é possível estimar margens de segurança com fiabilidade, dadas as diferenças entre as espécies laboratoriais e o ser humano no que diz respeito à sensibilidade ao efeito farmacodinâmico de romiplostim e ao efeito dos anticorpos neutralizantes.

## Carcinogénese

Não foi avaliado o potencial carcinogénico de romiplostim. Assim, o risco de potencial carcinogenicidade de romiplostim no ser humano continua a ser desconhecido.

## Toxicidade reprodutiva

Em todos os estudos de desenvolvimento formaram-se anticorpos neutralizantes que podem ter inibido os efeitos de romiplostim. Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratinhos e ratos, só se observaram reduções no peso corporal materno do ratinho. No ratinho houve evidências de aumento de perda pós-implantação. Num estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos observou-se um aumento na duração da gestação e um ligeiro aumento na incidência de mortalidade perinatal das crias. Sabe-se que romiplostim atravessa a barreira placentária nos ratos e pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento e estimular a produção de plaquetas no feto. Romiplostim não teve qualquer efeito observável na fertilidade dos ratos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)  
Sacarose  
L-histidina  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Polissorbato 20

Solvente:  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após reconstituição: Demonstrou-se a existência de estabilidade química e física na utilização durante 24 horas a 25°C e durante 24 horas entre 2°C – 8°C, quando protegido da luz e mantido no frasco para injetáveis original.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes de utilizar são da responsabilidade do utilizador e não deverão, normalmente, exceder as 24 horas a 25°C ou 24 horas num frigorífico (2°C – 8°C), protegido da luz.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Poderá ser retirado do frigorífico por um período de 30 dias à temperatura ambiente (até 25°C) quando conservado na embalagem de origem.

Condições de conservação do medicamento após a reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Pó:

Frasco para injetáveis de 5 ml de dose única (vidro transparente do tipo I) com rolha (borracha de clorobutilo), selo (alumínio) e tampa descartável (polipropileno).

Solvente:

Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável: Seringa pré-cheia (vidro transparente tipo I com travão do êmbolo de borracha bromobutilo) contendo 0,72 ml de água para preparações injetáveis para reconstituição.

Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável: Seringa pré-cheia (vidro transparente tipo I com travão do êmbolo de borracha bromobutilo) contendo 1,2 ml de água para preparações injetáveis para reconstituição.

### Dimensão da embalagem:

Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável:

Nplate é fornecido em kits individuais ou múltiplos de 4 kits. Cada kit contém:

1 frasco para injetáveis de 250 microgramas de romiplostim.

1 seringa pré-cheia contendo 0,72 ml de água para preparações injetáveis para reconstituição.

1 êmbolo para a seringa pré-cheia.

1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.

1 seringa de 1 ml com fecho Luer estéril.

1 agulha de segurança estéril.

4 compressas com álcool.

Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável:

Nplate é fornecido em kits individuais ou múltiplos de 4 kits. Cada kit contém:

1 frasco para injetáveis de 500 microgramas de romiplostim.

1 seringa pré-cheia contendo 1,2 ml de água para preparações injetáveis para reconstituição.

1 êmbolo para seringa pré-cheia.

1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.

1 seringa de 1 ml de fecho Luer estéril.

1 agulha de segurança estéril.

4 compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Nplate é um medicamento estéril, contendo sem conservantes, e destina-se apenas a uma única utilização. Nplate deve ser reconstituído de acordo com as boas práticas de assepsia.

### Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável

Nplate 250 microgramas pó para solução injetável deve ser reconstituído com 0,72 ml de água para preparações injetáveis, perfazendo um volume de administração de 0,5 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 250 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

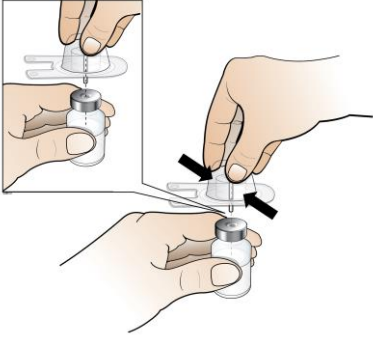
### Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável

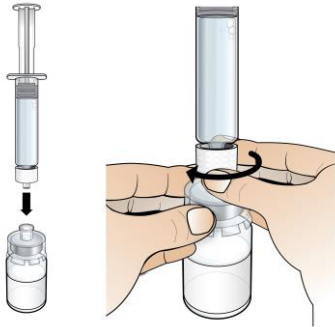
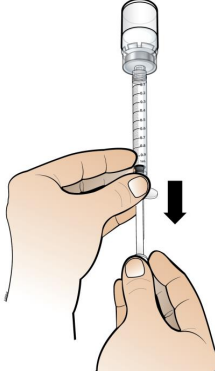
Nplate 500 microgramas pó para solução injetável deve ser reconstituído com 1,2 ml de água para preparações injetáveis, perfazendo um volume de administração de 1 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 500 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

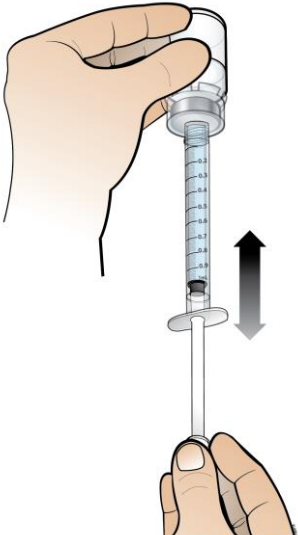
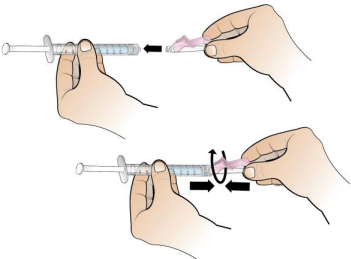
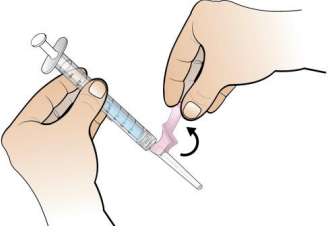
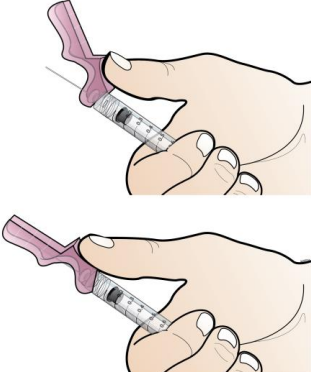
Conteúdo do Frasco para Injetáveis:

| <b>Nplate frasco para injetáveis para utilização única</b> | <b>Conteúdo total de romiplostim em frasco para injetáveis</b> |   | <b>Volume da água para preparações injetáveis</b> |   | <b>Produto administrado e volume</b> | <b>Concentração final</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------|
| 250 mcg                                                    | 375 mcg                                                        | + | 0,72 ml                                           | = | 250 mcg em 0,50 ml                   | 500 mcg/ml                |
| 500 mcg                                                    | 625 mcg                                                        | + | 1,20 ml                                           | = | 500 mcg em 1,00 ml                   | 500 mcg/ml                |

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições que antecedem a utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder as 24 horas a 25°C ou 24 horas no frigorífico (2°C – 8°C) protegido da luz.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Retire a tampa de plástico do frasco para injetáveis com pó Nplate e limpe a rolha de borracha com a compressa com álcool fornecida.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                       |
| <p>2. Encaixe o adaptador de frascos para injetáveis no frasco para injetáveis de Nplate, descolando o <b>revestimento de papel do adaptador de frascos para injetáveis, mantendo o adaptador de frascos para injetáveis na sua embalagem</b>. Mantendo o <b>frasco para injetáveis na bancada</b>, pressione o adaptador de frascos para injetáveis sobre o centro do frasco para injetáveis até ficar bem colocado em posição.</p> <p><b>Nota: Para evitar contaminar o produto, não toque no espigão do adaptador de frascos para injetáveis nem no fecho Luer.</b></p> |    |
| <p>3. Retire e elimine a embalagem do adaptador de frascos para injetáveis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                       |
| <p>4. Introduza a haste do êmbolo na seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis rodando a haste do êmbolo no sentido dos ponteiros do relógio contra o travão do êmbolo da seringa, até sentir uma ligeira resistência.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                       |
| <p>5. Segurando a seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis com uma mão, incline a extremidade da proteção de plástico branco para baixo com a outra mão. Este movimento irá quebrar o selo da proteção de plástico branco. Uma vez o selo quebrado, puxe a proteção para fora até separar a tampa de borracha cinzenta da proteção de plástico transparente na seringa.</p>                                                                                                                                                                                   |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6. <b>Mantendo o frasco para injetáveis na bancada, encaixe a seringa pré-cheia contendo água para preparações injetáveis no adaptador de frascos para injetáveis:</b> segure na extremidade exterior do adaptador de frascos para injetáveis com uma mão e rode a ponta da seringa no sentido dos ponteiros do relógio sobre o adaptador com a outra mão até sentir uma ligeira resistência.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                    |
| <p>7. <b>Muito lenta e cuidadosamente, expelir toda a água</b> para dentro do frasco para injetáveis com pó. A água deve escoar lentamente sobre o pó. Rode o frasco para injetáveis CUIDADOSAMENTE até todo o pó estar dissolvido e o líquido no frasco para injetáveis estar límpido e incolor.</p> <p><u>Não sacuda o frasco para injetáveis.</u></p> <p><b>Nota: De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Se o produto reconstituído não for utilizado imediatamente, a seringa não deve ser retirada do adaptador de frascos para injetáveis de forma a manter-se a integridade microbiológica.</b></p> |  <p><b>Nota:</b> Este processo pode demorar até 2 minutos para que o pó dissolva completamente.</p> |
| <p><b>Antes de continuar:</b></p> <p><b>Inspecione</b> visualmente a solução reconstituída para ver se existe matéria na forma de partículas e/ou descoloração. A solução reconstituída deve ser límpida e incolor e não deve ser administrada no caso de se observarem partículas e/ou descoloração.</p> <p><b>Certifique-se</b> de que a solução está completamente dissolvida antes de remover a seringa.</p>                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
| <p>8. Retire a seringa pré-cheia vazia do adaptador de frascos para injetáveis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| <p>9. <b>Retire a seringa de 1 ml da embalagem. Encaixe a seringa de 1 ml no adaptador do frasco para injetáveis de solução Nplate reconstituída rodando</b> a ponta da seringa sobre o adaptador de frascos para injetáveis até sentir uma ligeira resistência.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                       |
| <p>10. <b>Inverta a unidade acoplada seringa-frasco para injetáveis</b>, de modo a que o frasco para injetáveis com o produto reconstituído fique por cima da seringa. <b>Retire toda</b> a solução de medicamento para o interior da seringa de administração.</p> <p><b>Assegure-se</b> que o êmbolo continua na seringa.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>11. <b>Assegure-se de que tem a quantidade correta de solução</b> para a dose do doente na seringa de administração injetando qualquer excesso de solução novamente para o interior do frasco para injetáveis.</p> <p><b>Nota: Retire todas as bolhas de ar da seringa para assegurar que tem a quantidade exata de solução na seringa.</b></p> |    |
| <p>12. <b>Desencaixe a seringa de administração do adaptador de frascos para injetáveis rodando-a.</b></p> <p><b>Encaixe a agulha de segurança</b> na seringa de administração cheia rodando a agulha no <b>sentido dos ponteiros do relógio</b> sobre a ponta da seringa com fecho Luer.</p>                                                      |    |
| <p>13. Prepare o local de injeção com nova compressa com álcool. <b>Retire a proteção cor-de-rosa puxando-a para trás</b> em direção à seringa e afastando-a da agulha.</p> <p><b>Retire a proteção transparente da agulha preparada</b> segurando na seringa com uma mão e retirando a proteção diretamente com a outra mão.</p>                  |  |
| <p>14. <b>Administre a injeção subcutânea</b> de acordo com os protocolos locais e as técnicas corretas de assepsia.</p>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                       |
| <p>15. <b>Depois de injetar, ative a proteção de segurança cor-de-rosa</b> empurrando a proteção para a frente utilizando a mesma mão até ouvir e/ou sentir um estalido/encaixe.</p>                                                                                                                                                               |  |
| <p>16. <b>Elimine imediatamente a seringa e a agulha</b> num recipiente para objetos cortantes aprovado.</p>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                       |

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 4 de fevereiro de 2009  
Data da última renovação: 20 de dezembro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320  
EUA

Amgen Manufacturing Limited LLC  
State Road 31,  
Km 24.6,  
Juncos,  
Puerto Rico 00777  
EUA

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Países Baixos

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subseqüentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve acordar os detalhes do seguinte material educacional com as Autoridades Nacionais Competentes e deve implementar este programa nacionalmente.

#### **Calculador de dose**

- Os médicos envolvidos na prescrição de romiplostim possuem um calculador de dose, para simplificar o cálculo da dose correta e para os guiar nos procedimentos corretos de reconstituição, de diluição (se necessária) e de administração.

#### **Kit de formação de administração em casa**

- Aos médicos que manifestem interesse em iniciar a autoadministração para doentes específicos, ser-lhes-á fornecido um kit de formação de administração em casa para esses doentes. O kit de formação de administração em casa inclui materiais para os profissionais de saúde, sobre como selecionar e formar os doentes para a autoadministração de romiplostim; e para os doentes, de forma a ajudá-los no processo de preparação e autoadministração da dose correta de romiplostim.
- A autoadministração de Nplate não está permitida para doentes pediátricos, o kit de formação de administração em casa é direcionado aos doentes adultos e não aos doentes pediátricos.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 125 microgramas pó para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 125 microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,25 ml de solução contém 125 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis.

4 frascos para injetáveis.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C – 8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/009  
EU/1/08/497/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nplate 125 microgramas

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificar único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Nplate 125 µg pó para injetável  
romiplostim  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

125 µg

**6. OUTROS**

Amgen Europe B.V.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 250 microgramas pó para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 250 microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis.

4 frascos para injetáveis.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C – 8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/001  
EU/1/08/497/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nplate 250 microgramas

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Nplate 250 µg pó para injetável  
romiplostim  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 µg

**6. OUTROS**

Amgen Europe B.V.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 500 microgramas pó para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 1 ml de solução contém 500 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável.

1 frasco para injetáveis.

4 frascos para injetáveis.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C – 8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/002  
EU/1/08/497/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nplate 500 microgramas

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Nplate 500 µg pó para injetável  
romiplostim  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

500 µg

**6. OUTROS**

Amgen Europe B.V.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****RÓTULO DO PACOTE DE RECONSTITUIÇÃO INTERMÉDIO SEM A BLUEBOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 250microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Componentes de kits múltiplos, não podem ser vendidos separadamente.

1 kit contém:

1 frasco para injetáveis de pó para injetável.

1 seringa pré-cheia contendo 0,72 ml de solvente.

1 êmbolo para a seringa pré-cheia.

1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.

1 seringa de 1 ml com fecho Luer estéril.

1 agulha de segurança estéril.

4 compressas com álcool.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C – 8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/006 – 1 kit

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nplate 250 microgramas

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DO PACOTE DE RECONSTITUIÇÃO COM BLUEBOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 250 microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 kit contém:

Kits múltiplos: contém 4 kits

Cada kit contém:

- 1 frasco para injetáveis de pó para uso injetável.
- 1 seringa pré-cheia contendo 0,72 ml de solvente.
- 1 êmbolo para a seringa pré-cheia.
- 1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.
- 1 seringa de 1 ml com fecho Luer estéril.
- 1 agulha de segurança estéril.
- 4 compressas com álcool.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C – 8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/005 – 1 kit  
EU/1/08/497/006 – 4 kits

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

nplate 250 microgramas

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA ÁGUA PARA PREPARAÇÕES INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Nplate  
Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,72 ml

**6. OUTROS**

Para o kit de 250 µg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****RÓTULO DO PACOTE DE RECONSTITUIÇÃO INTERMÉDIO SEM A BLUEBOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 1 ml de solução contém 500 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Componentes de kits múltiplos, não podem ser vendidos separadamente.

1 kit contém:

1 frasco para injetáveis de pó para injetável.

1 seringa pré-cheia contendo 1,2 ml de solvente.

1 êmbolo para a seringa pré-cheia.

1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.

1 seringa de 1 ml com fecho Luer estéril.

1 agulha de segurança estéril.

4 compressas com álcool.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C – 8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/008 – 1 kit

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

nplate 500 microgramas

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DO PACOTE DE RECONSTITUIÇÃO COM BLUEBOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável  
romiplostim

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de romiplostim. Após reconstituição, um volume de administração de 1 ml de solução contém 500 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Pó: Manitol (E421), sacarose, l-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.  
Solvente: água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 kit contém:

Kits múltiplos: contém 4 kits

Cada kit contém:

- 1 frasco para injetáveis de pó para injetável.
- 1 seringa pré-cheia contendo 1,2 ml de solvente.
- 1 êmbolo para a seringa pré-cheia.
- 1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.
- 1 seringa de 1 ml com fecho Luer estéril.
- 1 agulha de segurança estéril.
- 4 compressas com álcool.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição: pode ser conservado durante 24 horas quando armazenado a 25°C ou no frigorífico (2°C–8°C) se conservado na embalagem original e protegido da luz.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/497/007 – 1 kit  
EU/1/08/497/008 – 4 kits

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

nplate 500 microgramas

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA ÁGUA PARA PREPARAÇÕES INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Nplate  
Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,2 ml

**6. OUTROS**

Para o kit de 500 µg

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Nplate 125 microgramas pó para solução injetável**  
**Nplate 250 microgramas pó para solução injetável**  
**Nplate 500 microgramas pó para solução injetável**  
Romiplostim

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Nplate e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nplate
3. Como utilizar Nplate
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nplate
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Nplate e para que é utilizado**

A substância ativa de Nplate é o romiplostim, uma proteína utilizada para tratar o número de plaquetas baixo em doentes com trombocitopenia imune primária (chamada PTI). A PTI é uma doença em que o sistema imunitário do seu organismo destrói as suas próprias plaquetas. As plaquetas são as células do sangue que ajudam a selar cortes e a formar coágulos de sangue. Um número de plaquetas muito baixo pode levar à formação de nódos negros e à ocorrência de hemorragias graves.

Nplate é utilizado em doentes adultos com PTI aos quais pode ou não ter sido removido o baço após tratamento sem efeito com corticosteroides ou imunoglobulinas. Nplate também é utilizado em crianças com 1 ano ou mais, com PTI crónica às quais pode ou não ter sido removido o baço após tratamento sem efeito com corticosteroides ou imunoglobulinas.

Nplate estimula a medula óssea (a parte do osso que produz as células do sangue) a produzir mais plaquetas. Isto ajudará a prevenir a formação de nódos negros e hemorragias associadas à PTI.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Nplate**

##### **Não utilize Nplate:**

- se tem alergia ao romiplostim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outros medicamentos produzidos por tecnologia de ADN utilizando o microrganismo *Escherichia coli* (*E. coli*).

##### **Advertências e precauções**

- Se deixar de utilizar Nplate é provável que o número de plaquetas volte a ficar baixo (trombocitopenia). O seu número de plaquetas terá de ser vigiado e o seu médico conversará consigo sobre as precauções apropriadas que deverá tomar.

- Se corre o risco de formar coágulos sanguíneos ou se na sua família a formação de coágulos sanguíneos é comum. O risco de coagulação do sangue também pode aumentar se:
  - tem problemas no fígado;
  - é idoso ( $\geq 65$  anos);
  - está acamado;
  - tem cancro;
  - está a tomar a pílula contraceptiva ou terapêutica de substituição hormonal;
  - teve recentemente uma cirurgia ou sofreu uma lesão;
  - é obeso (tem excesso de peso);
  - é fumador.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Nplate.

Se tem um número muito elevado de plaquetas no sangue, este medicamento pode aumentar o risco de coagulação do sangue. O seu médico ajustará a sua dose de Nplate para se assegurar de que o seu número de plaquetas não aumente demasiado.

#### Alterações na medula óssea (reticulina aumentada e possível fibrose da medula óssea)

O tratamento prolongado com Nplate pode causar alterações na sua medula óssea. Estas alterações podem originar a presença de células sanguíneas anormais, ou que o seu corpo produza menos células sanguíneas. A forma ligeira destas alterações da medula óssea é designada “reticulina aumentada” e foi observada em ensaios clínicos com Nplate. Não é conhecido se pode ocorrer evolução para uma forma mais grave designada “fibrose”. Os sinais de alterações da medula óssea podem aparecer como anormalidades nas suas análises de sangue. O seu médico irá decidir se análises ao sangue anormais implicam análises à medula óssea ou a paragem do tratamento com Nplate.

#### Agravamento de doenças hematológicas malignas

O seu médico poderá decidir realizar uma biópsia à medula óssea caso seja decidido que é necessário assegurar se tem PTI e não outra condição médica tal como Síndromes Mielodisplásicas (SMD). Se tem SMD e receber Nplate poderá ter um aumento das suas contagens de blastos e a sua SMD poderá agravar tornando-se uma leucemia mieloide aguda, que é um tipo de doença hematológica maligna.

#### Perda de resposta ao romiplostim

Se apresentar uma perda de resposta ou falha na manutenção da resposta plaquetária no tratamento com romiplostim, o seu médico irá investigar as razões incluindo se apresenta um aumento das fibras da medula óssea (reticulina) ou se desenvolveu anticorpos que neutralizam a atividade de romiplostim.

#### **Crianças e adolescentes**

Nplate não está recomendado para utilização em crianças com menos de 1 ano.

#### **Outros medicamentos e Nplate**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Se também está a tomar medicamentos que impedem a formação de coágulos de sangue (anticoagulantes ou terapêutica antiplaquetária) existe um risco maior de hemorragia. O seu médico conversará sobre isto consigo.

Se tiver a tomar corticosteroides, danazol e/ou azatioprina, os quais pode estar a tomar para o tratamento da sua PTI, as doses destes podem ser reduzidas ou interrompidas quando tomadas conjuntamente com Nplate.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. A utilização de Nplate não é recomendada se estiver grávida, a menos que tal seja indicado pelo seu médico.

Não se sabe se romiplostim é excretado no leite humano. A utilização de Nplate não é recomendada se está a amamentar. A decisão sobre a possível descontinuação da amamentação ou descontinuação da terapêutica com romiplostim deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com romiplostim para si.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Deve conversar com o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que alguns efeitos indesejáveis (p. ex., crises temporárias de tonturas) podem impedir que o faça com segurança.

## **3. Como utilizar Nplate**

Adultos e crianças (1 aos 17 anos):

Nplate será administrado sob a supervisão direta do seu médico, que irá controlar de perto a dose de Nplate que lhe vai ser administrada.

Nplate é administrado semanalmente na forma de uma injeção sob a pele (via subcutânea).

A sua dose inicial é de 1 micrograma de Nplate por quilograma de peso corporal, uma vez por semana. O seu médico dir-lhe-á a quantidade que lhe deverá ser administrada. Nplate deve ser injetado uma vez por semana de modo a manter o seu número de plaquetas elevado. Ser-lhe-ão feitas colheitas de sangue regulares para medir a forma como as suas plaquetas estão a responder e poder ajustar a sua dose se necessário.

Assim que o seu número de plaquetas estiver controlado, continuarão a ser feitas análises regulares ao seu sangue. A sua dose pode ser ainda ajustada adicionalmente de modo a manter um controlo a longo prazo do seu número de plaquetas.

Crianças (1 aos 17 anos de idade): adicionalmente ao ajuste da sua dose baseado nas contagens de plaquetas, o seu médico irá também reavaliar regularmente o seu peso corporal de forma a ajustar a sua dose.

### **Se utilizar mais Nplate do que deveria**

O seu médico vai garantir que lhe é administrada a quantidade certa de Nplate. Se lhe foi dado mais Nplate do que deveria, pode não sentir quaisquer sintomas físicos mas a sua contagem de plaquetas do sangue pode aumentar para valores muito elevados e consequentemente aumentar o risco de coágulos sanguíneos. Desta forma, se o seu médico suspeitar que lhe foi administrado mais Nplate do que deveria, recomenda-se que seja vigiado para ver se existem quaisquer sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis e para que lhe seja dado imediatamente um tratamento apropriado.

### **Se utilizar menos Nplate do que deveria**

O seu médico irá assegurar que recebe a quantidade correta de Nplate. Caso lhe seja administrado menos Nplate do que deveria, poderá não sentir quaisquer sintomas físicos, mas a contagem de plaquetas poderá tornar-se baixa e assim aumentar o risco de hemorragia. Assim, se o seu médico suspeitar que lhe foi administrado menos Nplate do que deveria, é recomendada a monitorização de sinais e sintomas de efeitos indesejáveis e que lhe seja dado tratamento adequado imediatamente.

## **Caso se tenha esquecido de utilizar Nplate**

Se não lhe foi administrada uma dose de Nplate, o seu médico dir-lhe-á quando deverá administrar a sua dose seguinte.

## **Se parar de utilizar Nplate**

Se parar de utilizar Nplate é provável que o número de plaquetas no seu sangue volte a baixar (trombocitopenia). O seu médico decidirá se deve parar a utilização de Nplate.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis possíveis em adultos com PTI**

#### **Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas**

- dor de cabeça;
- reação alérgica;
- infeção das vias respiratórias superiores.

#### **Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

- alterações da medula óssea, incluindo aumento das fibras da medula óssea (reticulina);
- dificuldade em dormir (insónia);
- tonturas;
- formiguelo ou adormecimento das mãos ou pés (parestesia);
- enxaquecas;
- vermelhidão na pele (afrontamentos);
- coágulo de sangue numa artéria pulmonar (embolia pulmonar);
- náuseas;
- diarreia;
- dor abdominal;
- indigestão (dispepsia);
- prisão de ventre;
- comichão na pele (prurido);
- sangrar por baixo da pele (equimose);
- nódoa negra (contusão);
- erupção cutânea;
- dor nas articulações (artralgia);
- dor muscular ou fraqueza (mialgia);
- dor nas mãos ou pés;
- espasmo muscular;
- dor nas costas;
- dor nos ossos;
- cansaço (fadiga);
- reações no local da injeção;
- inchaço das mãos ou pés (edema periférico);
- sintomas semelhantes aos da gripe (doença semelhante à gripe);
- dor;
- fraqueza (astenia);
- febre (pirexia);
- arrepios;
- contusão;

- inchaço da cara, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou a respirar (angiedema);
- gastroenterite;
- palpitações;
- inflamação dos seios nasais (sinusite);
- inflamação das vias que transportam o ar para os pulmões (bronquite);
- coágulos sanguíneos nas veias (trombose venosa profunda).

**Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas (podem ser identificadas nas análises ao sangue ou urina)**

- contagem de plaquetas reduzida (trombocitopenia) e contagem de plaquetas reduzida (trombocitopenia) após parar Nplate;
- contagem de plaquetas mais elevada que o normal (trombocitose);
- anemia.

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas**

- insuficiência da medula óssea; alterações da medula óssea que provocam cicatriz (mielofibrose); baço aumentado (esplenomegalia); sangrar da vagina (hemorragia vaginal), sangrar do reto (hemorragia retal); sangrar da boca (hemorragia da boca); sangrar no local da injeção (hemorragia no local da injeção);
- ataque cardíaco (enfarte do miocárdio); aumento da frequência cardíaca;
- tonturas ou sensação de andar à roda (vertigens);
- problemas com os olhos incluindo: sangrar no olho (hemorragia da conjuntiva); dificuldades em focar ou visão embaçada (alteração da acomodação, edema papilar ou deficiência da visão); cegueira; comichão nos olhos (prurido do olho); aumento das lágrimas (aumento do lacrimejar); ou distúrbios visuais;
- problemas no sistema digestivo incluindo: vômito; mau hálito (odor da respiração); dificuldade em engolir (disfagia); indigestão ou azia (doença de refluxo gastroesofágico); sangue nas fezes (hematoquezia); desconforto no estômago; feridas ou bolhas na boca (estomatite); dentes descolorados (descoloração dentária);
- peso diminuído; peso aumentado; intolerância ao álcool; perda de apetite (anorexia ou apetite diminuído); desidratação;
- sensação generalizada de desconforto (mal-estar geral); dor no peito; irritabilidade; inchaço da cara (edema facial); sensação de calor; temperatura corporal aumentada; sensação de nervosismo;
- gripe; infecção localizada; inflamação das vias do nariz e garganta (nasofaringite);
- problemas do nariz e garganta incluindo: tosse; corrimento nasal (rinorreia); garganta seca; falta de ar ou dificuldade em respirar (dispneia); congestão nasal; dor ao respirar (respiração dolorosa);
- dor e inchaço nas articulações provocado pelo ácido úrico (produto da metabolização dos alimentos) (gota);
- rigidez muscular; fraqueza muscular; dor nos ombros; contração muscular;
- problemas com o seu sistema nervoso incluindo contrações involuntárias dos músculos (clonus); sentido do gosto distorcido (disgeusia); diminuição do sentido do gosto (hipogeusia); diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia); alteração das funções nervosas nos braços e nas pernas (neuropatia periférica); coágulos sanguíneos do seio transversal (trombose do seio transversal);
- depressão; sonhos anormais;
- perda de cabelo (alopecia); sensibilidade à luz (reação de fotossensibilidade); acne; reação alérgica na pele na sequência do contacto com alérgeno (dermatite de contacto); manifestações na pele com erupção cutânea e bolhas (eczema); pele seca; vermelhidão da pele (eritema); erupção cutânea com descamação grave (erupção cutânea esfoliativa); crescimento anormal do cabelo; espessamento e comichão na pele associado ao coçar repetido (prurigo); sangrar por baixo da superfície da pele ou nódoa negra debaixo da pele (púrpura); erupção cutânea irregular (erupção papulosa); erupção cutânea com comichão (erupção pruriginosa); erupção cutânea

- generalizada com comichão (urticária); irregularidade na pele (nódulo cutâneo); cheiro anormal da pele (odor da pele anormal);
- problemas de circulação incluindo coágulos sanguíneos na veia do fígado (trombose da veia porta); tensão arterial baixa (hipotensão); bloqueio de um vaso sanguíneo ou (embolia periférica); fluxo sanguíneo reduzido nas mãos, tornozelos ou pés (isquemia periférica); inchaço e coagulação numa veia, que pode estar muito sensível ao toque (flebite ou tromboflebite superficial); coágulos sanguíneos (trombose);
  - uma alteração rara caracterizada por períodos de ardor, vermelhidão e calor nos pés e nas mãos (eritromelalgia).

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas (podem ser identificadas nas análises ao sangue ou à urina)**

- um tipo raro de anemia na qual os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas se apresentam em número reduzido (anemia aplásica);
- contagem de glóbulos brancos aumentada (leucocitose);
- excesso de produção de plaquetas (trombocitemia); aumento da contagem de plaquetas; contagem anormal das células do sangue que previnem hemorragias (contagem de plaquetas anormal);
- alterações em algumas análises ao sangue (transaminases aumentadas; lactato desidrogenase sanguínea aumentada);
- ou cancro dos glóbulos brancos (mieloma múltiplo);
- proteínas na urina.

**Efeitos indesejáveis possíveis em crianças com PTI**

**Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas**

- infeção do trato respiratório superior;
- dor na boca e na garganta (dor orofaríngea);
- comichão no nariz, corrimento ou nariz entupido (rinite);
- tosse;
- dor abdominal superior;
- diarreia;
- erupção cutânea;
- febre (pirexia);
- nódoa negra (contusão).

**Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

- gastroenterite;
- dor de garganta e desconforto ao engolir (faringite);
- inflamação do olho (conjuntivite);
- infeção do ouvido;
- inflamação dos seios nasais (sinusite);
- inchaço dos membros/mãos/pés;
- hemorragia sobre a superfície da pele ou hematomas sob a pele (púrpura);
- erupção cutânea com comichão (urticária).

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas**

- contagem de plaquetas mais elevada que o normal (trombocitose).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Nplate**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

**Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).**

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Este medicamento poderá ser retirado do frigorífico por um período de 30 dias à temperatura ambiente (até 25°C) quando conservado na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Nplate**

- A substância ativa é o romiplostim.

Cada frasco para injetáveis de Nplate 125 microgramas de pó para solução injetável contém um total de 230 microgramas de romiplostim. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 125 microgramas de romiplostim. Após dissolução, um volume a administrar de 0,25 ml de solução contém 125 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

Cada frasco para injetáveis de Nplate 250 microgramas de pó para solução injetável contém um total de 375 microgramas de romiplostim. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 250 microgramas de romiplostim. Após dissolução, um volume a administrar de 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

Cada frasco para injetáveis de Nplate 500 microgramas de pó para solução injetável contém um total de 625 microgramas de romiplostim. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 500 microgramas de romiplostim. Após dissolução, um volume a administrar de 1 ml de solução contém 500 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

- Os outros componentes são manitol (E421), sacarose, L-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.

### **Qual o aspeto de Nplate e conteúdo da embalagem**

Nplate é um pó branco para solução injetável fornecido num frasco para injetáveis de vidro de dose única.

Embalagem contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis de 125 microgramas (rolha bege), 250 microgramas (rolha vermelha) ou de 500 microgramas de romiplostim (rolha azul).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

**Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf.: +45 39617500

**Malta**

Amgen S.r.l.  
Italy  
Tel: +39 02 6241121

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +372 586 09553

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Este folheto informativo foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**Reconstituição:**

Nplate é um produto estéril, mas sem conservantes, e destina-se a apenas uma única utilização. Nplate deve ser reconstituído seguindo as boas práticas de assepsia.

- **Nplate 125 microgramas pó para solução injetável** deve ser reconstituído com 0,44 ml de água para preparações injetáveis, apresentando um volume de administração de 0,25 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser

administrados 125 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

ou

- **Nplate 250 microgramas pó para solução injetável** deve ser reconstituído com 0,72 ml de água para preparações injetáveis, apresentando um volume de administração de 0,5 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 250 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

ou

- **Nplate 500 microgramas pó para solução injetável** deve ser reconstituído com 1,2 ml de água para preparações injetáveis, apresentando um volume de administração de 1 ml. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir que possam ser administrados 500 mcg de romiplostim (ver conteúdo do frasco para injetáveis na tabela abaixo).

Conteúdo do Frasco para Injetáveis:

| Nplate frasco para injetáveis para utilização única | Conteúdo total de romiplostim em frasco para injetáveis |   | Volume da água para preparações injetáveis |   | Produto administrado e volume | Concentração final |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-------------------------------|--------------------|
| 125 mcg                                             | 230 mcg                                                 | + | 0,44 ml                                    | = | 125 mcg em 0,25 ml            | 500 mcg/ml         |
| 250 mcg                                             | 375 mcg                                                 | + | 0,72 ml                                    | = | 250 mcg em 0,50 ml            | 500 mcg/ml         |
| 500 mcg                                             | 625 mcg                                                 | + | 1,20 ml                                    | = | 500 mcg em 1,00 ml            | 500 mcg/ml         |

A água para preparações injetáveis apenas deve ser utilizada aquando da reconstituição do medicamento. Não utilize soluções de cloreto de sódio ou água bacteriostática quando reconstituir o medicamento.

Deve-se injetar água para injetáveis no frasco para injetáveis de Nplate. O conteúdo do frasco para injetáveis pode ser cuidadosamente rodado e invertido durante a dissolução. **O frasco não deve ser sacudido nem agitado vigorosamente.** Geralmente, a dissolução de Nplate demora menos de 2 minutos. Inspeccione visualmente a solução para ver se existe matéria na forma de partículas e descoloração antes da administração. Nplate reconstituído deve ser límpido e incolor. Nplate não deve ser administrado no caso de se observarem partículas e/ou descoloração.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições que antecedem a utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder as 24 horas a 25°C ou 24 horas no frigorífico (2°C – 8°C) protegido da luz.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Diluição (necessário quando a dose individual por doente calculada é inferior a 23 mcg)

A reconstituição inicial de romiplostim com volumes designados de água para preparações injetáveis resulta numa concentração de 500 mcg/ml em frascos para injetáveis de todos os tamanhos. Se a dose individual por doente calculada é inferior a 23 mcg, um passo adicional de diluição para 125 mcg/ml, com uma **solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes**, é necessário para assegurar um volume preciso (ver tabela abaixo).

