República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCION No. 2020022389 DE 8 de Julio de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20027769 **RADICACIÓN:** 20181258336 **FECHA:** 14/12/2018
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-0013068-R1 **VIGENCIA**: 09/11/2023

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2012009562 de 17 de abril de 2012, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2012M-0013068 para IMPORTAR Y VENDER el producto NPLATE® a favor de AMGEN EUROPE B.V. NETHERLAND con domicilio en HOLANDA.

Que mediante Resolución No. 2018045906 del 25 de octubre de 2018, el INVIMA concedió la renovación del Registro Sanitario No. INVIMA 2018M-0013068-R1 para IMPORTAR Y VENDER el producto NPLATE® 250 mcg, a favor de AMGEN EUROPE B.V. NETHERLAND con domicilio en HOLANDA.

Que mediante Resolución No. 2019006660 de 25 de Febrero de 2019, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2018045906 del 25 de octubre de 2018, en la parte Resolutiva, ítem indicaciones el cual queda de la siguiente manera:

INDICACIONES: Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Que mediante escrito No. 20181258336 radicado el 14 de diciembre de 2018 la señora Ángela María Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario en mención, respecto a: Cambio o ampliación de indicaciones.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada con radicado inicial No. 20181258336 del 14 de diciembre de 2018, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 02 de 2019 numeral 3.4.2.3, recomendó:

"*Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:*

- *Modificación de dosificación*
- *Modificación de grupo etario*
- *Modificación de indicaciones*
- *Modificación de precauciones y advertencias*
- *Modificación de reacciones adversas*
- *Información para prescribir e inserto versión 6, de diciembre de 2018*

Adicionalmente, la Sala considera que la información para prescribir e inserto deben ajustarse al presente concepto."

Que mediante Auto No. 2019005927 del 27 de mayo de 2019, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió:

1. Allegar ajustada la información para prescribir e inserto versión 6, de diciembre de 2018 conforme el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2019 numeral 3.4.2.3,
2. Y aclarar, justificar y/o corregir el párrafo de la posología en lo referente a la dilución y la estabilidad del producto diluido, ya que una vez revisada la información que reposa en el expediente se evidencia que la información aprobada en su registro difiere de la que reporta en el inserto, ya que no se encuentra resolución donde esté aprobada la estabilidad del producto diluido, ni compatibilidad con Cloruro de Sodio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCION No. 2020022389 DE 8 de Julio de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que mediante escrito No. 20191163080 del 23 de agosto de 2019, el interesado allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos, presentando a lo citado en el requerimiento oficial:

1. Se adjunta IPP e inserto para el producto, ajustados conforme a los textos aprobados en el Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.2.3. Adicionalmente, producto de la revisión anual de rutina del documento, se han realizado algunos ajustes editoriales y de formato que no afectan la información previamente revisada y aprobada por la Sala Especializada.
2. Conforme al ajuste solicitado y la revisión del documento, se ha actualizad la fecha de revisión de la IPP e inserto ajustado que corresponden a la versión 6, de mayo de 2019.
3. Justificación del párrafo de posología en lo referente a la dilución y la estabilidad del producto diluido.

Que una vez revisada la documentación allegada como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 17 de 2019 numeral 3.4.2.1, emitió el siguiente concepto:

"CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- *Modificación de dosificación*
- *Inserto versión 6, de mayo de 2019*
- *Información para prescribir versión 6, de mayo de 2019*

Que la información técnica consignada en los textos del IPP e inserto se ajustan a lo aprobado en el registro Sanitario del producto en referencia.

Que una vez revisados los documentos Técnico/ Legales allegados en el radicado de la referencia, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2012009562 del 17/04/2012 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2018M-0013068-R1 a favor AMGEN EUROPE B.V. NETHERLAND con domicilio en HOLANDA, para el producto NPLATE® 250 MCG en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR:**

1. la Información para prescribir e inserto versión 6, allegado mediante escrito No. 20191163080 del 23 de agosto de 2019, del cual reposa fiel copia en el expediente. (folio 77 a 91)
2. Modificación de dosificación
3. Modificación de grupo etario
4. Modificación de indicaciones
5. Modificación de precauciones y advertencias
6. Modificación de reacciones adversas

En adelante figurara así:

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de 50 x 10^9/L a 200 x 10^9/L.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la tabla ajuste de dosis para pacientes adultos (Tabla 1) o la tabla ajuste de dosis para pacientes pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Nplate está previsto para uso crónico.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para ajuste de dosis en adultos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10^9/L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y 200 x 10^9/L.	Cada 2 semanas