Normas Orientadoras para Diluição:

| Frasco para injetáveis de dose única de Nplate | Adicionar este volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes <b>ao frasco para injetáveis reconstituído</b> | Concentração após diluição |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 125 mcg                                        | 1,38 ml                                                                                                                                                  | 125 mcg/ml                 |
| 250 mcg                                        | 2,25 ml                                                                                                                                                  | 125 mcg/ml                 |
| 500 mcg                                        | 3,75 ml                                                                                                                                                  | 125 mcg/ml                 |

A solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), estéril e sem conservantes apenas deve ser utilizada para diluição. Dextrose (5%) em água ou água para preparações injetáveis não devem ser utilizadas para diluição. Não foram testados outros diluentes.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização antes do uso são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 4 horas a 25°C em seringas descartáveis, ou 4 horas num frigorífico (2°C – 8°C) no frasco para injetáveis original, protegido da luz.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Nplate 250 microgramas pó e solvente para solução injetável Nplate 500 microgramas pó e solvente para solução injetável Romiplostim**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Nplate e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nplate
3. Como utilizar Nplate
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nplate
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de Nplate

#### **1. O que é Nplate e para que é utilizado**

A substância ativa de Nplate é o romiplostim, uma proteína utilizada para tratar o número de plaquetas baixo em doentes com trombocitopenia imune primária (chamada PTI). A PTI é uma doença em que o sistema imunitário do seu organismo destrói as suas próprias plaquetas. As plaquetas são as células do sangue que ajudam a selar cortes e a formar coágulos de sangue. Um número de plaquetas muito baixo pode levar à formação de nódos negros e à ocorrência de hemorragias graves.

Nplate é utilizado em doentes adultos (18 anos ou mais) com PTI aos quais pode ou não ter sido removido o baço após tratamento sem efeito com corticosteroides ou imunoglobulinas.

Nplate estimula a medula óssea (a parte do osso que produz as células do sangue) a produzir mais plaquetas. Isto ajudará a prevenir a formação de nódos negros e hemorragias associadas à PTI.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Nplate**

##### **Não utilize Nplate:**

- se tem alergia ao romiplostim ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outros medicamentos produzidos por tecnologia de ADN utilizando o microrganismo *Escherichia coli* (*E. coli*).

##### **Advertências e precauções**

- Se deixar de utilizar Nplate é provável que o número de plaquetas volte a ficar baixo (trombocitopenia). O seu número de plaquetas terá de ser vigiado e o seu médico conversará consigo sobre as precauções apropriadas que deverá tomar.

- Se corre o risco de formar coágulos sanguíneos ou se na sua família a formação de coágulos sanguíneos é comum. O risco de coagulação do sangue também pode aumentar, se:
  - tem problemas no fígado;
  - é idoso ( $\geq 65$  anos);
  - está acamado;
  - tem cancro;
  - está a tomar a pílula contraceptiva ou terapêutica de substituição hormonal;
  - teve recentemente uma cirurgia ou sofreu uma lesão;
  - é obeso (tem excesso de peso);
  - é fumador.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Nplate.

Se tem um número muito elevado de plaquetas no sangue, este medicamento pode aumentar o risco de coagulação do sangue. O seu médico ajustará a sua dose de Nplate para se assegurar de que o seu número de plaquetas não aumente demasiado.

#### Alterações na medula óssea (reticulina aumentada e possível fibrose da medula óssea)

O tratamento prolongado com Nplate pode causar alterações na sua medula óssea. Estas alterações podem originar a presença de células sanguíneas anormais, ou que o seu corpo produza menos células sanguíneas. A forma ligeira destas alterações da medula óssea é designada “reticulina aumentada” e foi observada em ensaios clínicos com Nplate. Não é conhecido se pode ocorrer evolução para uma forma mais grave designada “fibrose”. Os sinais de alterações da medula óssea podem aparecer como anormalidades nas suas análises de sangue. O seu médico irá decidir se análises ao sangue anormais implicam análises à medula óssea ou a paragem do tratamento com Nplate.

#### Agravamento de doenças hematológicas malignas

O seu médico poderá decidir realizar uma biópsia à medula óssea caso seja decidido que é necessário assegurar se tem PTI e não outra condição médica tal como Síndromes Mielodisplásicas (SMD). Se tem SMD e receber Nplate poderá ter um aumento das suas contagens de blastos e a sua SMD poderá agravar tornando-se uma leucemia mieloide aguda, que é um tipo de doença hematológica maligna.

#### Perda de resposta ao romiplostim

Se apresentar uma perda de resposta ou falha na manutenção da resposta plaquetária no tratamento com romiplostim, o seu médico irá investigar as razões incluindo se apresenta um aumento das fibras da medula óssea (reticulina) ou se desenvolveu anticorpos que neutralizam a atividade de romiplostim.

#### **Crianças e adolescentes**

Nplate não está recomendado para utilização em crianças com menos de 18 anos.

#### **Outros medicamentos e Nplate**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Se também está a tomar medicamentos que impedem a formação de coágulos de sangue (anticoagulantes ou terapêutica antiplaquetária) existe um risco maior de hemorragia. O seu médico conversará sobre isto consigo.

Se tiver a tomar corticosteroides, danazol e/ou azatioprina, os quais pode estar a tomar para o tratamento da sua PTI, as doses destes podem ser reduzidas ou descontinuadas quando tomadas conjuntamente com Nplate.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. A utilização de Nplate não é recomendada se estiver grávida, a menos que tal seja indicado pelo seu médico.

Não se sabe se romiplostim é excretado no leite humano. A utilização de Nplate não é recomendada se está a amamentar. A decisão sobre a possível descontinuação da amamentação ou descontinuação da terapêutica com romiplostim deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com romiplostim para si.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Deve conversar com o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que alguns efeitos indesejáveis (p. ex., crises temporárias de tonturas) podem impedir que o faça com segurança.

## **3. Como utilizar Nplate**

Nplate será administrado sob a supervisão direta do seu médico, que irá controlar de perto a dose de Nplate que lhe vai ser administrada.

Nplate é administrado semanalmente na forma de uma injeção sob a pele (via subcutânea).

A sua dose inicial é de 1 micrograma de Nplate por quilograma de peso corporal, uma vez por semana. O seu médico dir-lhe-á a quantidade que lhe deverá ser administrada. Nplate deve ser injetado uma vez por semana de modo a manter o seu número de plaquetas elevado. Ser-lhe-ão feitas colheitas de sangue regulares para medir a forma como as suas plaquetas estão a responder e poder ajustar a sua dose se necessário.

Assim que o seu número de plaquetas estiver controlado, continuarão a ser feitas análises regulares ao seu sangue. A sua dose pode ser ainda ajustada adicionalmente de modo a manter um controlo a longo prazo do seu número de plaquetas.

Utilize sempre Nplate exatamente como lhe foi indicado pelo seu médico. Em caso de dúvida de como utilizar Nplate, consulte o seu médico ou farmacêutico.

## **Instruções para preparar e administrar uma injeção de Nplate**

Após treino adequado, o seu médico pode permitir que administre a si próprio a injeção de Nplate. Por favor leia as instruções no final deste folheto de como injetar Nplate, de acordo com o discutido com o seu médico. Se o seu médico permitiu que administre a si próprio a injeção, o seu médico deve segui-lo mensalmente para este determinar se Nplate está a resultar para si, ou se outro tratamento deve ser considerado.

Após o primeiro mês a autoadministrar Nplate, terá que mostrar que ainda consegue preparar e injetar Nplate corretamente.

## **Se utilizar mais Nplate do que deveria**

O seu médico vai garantir que lhe é administrada a quantidade certa de Nplate. Se lhe foi dado mais Nplate do que deveria, pode não sentir quaisquer sintomas físicos mas a sua contagem de plaquetas do sangue pode aumentar para valores muito elevados e consequentemente aumentar o risco de coágulos sanguíneos. Desta forma, se o seu médico suspeitar que lhe foi administrado mais Nplate do que deveria, recomenda-se que seja vigiado para ver se existem quaisquer sinais ou sintomas de efeitos indesejáveis e para que lhe seja dado imediatamente um tratamento apropriado.

Se o seu médico permitiu que administre a si próprio a injeção, e utilizar mais Nplate do que deveria, informe o seu médico imediatamente.

### **Se utilizar menos Nplate do que deveria**

O seu médico irá assegurar que recebe a quantidade correta de Nplate. Caso lhe seja administrado menos Nplate do que deveria, poderá não sentir quaisquer sintomas físicos, mas a contagem de plaquetas poderá tornar-se baixa e assim aumentar o risco de hemorragia. Assim, se o seu médico suspeitar que lhe foi administrado menos Nplate do que deveria, é recomendada a monitorização de sinais e sintomas de efeitos indesejáveis e que lhe seja dado tratamento adequado imediatamente.

Se o seu médico permitiu que administre a si próprio a injeção, e utilizar menos Nplate do que deveria, informe o seu médico imediatamente.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Nplate**

Se não lhe foi administrada uma dose de Nplate, o seu médico dir-lhe-á quando deverá administrar a sua dose seguinte.

Se o seu médico permitiu que administre a si próprio a injeção, e se esquecer de administrar Nplate, informe o seu médico imediatamente.

### **Se parar de utilizar Nplate**

Se parar de utilizar Nplate é provável que o número de plaquetas no seu sangue volte a baixar (trombocitopenia). O seu médico decidirá se deve parar a utilização de Nplate.

### **Administrar a si próprio a injeção de Nplate**

O seu médico poderá decidir que é melhor para si administrar você mesmo a injeção de Nplate. Se assim for, o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico demonstrarão como injetar Nplate a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento se não foi devidamente formado. É muito importante a preparação adequada de Nplate e a administração da dose correta (ver secção 7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de Nplate, no final deste folheto).

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas**

- dor de cabeça;
- reação alérgica;
- infeção das vias respiratórias superiores.

### **Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

- alterações da medula óssea, incluindo aumento das fibras da medula óssea (reticulina);
- dificuldade em dormir (insónia);
- tonturas;
- formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés (parestesia);
- enxaquecas;
- vermelhidão na pele (afrontamentos);
- coágulo de sangue numa artéria pulmonar (embolia pulmonar);
- náuseas;
- diarreia;

- dor abdominal;
- indigestão (dispepsia);
- prisão de ventre;
- comichão na pele (prurido);
- sangrar por baixo da pele (equimose);
- nódoa negra (contusão);
- erupção cutânea;
- dor nas articulações (artralgia);
- dor muscular ou fraqueza (mialgia);
- dor nas mãos ou pés;
- espasmo muscular;
- dor nas costas;
- dor nos ossos;
- cansaço (fadiga);
- reações no local da injeção;
- inchaço das mãos ou pés (edema periférico);
- sintomas semelhantes aos da gripe (doença semelhante à gripe);
- dor;
- fraqueza (astenia);
- febre (pirexia);
- arrepios;
- contusão;
- inchaço da cara, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade a engolir ou a respirar (angiedema);
- gastroenterite;
- palpitações;
- inflamação dos seios nasais (sinusite);
- inflamação das vias que transportam o ar para os pulmões (bronquite);
- coágulos sanguíneos nas veias (trombose venosa profunda).

**Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas (podem ser identificadas nas análises de sangue ou urina)**

- contagem de plaquetas reduzida (trombocitopenia) e contagem de plaquetas reduzida (trombocitopenia) após parar Nplate;
- contagem de plaquetas mais elevada que o normal (trombocitose);
- anemia.

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas**

- insuficiência da medula óssea; alterações da medula óssea que provocam cicatriz (mielofibrose); baço aumentado (esplenomegalia); sangrar da vagina (hemorragia vaginal), sangrar do reto (hemorragia retal); sangrar da boca (hemorragia da boca); sangrar no local da injeção (hemorragia no local da injeção);
- ataque cardíaco (enfarte do miocárdio); aumento da frequência cardíaca;
- tonturas ou sensação de andar à roda (vertigens);
- problemas com os olhos incluindo: sangrar no olho (hemorragia da conjuntiva); dificuldades em focar ou visão embaçada (alteração da acomodação, edema papilar ou deficiência da visão); cegueira; comichão nos olhos (prurido do olho); aumento das lágrimas (aumento do lacrimejar); ou distúrbios visuais;
- problemas no sistema digestivo incluindo: vômito; mau hálito (odor da respiração); dificuldade em engolir (disfagia); indigestão ou azia (doença de refluxo gastroesofágico); sangue nas fezes (hematoquezia); desconforto no estômago; feridas ou bolhas na boca (estomatite); dentes descolorados (descoloração dentária);
- peso diminuído; peso aumentado; intolerância ao álcool; perda de apetite (anorexia ou apetite diminuído); desidratação;

- sensação generalizada de desconforto (mal-estar geral); dor no peito; irritabilidade; inchaço da cara (edema facial); sensação de calor; temperatura corporal aumentada; sensação de nervosismo;
- gripe; infecção localizada; inflamação das vias do nariz e garganta (nasofaringite);
- problemas do nariz e garganta incluindo: tosse; corrimento nasal (rinorreia); garganta seca; falta de ar ou dificuldade em respirar (dispneia); congestão nasal; dor ao respirar (respiração dolorosa);
- dor e inchaço nas articulações provocado pelo ácido úrico (produto da metabolização dos alimentos) (gota);
- rigidez muscular; fraqueza muscular; dor nos ombros; contração muscular;
- problemas com o seu sistema nervoso incluindo contrações involuntárias dos músculos (clonus); sentido do gosto distorcido (disgeusia); diminuição do sentido do gosto (hipogeusia); diminuição da sensibilidade, especialmente na pele (hipostesia); alteração das funções nervosas nos braços e nas pernas (neuropatia periférica); coágulos sanguíneos do seio transversal (trombose do seio transversal);
- depressão; sonhos anormais;
- perda de cabelo (alopecia); sensibilidade à luz (reação de fotossensibilidade); acne; reação alérgica na pele na sequência do contacto com alérgeno (dermatite de contacto); manifestações na pele com erupção cutânea e bolhas (eczema); pele seca; vermelhidão da pele (eritema); erupção cutânea com descamação grave (erupção cutânea esfoliativa); crescimento anormal do cabelo; espessamento e comichão na pele associado ao coçar repetido (prurigo); sangrar por baixo da superfície da pele ou nódoa negra debaixo da pele (púrpura); erupção cutânea irregular (erupção papulosa); erupção cutânea com comichão (erupção pruriginosa); erupção cutânea generalizada com comichão (urticária); irregularidade na pele (nódulo cutâneo); cheiro anormal da pele (odor da pele anormal);
- problemas de circulação incluindo coágulos sanguíneos na veia do fígado (trombose da veia porta); tensão arterial baixa (hipotensão); bloqueio de um vaso sanguíneo ou (embolia periférica); fluxo sanguíneo reduzido nas mãos, tornozelos ou pés (isquemia periférica); inchaço e coagulação numa veia, que pode estar muito sensível ao toque (flebite ou tromboflebite superficial); coágulos sanguíneos (trombose);
- Uma alteração rara caracterizada por períodos de ardor, vermelhidão e calor nos pés e mãos (eritromelalgia).

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas (podem ser identificadas nas análises ao sangue ou à urina)**

- um tipo raro de anemia na qual os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas se apresentam em número reduzido (anemia aplásica);
- contagem de glóbulos brancos aumentada (leucocitose);
- excesso de produção de plaquetas (trombocitemia); aumento da contagem de plaquetas; contagem anormal das células do sangue que previnem hemorragias (contagem de plaquetas anormal);
- alterações em algumas análises ao sangue (transaminases aumentadas; lactato desidrogenase sanguínea aumentada);
- ou cancro dos glóbulos brancos (mieloma múltiplo);
- proteínas na urina.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Nplate**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis (EXP). O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

### **Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).**

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Este medicamento poderá ser retirado do frigorífico por um período de 30 dias à temperatura ambiente (até 25°C) quando conservado na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Nplate**

- A substância ativa é o romiplostim.

Cada frasco para injetáveis de Nplate 250 microgramas de pó para solução injetável contém um total de 375 microgramas de romiplostim. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir a administração dos 250 microgramas de romiplostim. Após dissolução, um volume a administrar de 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

Cada frasco para injetáveis de Nplate 500 microgramas de pó para solução injetável contém um total de 625 microgramas de romiplostim. Em cada frasco para injetáveis inclui-se um acréscimo de solução para garantir a administração dos 500 microgramas de romiplostim. Após dissolução, um volume a administrar de 1 ml de solução contém 500 microgramas de romiplostim (500 microgramas/ml).

- Os outros componentes são:  
Pó: manitol (E421), sacarose, L-histidina, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e polissorbato 20.  
Solvente: água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Nplate e conteúdo da embalagem**

Nplate é um pó branco para solução injetável fornecido num frasco para injetáveis de vidro de 5 ml de dose única.

Nplate é fornecido em kits individuais ou múltiplos de 4 kits. Cada kit contém:

- 1 frasco para injetáveis de 250 microgramas ou 500 microgramas de romiplostim.
- 1 seringa pré-cheia contendo 0,72 ou 1,2 ml de água para preparações injetáveis para reconstituição.
- 1 êmbolo para a seringa pré-cheia.
- 1 adaptador de frascos para injetáveis estéril.
- 1 seringa de 1 ml com fecho Luer estéril.
- 1 agulha de segurança estéril.
- 4 compressas com álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

**Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf.: +45 39617500

**Malta**

Amgen S.r.l.  
Italy  
Tel: +39 02 6241121

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +372 586 09553

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Este folheto informativo foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**7. Instruções para preparar e administrar uma injeção de Nplate**

Esta secção contém informação sobre como deve administrar Nplate a si próprio. É importante salientar que não deve tentar autoadministrar se não tiver recebido formação por parte do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver alguma dúvida sobre como administrar, por favor solicite ajuda ao seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. É muito importante que o medicamento seja preparado corretamente e que a dose correta seja administrada.

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

Antes de começar

Passo 1. Prepare todo o material para a administração

Passo 2. Prepare o frasco para injetáveis para utilização, junte o adaptador do frasco para injetáveis

Passo 3. Prepare a seringa com água para preparações injetáveis

Passo 4. Dissolva o Nplate injetando a água para preparações injetáveis dentro do frasco para injetáveis

Passo 5. Prepare uma nova seringa para a administração

Passo 6. Prepare a agulha de injeção

Passo 7. Escolha e prepare o local para a administração

Passo 8. Administrar a solução de Nplate

Passo 9. Descarte os resíduos

**Antes de começar**

**Leia todas as instruções cuidadosamente.** Estas instruções são para doentes que já foram formados pelo seu profissional de saúde, como o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico, em como administrar a si mesmo a injeção. Se não foi formado, por favor, contacte o seu profissional de saúde.

O kit de autoadministração de Nplate deve ser mantido na embalagem original até à sua utilização, a fim de proteger o frasco de Nplate da luz. Mantenha a embalagem de autoadministração de Nplate refrigerada entre 2°C a 8°C.

Uma vez dissolvido o Nplate, injete imediatamente.

Pode ter restado algum Nplate após administração da dose prescrita para si. Não reutilize o Nplate! Qualquer resto de Nplate dissolvido deve ser eliminado imediatamente após o fim do processo de injeção. O Nplate remanescente no frasco para injetáveis NUNCA deverá ser reutilizado para outra administração.

**Passo 1. Prepare todo o material para a administração**

**Proceda de acordo com o seguinte:**

- Escolha um local bem iluminado, com uma superfície de trabalho plana, como uma mesa.
- Retire a embalagem de autoadministração do frigorífico. **Não o utilize se estiver congelado.** Se tiver dúvidas sobre a conservação, contacte o seu profissional de saúde para obter esclarecimentos adicionais. **Verifique o prazo de validade na embalagem de autoadministração. Não utilize se a data já tiver sido ultrapassada.** Pare e contacte o seu profissional de saúde.
- **Nota:** Se o seu profissional de saúde o informou que a sua dose de Nplate necessita de mais do que uma injeção de Nplate, irá necessitar de mais do que uma embalagem de autoadministração. Siga todos os passos descritos neste folheto e use quantas embalagens de autoadministração forem necessárias para completar a dose prescrita de Nplate.

- **Assegure-se que tem os seguintes artigos:**

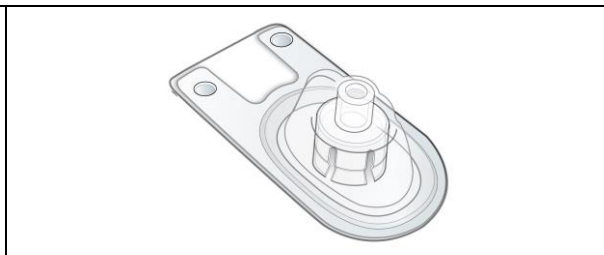
Pacotes com compressas embebidas em álcool **x4**



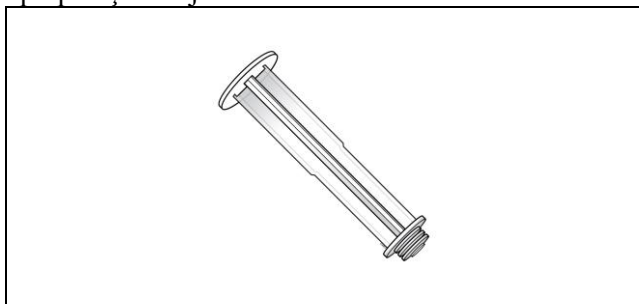
Frasco com pó para injetáveis com 250 microgramas OU com 500 microgramas **x1**



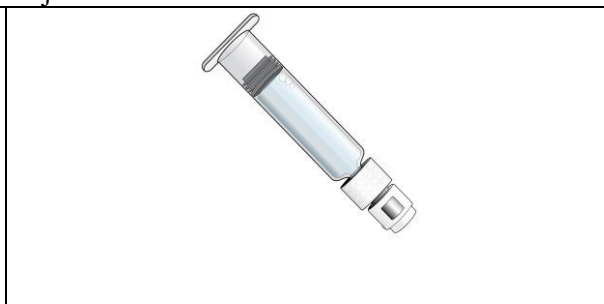
Adaptador do frasco para injetáveis de 13 mm **x1**



Êmbolo para seringa pré-cheia com água para preparações injetáveis **x1**



Seringa pré-cheia com água para preparações injetáveis **x1**



Seringa de 1 ml com fecho Luer estéril **x1**



Agulha de segurança estéril **x1**



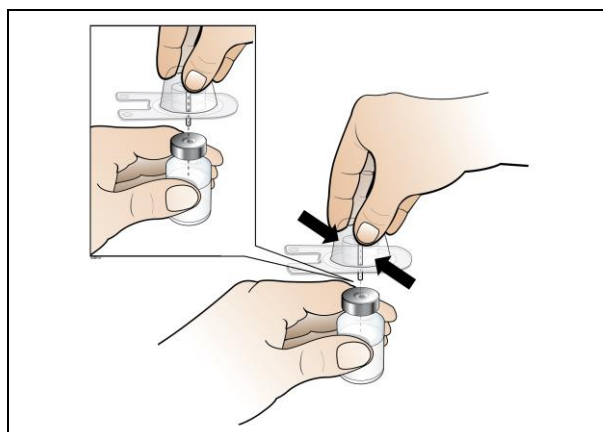
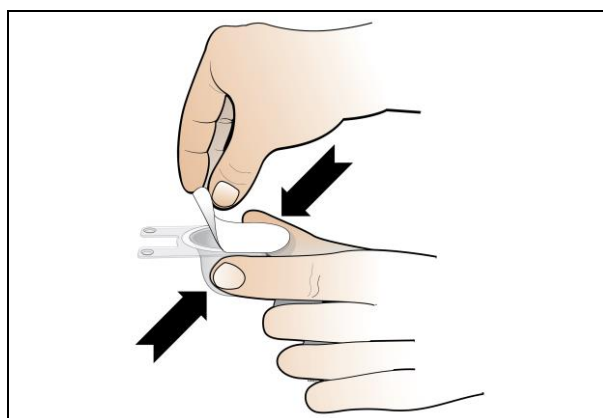
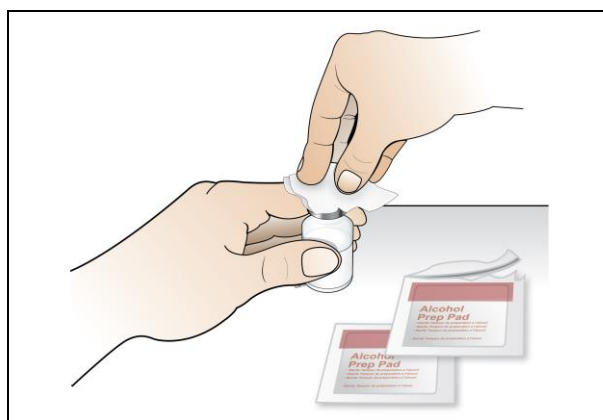
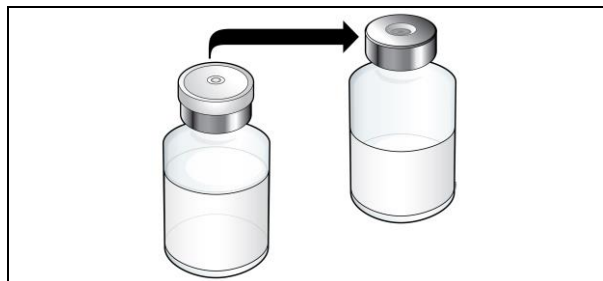
- **Não** abra nenhum artigo até estar indicado nas instruções.
- **Não** utilize artigos com evidente adulteração ou danos.
- **Não** reutilize os artigos.

## **Passo 2. Prepare o frasco para injetáveis para utilização, junte o adaptador do frasco para injetáveis**

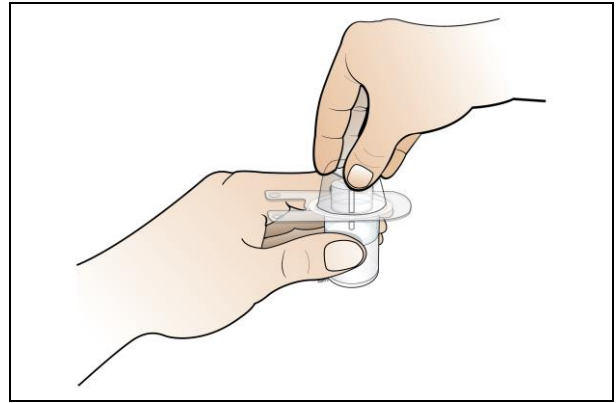
**Utilizando:** 2 pacotes de compressas embebidas em álcool, 1 frasco para injetáveis, 1 adaptador do frasco para injetáveis.

**Proceda de acordo com o seguinte:**

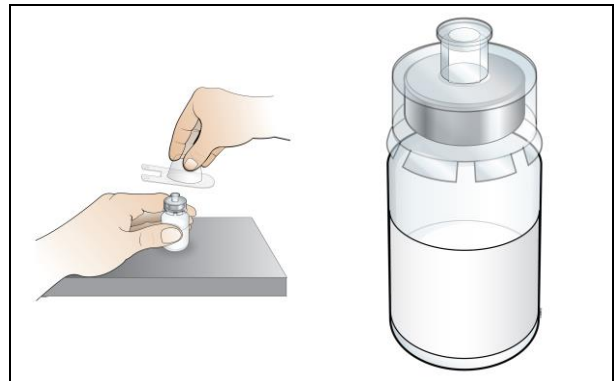
- **Lave as mãos com sabão e água quente.**
- **Limpe a superfície de trabalho plana com uma compressa embebida em álcool.**
- **Remova a rolha vermelha de plástico (250 microgramas) ou azul (500 microgramas) do frasco.**
- Usando uma nova compressa embebida em álcool **limpe a tampa do frasco para injetáveis.**
- **Não toque** na rolha do frasco para injetáveis após a limpar.
- **Retire o revestimento de papel lentamente do adaptador do frasco para injetáveis, mantendo o adaptador do frasco para injetáveis na embalagem de plástico.**
- **Não toque** na rolha do frasco para injetáveis ou no espigão do adaptador do frasco para injetáveis.
- Mantendo o **frasco para injetáveis em cima da mesa**, e mantendo o adaptador do frasco para injetáveis na embalagem de plástico, **alinhe o espigão do adaptador com o centro da rolha do frasco para injetáveis.**



- **Empurre o adaptador do frasco para injetáveis para baixo** até ficar bem colocado na posição e não ser possível empurrar mais.



- **Levante a embalagem do adaptador de frascos para injetáveis deixando o adaptador no frasco para injetáveis.**
- **Não toque no topo do adaptador de frascos para injetáveis.**



### **Passo 3. Prepare a seringa com água para preparações injetáveis**

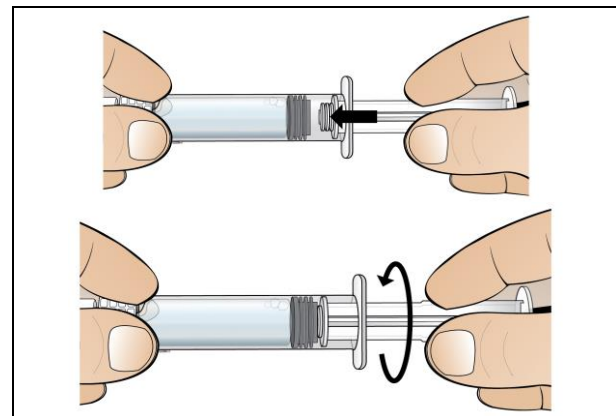
**Utilizando:** A seringa pré-cheia com água para preparações injetáveis e êmbolo para seringa.

**Antes de começar o passo 3 por favor tenha atenção ao seguinte:**

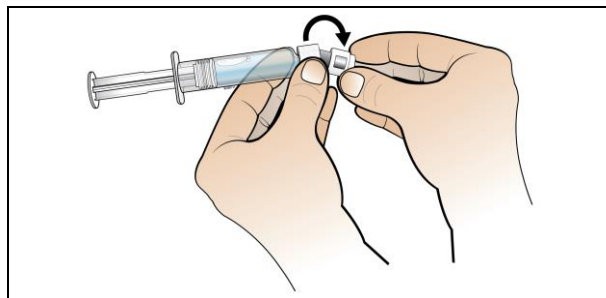
- O plástico transparente do êmbolo para seringa **DEVE** sempre estar encaixado antes de se partir a ponta branca da seringa pré-cheia com água para preparações injetáveis. Executar o passo 3a antes do 3b.

**Proceda de acordo com o seguinte:**

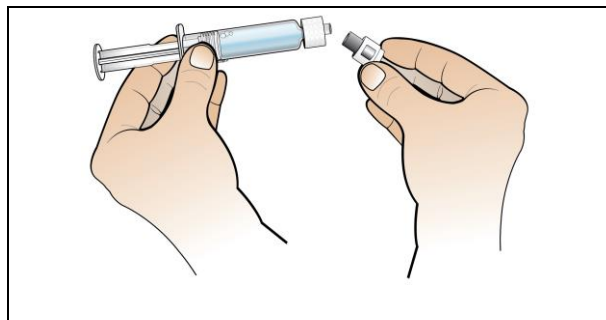
- **Passo 3a: Coloque o êmbolo de plástico transparente para seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis,** colocando a extremidade com a rosca do êmbolo dentro da seringa e rodando cuidadosamente a haste no sentido dos ponteiros do relógio no êmbolo da seringa cinzenta, até sentir uma leve resistência. Não aperte.



- **Passo 3b: Segurando a seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis com uma mão, incline a extremidade da proteção de plástico branco para baixo com a outra mão.** Este movimento irá quebrar o selo da proteção de plástico branco.



- Uma vez o selo quebrado, **puxe a proteção branca de plástico.** Irá ver a tampa de borracha cinzenta.



#### **Passo 4. Dissolva o Nplate injetando a água para preparações injetáveis dentro do frasco para injetáveis**

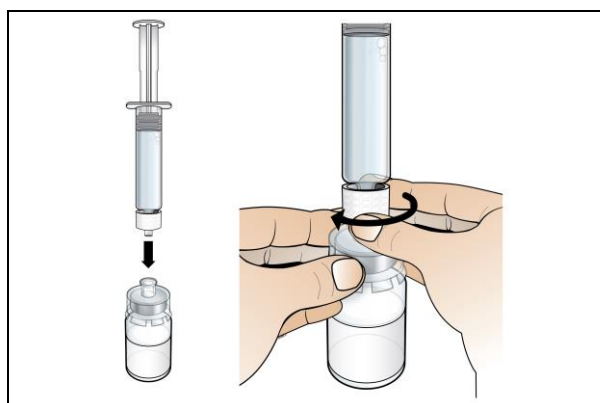
**Utilizando:** A seringa pré-cheia com água para preparações injetáveis e o frasco para injetáveis com o adaptador.

**Antes de começar o passo 4 por favor tenha atenção ao seguinte:**

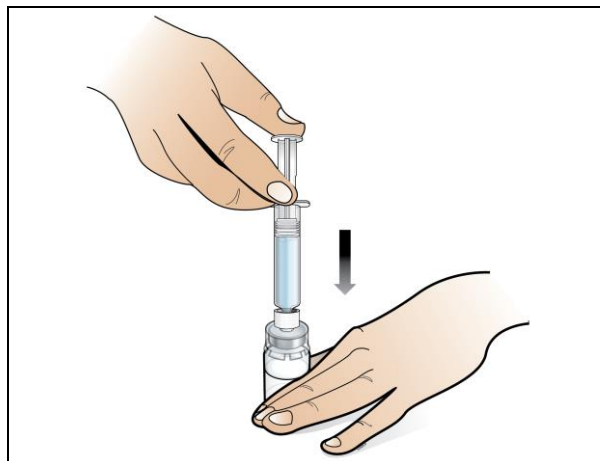
- **Dissolva** lentamente e cuidadosamente. Trata-se de um medicamento contendo proteínas e as proteínas podem facilmente ser destruídas por mistura ou agitação excessiva.

**Proceda de acordo com o seguinte:**

- **Mantendo o frasco para injetáveis na mesa, encaixe a seringa pré-cheia contendo água para preparações injetáveis no adaptador de frascos para injetáveis** segurando no exterior do adaptador de frascos para injetáveis com uma mão e rodando a ponta da seringa no sentido dos ponteiros do relógio sobre o adaptador com a outra mão até sentir uma ligeira resistência.



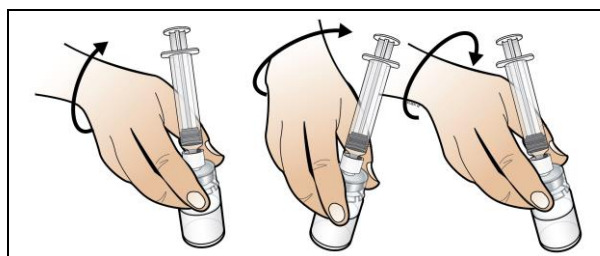
- **Muito lenta e cuidadosamente expelir toda a água para dentro do frasco para injetáveis.** A água deve escoar lentamente sobre o pó.
- **Não** forçar a água para dentro do frasco para injetáveis.
- **Nota:** Depois de expelir a água para preparações injetáveis para dentro do frasco para injetáveis é normal que o êmbolo volte para trás. Não é necessário manter a pressão do êmbolo durante o resto do passo 4.



**Empurre lenta e cuidadosamente**

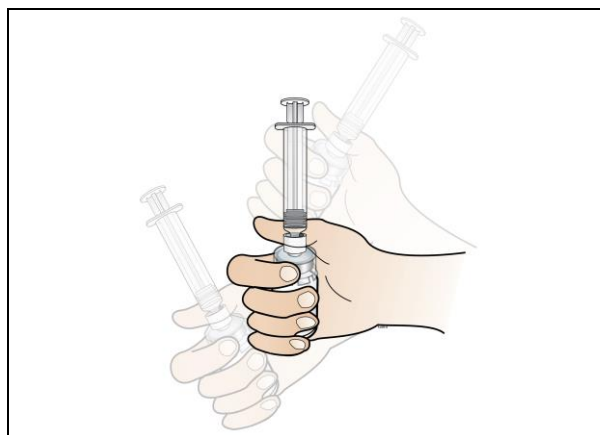
**Antes de continuar:**

- **Certifique-se** de que a solução está completamente dissolvida antes de remover a seringa.
- **Segurando entre os seus dedos o local onde o adaptador e o frasco para preparações injetáveis encaixam, agite suavemente, rodando o pulso até todo o pó estar dissolvido e o líquido no frasco para injetáveis estar límpido e incolor.**



**Correto**

- **Rode** suavemente o frasco para injetáveis.
- **Não** agite o frasco para injetáveis.
- **Não** rolar o frasco para injetáveis entre as palmas da mão.
- **Nota:** Este processo pode demorar até 2 minutos para que o pó dissolva completamente.

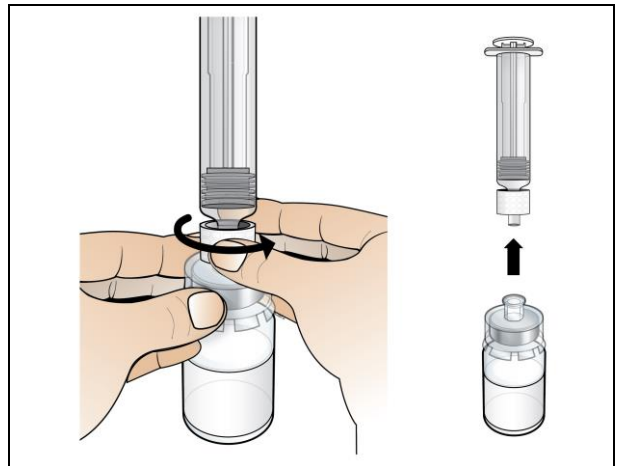


**Incorreto**

**Antes de continuar:**

- **Inspecione** visualmente a solução dissolvida para ver se existem partículas e/ou descoloração. A solução reconstituída deve ser límpida e incolor e totalmente dissolvida.
- **Nota:** Se existir **alguma coloração ou partículas na solução**, contacte o seu profissional de saúde.
- **Certifique-se** de que a solução está completamente dissolvida antes de remover a seringa.

- Quando o Nplate estiver completamente dissolvido, remova a seringa vazia do adaptador rodando no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



- Descarte a seringa vazia para o contentor de objetos cortantes. Mantenha o frasco com Nplate dissolvido. Prepare imediatamente a nova seringa para administração.
- Não atrase a administração de Nplate.

#### **Passo 5. Prepare uma nova seringa para a administração**

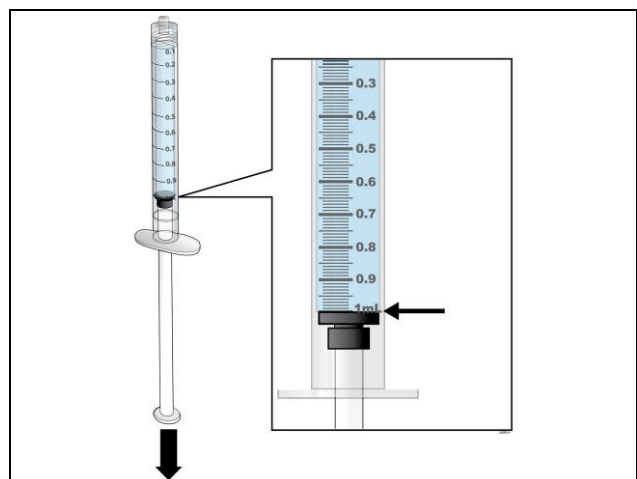
**Utilizando:** Uma nova seringa de 1 ml e o frasco com o Nplate dissolvido.

**Antes de continuar:**

- **Certifique** a sua dose antes de começar este passo.
- **Nota:** A solução de Nplate é altamente potente e daí a importância da precisão na medição da dose.
- **Assegure-se** que todas as bolhas de ar são removidas antes da administração.

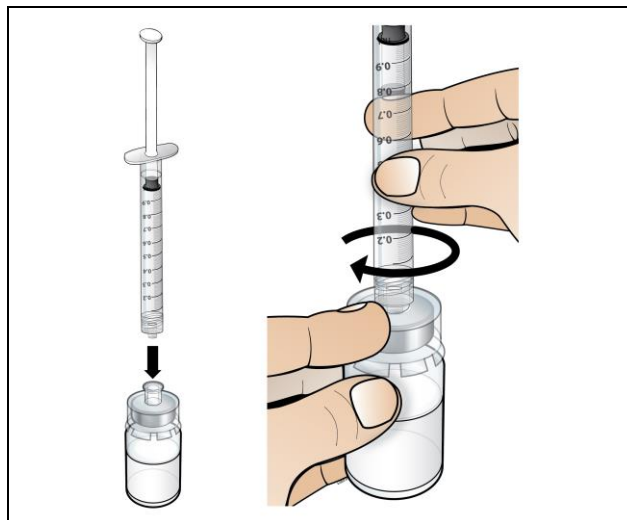
**Proceda de acordo com o seguinte:**

- **Retire a seringa de 1 ml da embalagem.**
- **Puxe o êmbolo até à marca de 1 ml.**
- **Não** puxe o êmbolo da seringa mais do que a marca de 1 ml.

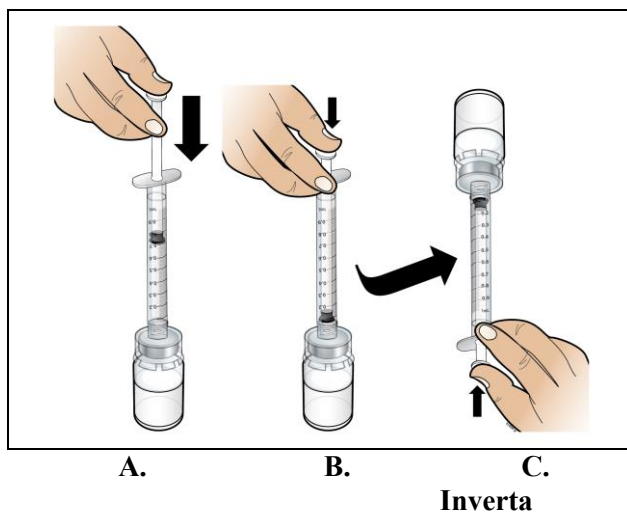


**Puxe o êmbolo até à marca de 1 ml**

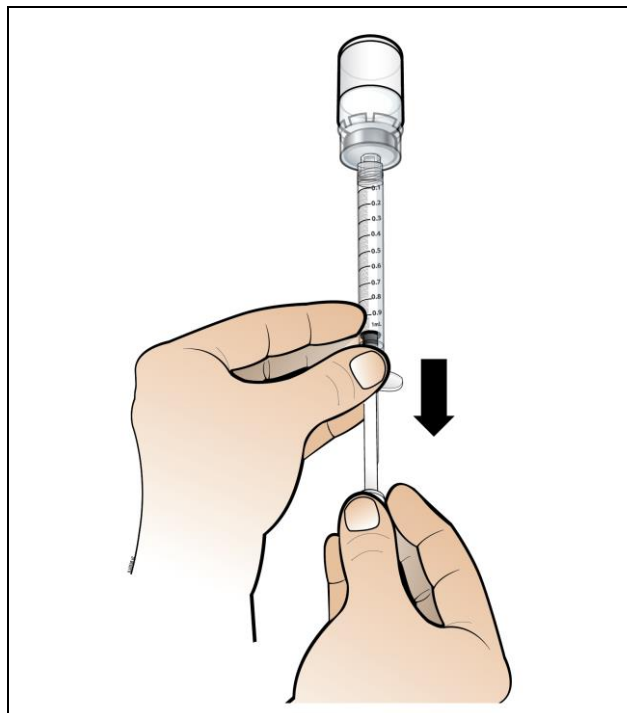
- **Encaixe a seringa de 1 ml no adaptador do frasco para injetáveis** de solução Nplate dissolvida rodando a ponta da seringa no sentido dos ponteiros do relógio sobre o adaptador de frascos para injetáveis até sentir uma ligeira resistência.



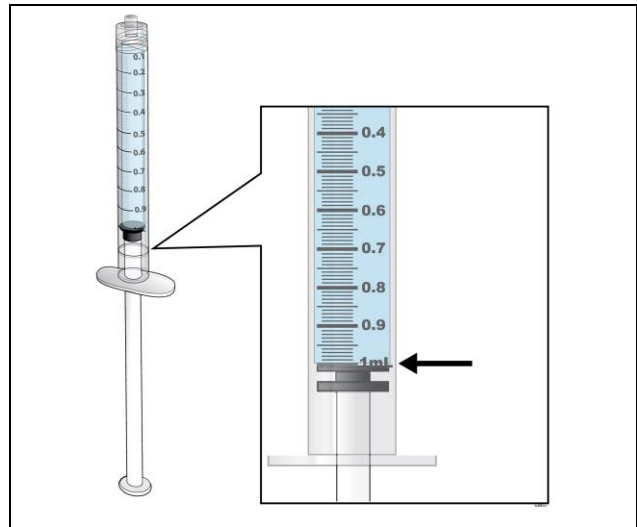
- Empurre o ar para o frasco para injetáveis.**
- Mantenha a pressão no êmbolo da seringa.**
- Inverta a unidade acoplada seringa-frasco para injetáveis**, de modo a que o frasco para injetáveis fique por cima da seringa.



- **Retire toda a solução para o interior da seringa.**
  - O volume máximo a ser utilizado para o frasco de 250 microgramas é de 0,5 ml e para o frasco 500 microgramas é de 1 ml.
- **Não retire o êmbolo da seringa.**

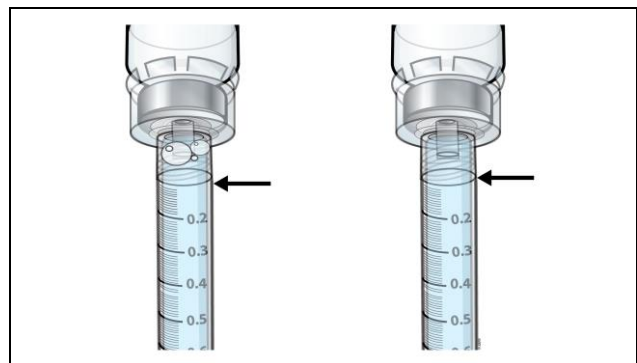


- **Assegure-se** que o êmbolo permanece dentro da seringa.



**Correto**

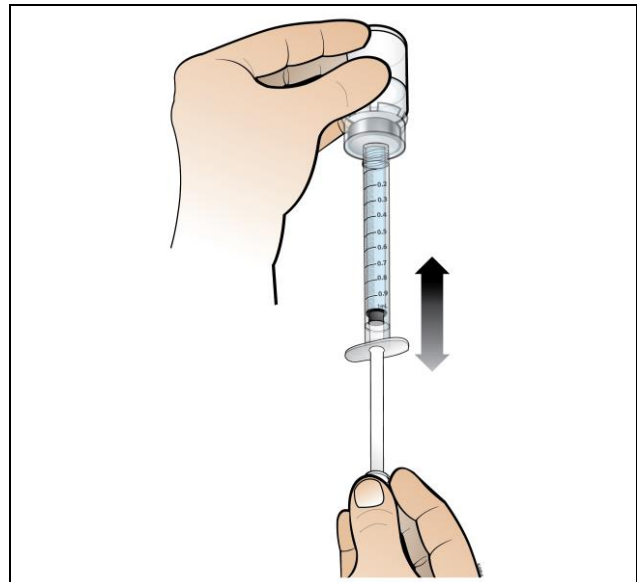
- **Verifique e remova todas as bolhas de ar da seringa.**
  - Bata suavemente na seringa com os dedos para separar as bolhas da solução.
  - Lentamente **empurre o êmbolo** para forçar as bolhas de ar a saírem.



**Bolhas de ar: Incorreto**

**Correto**

- Lentamente retire o êmbolo para encher a seringa apenas com a quantidade prescrita pelo seu profissional de saúde.
- **Certifique-se** que a parte superior do êmbolo da seringa está na linha de marcação que corresponde à dose prescrita. Se necessário empurrar para trás o líquido no frasco para obter a dose desejada.

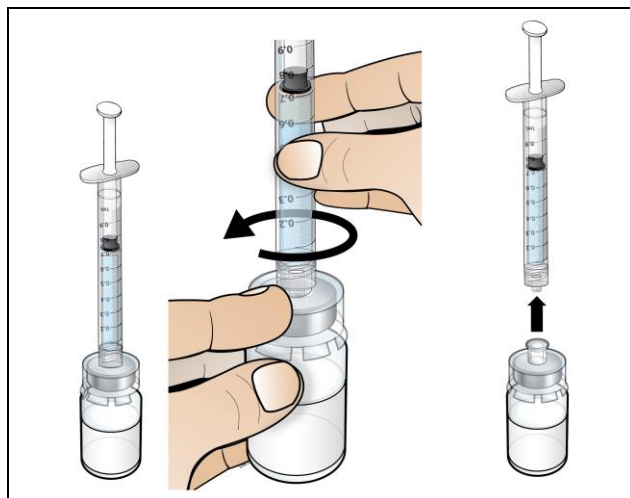


**Ajuste a quantidade à dose que lhe foi prescrita**

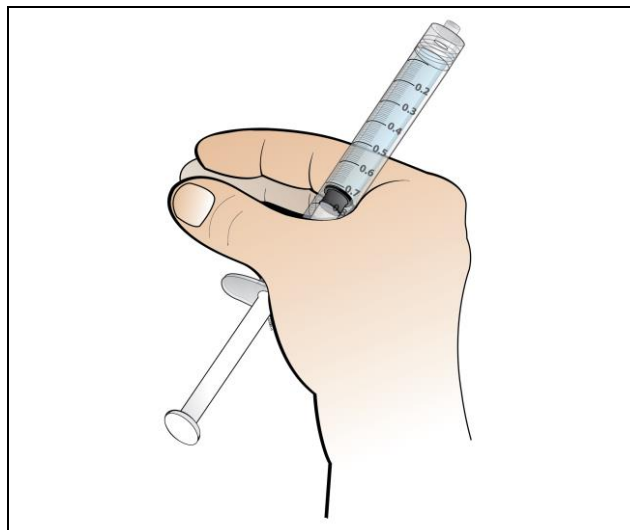
- **Faça uma certificação final** para assegurar que tem a quantidade exata de solução na seringa e que retirou todas as bolhas de ar da seringa.

**Antes de continuar:**

- **Verifique** que a quantidade correta de solução continua na seringa.
- **Assegure-se** que todas as bolhas de ar foram removidas da seringa.
- Uma vez removidas todas as bolhas de ar e a seringa cheia com a quantidade correta **desencaixe a seringa do adaptador de frascos para injetáveis rodando-a.**



- **Mantenha a seringa cheia na sua mão e não toque na ponta da seringa.**
- **Não** vire a seringa para baixo depois de a remover do frasco para injetáveis.

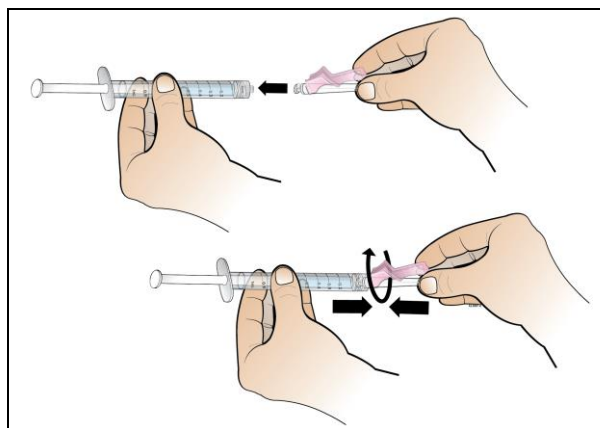
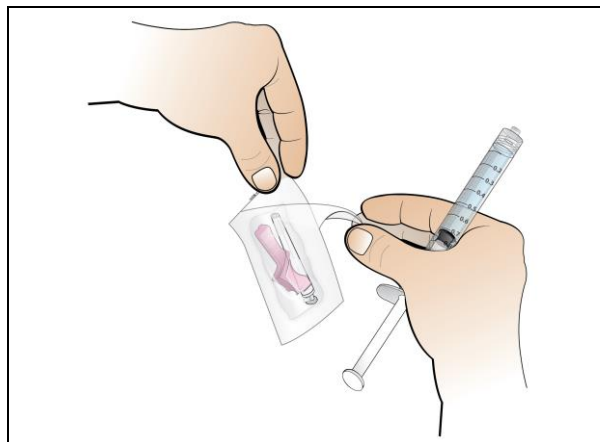


## Passo 6. Prepare a agulha de injeção

**Utilizando:** A seringa cheia com o Nplate doseado e a agulha de segurança estéril.

**Proceda de acordo com o seguinte:**

- Mantenha a seringa na palma da sua mão com a ponta virada para cima, **remova a agulha de segurança da embalagem.**
- **Encaixe a agulha de segurança** na seringa cheia. **Rode com força para encaixar** a agulha de segurança na seringa. **Rode no sentido dos ponteiros do relógio** para travar a ponta da seringa com o fecho Luer.
- O medicamento está pronto para administração. Continue para o passo 7 **IMEDIATAMENTE.**

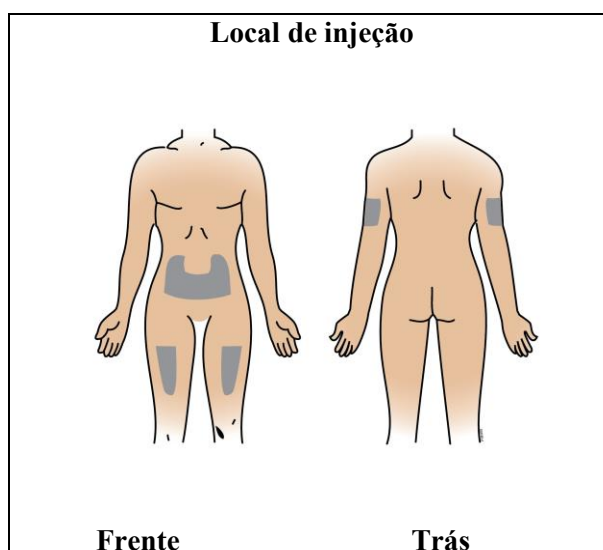


## Passo 7. Escolha e prepare o local para a administração

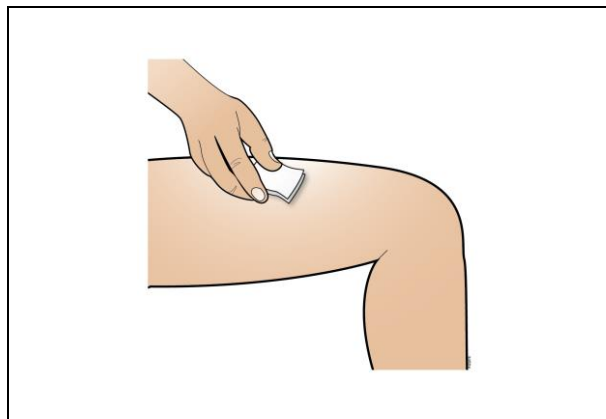
**Utilizando:** Uma nova compressa embebida em álcool.

**Proceda de acordo com o seguinte:**

- **Escolha o local para a injeção.** Os três locais recomendados para a injeção de Nplate são:
  - Parte da frente as coxas
  - Abdômen, com exceção da zona situada a 5 centímetros em torno do umbigo
  - Se alguém está a administrar-lhe a injeção, poderá usar a zona exterior dos braços
- **Alterne** a zona de injeção.



- **Não injete em zonas onde a pele se apresente macia, magoada e dura.**
- **Não** injetar em zonas com cicatrizes ou estrias.
- Limpe o local onde vai injetar Nplate com uma compressa embebida em álcool, utilizando movimentos circulares.
- **Não** volte a tocar na área antes de administrar a injeção.

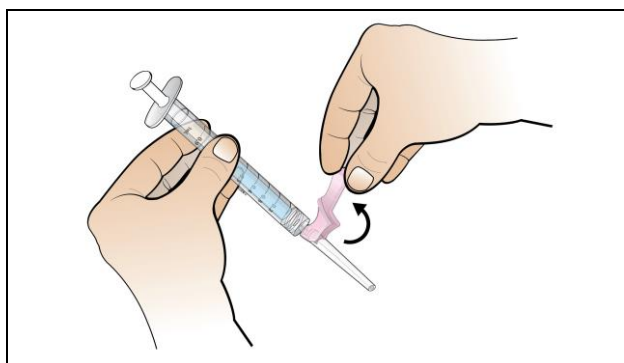


## Passo 8. Administrar a solução de Nplate

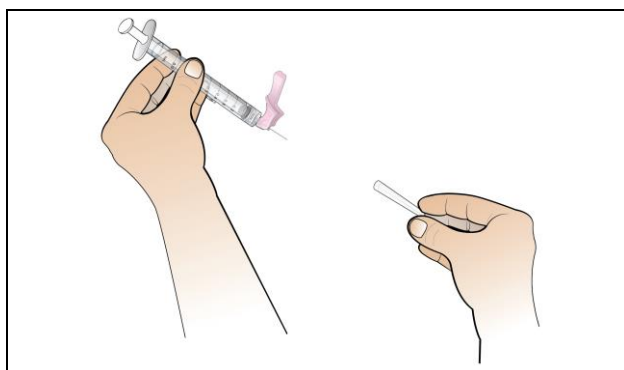
**Utilizando:** Seringa cheia e agulha já montadas.

**Proceda de acordo com o seguinte:**

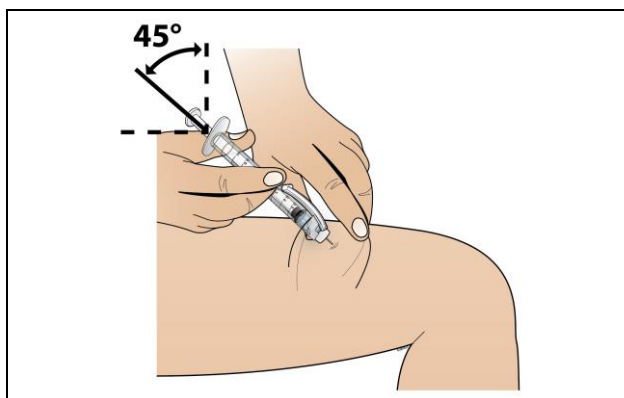
- **Retire a proteção cor-de-rosa puxando-a para trás** (em direção à seringa e afastando-a da agulha).



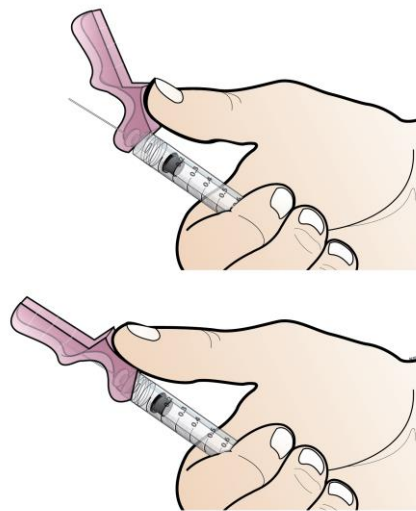
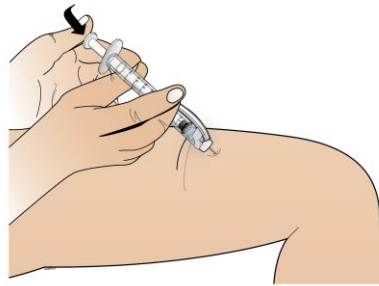
- **Retire a proteção transparente da agulha** segurando na seringa com uma mão e retirando a proteção diretamente para fora com a outra mão.
- **Remova a proteção transparente da agulha** antes de injetar.



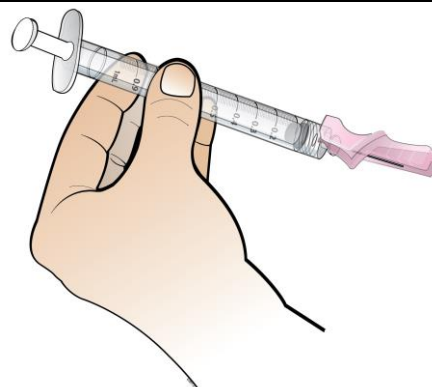
- Com uma mão, **aperte suavemente a área limpa** da pele e segure-a firmemente. Com a outra mão, **segure a seringa (como um lápis)** fazendo um ângulo de 45 graus com a pele.
- Com um movimento curto e incisivo, **empurre a agulha até entrar na pele.**



- Injetar a dose prescrita por via subcutânea, como indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Quando a seringa estiver vazia, puxe a seringa, **com cuidado para manter o mesmo ângulo inserido.**
- Pode ocorrer uma pequena hemorragia no local de injeção. Pode pressionar com algodão ou compressa no local de injeção durante 10 segundos.
- **Não esfregue o local de injeção.** Se necessário, pode cobrir o local de injeção com um penso.
- **Depois de injetar, use o polegar (ou ponta do dedo) ative a proteção de segurança cor-de-rosa empurrando a proteção para a frente utilizando a mesma mão até ouvir e/ou sentir um estalido/encaixe.**



- **Confirme visualmente** que a ponta da agulha está coberta. Utilize sempre a proteção de segurança cor-de-rosa para tapar a agulha antes de a eliminar.



## Passo 9. Descarte os resíduos

Proceda de acordo com o seguinte:

- **Elimine imediatamente a seringa e a agulha coberta** num recipiente para objetos cortantes aprovado.
- **Elimine imediatamente o frasco para injetáveis de Nplate usado** para um contentor de desperdícios adequado.
- **Certifique-se de todos os outros materiais são eliminados em recipientes apropriados.**

O dispositivo de injeção e o Nplate **NUNCA** deverão ser reutilizados.

- **Elimine** a agulha usada e a seringa num contentor resistente à perfuração.
- **Elimine** o Nplate que sobrou num contentor de desperdícios adequado. **O Nplate que sobrou NUNCA deverá ser reutilizado para outra administração.**