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Recuento de plaquetas (x 10^9/L)	Acción	Frecuencia de ajuste
> 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10^9/L. ▪ Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. ▪ Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas (x 10^9/L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea < 200 x 10^9/L. ▪ Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. ▪ Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.	Cada semana

Recuento de plaquetas ($x\ 10^9$/L)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		

Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

Dosis del paciente	Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) x Dosis en mcg/kg Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento. ➢ En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. ➢ En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
Si la dosis del paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución. La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Si la dosis del paciente es < 23 mcg	La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana).
Ejemplo	Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual para el paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución. La concentración resultante es de 125 mcg/mL. **Volumen a administrar (mL) = 10 mcg/125 mcg/mL = 0,08 mL**

Discontinuación del tratamiento

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia. Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.
Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.
Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución, se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.
El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del vial y reconstitución de los viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido total de romiplostim por vial		Volumen de agua estéril para inyección		Producto administrable y volumen	Concentración final
250 mcg	375 mcg	agregar	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL

Dilución (necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)
La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg, se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:
Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones durante la administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección. Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea.

Nuevas indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia, tras la finalización del tratamiento
Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento.

Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea
Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas
Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) existente
Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes adultos con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de la respuesta a Nplate
Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación
Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos
Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad
Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo
La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.
En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad perinatal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso durante el período de lactancia
Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos
La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El OR para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor p = 0,0018).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con PTI, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

Uso en pacientes de edad avanzada
De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75. No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis
No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad
No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones medicamentosas
No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los

recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos sobre los ensayos de laboratorio
No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:
Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con PTI. Entre las reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes ≥ 5% superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con PTI.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido) [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia Trombocitosis Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Frecuente Frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Dispepsia	Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia Dolor en las extremidades Mialgia Dolor musculoesquelético[a]	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Parestesia	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido) [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	Hemorragia	Frecuente
	Eritromelalgia	Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por Órganos y Sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.

Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.
[a] Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.
+Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematopoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA.
La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia ≥ 1/10 es Muy frecuente; la frecuencia ≥ 1/100 a < 1/10 es Frecuente; la frecuencia ≥ 1/1.000 a < 1/100 es Poco Frecuente; la frecuencia < 1/1.000 es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia > 5% entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia.

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia ≥ 5% superior en los pacientes en el grupo de romiplostim (n = 84) versus el grupo de placebo (n = 41) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

Pacientes pediátricos:
La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido[TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Infección de las vías Respiratorias Superiores Rinitis Faringitis Conjuntivitis Infección en los Oídos Gastroenteritis Sinusitis	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Tos Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Abdominal Superior Diarrea	Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción Púrpura Urticaria	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pirexia Inflamación Periférica	Muy frecuente Frecuente
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La tabla se resume por Clasificación de Órganos y Sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim-placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.0 de MedDRA

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia ≥ 1/10 es Muy frecuente; la frecuencia ≥ 1/100 a < 1/10 es Frecuente; la frecuencia ≥ 1/1.000 a < 1/100 es Poco Frecuente; la frecuencia < 1/1.000 es Rara.

La trombositosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombositosis grado ≥ 3 o seria.

En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para PTI, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes ≥ 25% en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaríngeo (25,4%).

Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:
En dos estudios pivotales Fase 3 sobre PTI en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos (≥ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas < 20 x 10^9/L. Todos los eventos de sangrado > grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas < 50 x 10^9/L.

En dichos estudios de Fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de Fase 3 en relación con la PTI en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:
En el Estudio pediátrico Fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad
Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos en adultos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia poscomercialización
Se informaron casos de eritromelalgia.
Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema.

ARTÍCULO SEGUNDO: Se notificará por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020, y en concordancia con lo establecido en el parágrafo tercero del Artículo primero de la Resolución No. 2020012926 del 3

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCION No. 2020022389 DE 8 de Julio de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

de Abril de 2020. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo, y tendrá efectos a partir del día hábil siguiente en que se levante la medida de suspensión de términos.

ARTÍCULO TERCERO: Contra el presente acto administrativo procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos **Invima** dentro de los diez (10) días siguientes a la fecha en que se levante la medida de suspensión de términos.

ARTÍCULO CUARTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 8 de Julio de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR(A) TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scharrism, Técnico: lwilchesb Revisó: glopezgo

Signature valid

Firmado digitalmente por JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Fecha: 2020.07.08 20:43:52 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia